

LINFOMA DE CÉLULAS T ADULTAS: NOVAS PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO

Deixe um comentário / Caderno de Ciências da Saúde, Edição 110/Mai22 - Volume 26 / Por Revista F&T

REGISTRO DOI: 10.5281/zenodo.6591794

Autores:

Daniely de Faria Xavier¹,

Samuel Saraiva Sousa¹,

Ana Laura de Lima¹,

Giovanna de Oliveira¹,

Gioconda Emanuella D. de D. Moura²

Filiação:

1. Discente da Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo / SP, Brasil

2. Docente da Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo / SP, Brasil

RESUMO

A leucemia de células T adultas (ATL) é uma neoplasia causada pelos vírus HTLV-1 e HTLV-2 e é caracterizada pela proliferação intramedular exacerbada de linfócitos com presença inclusive de linfócitos atípicos. Apesar de presente somente em cerca de 5% dos portadores do vírus, o número total de infectados mundialmente pelo HTLV é estimado em 20 milhões e o Brasil detém cerca 12,5% (2,5 milhões) desse número, o que o torna o país com o maior número absoluto de infectados. Ainda assim, o HTLV é um agente etiológico pouco conhecido. Além disso, a sobrevida dos pacientes afetados é, em média, de 6 meses a quatro anos devido a sua agressividade. Essa extensiva malignidade é justificada por, além da própria fisiopatologia da leucemia, o seu difícil diagnóstico precoce e a baixa responsividade dessa neoplasia às terapias atuais, principalmente a quimioterapia. Dentro desse contexto, a ATL e o HTLV vêm sendo pesquisados extensivamente nos últimos anos para compreensão de sua etiologia e abertura de novas perspectivas de tratamento, de modo que o atual prognóstico seja melhorado. Assim, o presente trabalho realizará uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de apresentar a patogênese da ATL e a sua relação com o HTLV, bem como analisar a eficácia e a segurança de novos protocolos de tratamento. Até o momento, os principais tratamentos utilizados para a ATL são a quimioterapia, antivirais Zidovudina e interferon-alfa, além do transplante de células tronco quando possível. Ademais, nos últimos 20 anos, o desenvolvimento de novos fármacos vem lentamente ganhando espaço na literatura: o Mogalizumab, Daclizumab e a Vacina Anti – DC foram testados e relatados quanto a sua eficácia e segurança e estão detalhadamente descritos ao longo deste artigo. Dessa forma,

apesar de novos estudos serem necessários diante do mau prognóstico da ATL, alguns deles exibem resultados promissores.

Palavras chaves: ATL; HTLV; Tratamento; Terapia; Vírus.

ABSTRACT

Adult human T cell leukemia (ATL) is a neoplasm caused by HTLV-1 and HTLV-2 viruses and it is characterized by the exacerbated intramedullary lymphocyte proliferation, including the presence of atypical lymphocytes. Although present in only about 5% of virus carriers, the total number of infected people worldwide is estimated at 20 million and Brazil holds about 12,5% (2.5 million) of this number, which makes it the country with the highest absolute number of infected people. Even so, HTLV is an etiological agent almost unknown. In addition, the survival of patients affected by the ATL is, on average, 6 months to four years, due to its aggressivity. This extensive malignancy is justified by, in addition to the pathophysiology of leukemia, its difficult early diagnosis, and the low responsiveness of this neoplasm to current therapies, especially chemotherapy. Within this context, ATL and HTLV have been extensively studied in the last years to understand their etiology and open new perspectives for treatment, in a way to improve the current prognosis. Therefore, the present work will realize a systemic literature review to present ATL pathogenesis and its relationship with HTLV, as well as analyze the efficacy and safety of new treatment protocols. So far, the main treatments used for ATL are chemotherapy, antivirals zidovudine, and interferon-alpha, besides cell transplantation when available. Moreover, in the past 20 years, the development of new drugs has been gaining ground in literature: Mogamulizumab, Daclizumab, and Anti-DC vaccine were tested for their efficacy and safety and they are described in detail throughout this article. As a result, although new studies are still needed, some of them show promising results.

Keywords: ATL; HTLV; Treatment; Therapy; Virus.

INTRODUÇÃO

Leucemia é a denominação dada ao grupo de neoplasias derivadas de células do tecido hematopoiético que resultam da proliferação desordenada de células precursoras da linhagem linfóide ou mieloide. As neoplasias hematológicas possuem etiologias bem distintas entre si e estimativas apontam que aproximadamente 12% dos cânceres diagnosticados ao redor do mundo sejam causados ou estejam associados a algum vírus, entre eles o HTLV-1/2, agente etiológico da leucemia de células T adultas (ATL) (Tashiro; Brenner, 2017; DeCaprio, 2017; Dong *et al.*, 2020).

Infecções pelo HTLV encontram-se relacionadas com o desenvolvimento em potencial de patologias com mau prognóstico, entre elas, a paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP), uma doença inflamatória crônica progressiva e desmielinizante; e a Leucemia de Células T Adultas (ATL), uma neoplasia agressiva que acomete cerca de 5% dos

infectados pelo vírus e se apresenta após um período de latência que dura em média de 10 a 60 anos (Nosaka; Matsuoka, 2020; Rosadas *et al.*, 2021).

O HTLV (família *retroviridae*, gênero *deltaretrovirus*) é a representação de uma família viral composta por quatro subtipos: HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 e HTLV-4, sendo os dois primeiros os detentores do potencial carcinogênico do vírus (Martinez *et al.*, 2019). O genoma do HTLV-1 e HTLV-2 é composto por genes estruturais (gag, pol e env), regulatórios (tax e rex) e acessórios (HBZ, APH e outros) (Fernandes; Cândido, 2020) sendo que o potencial oncogênico do HTLV está relacionado, mais intimamente, aos genes regulatórios e acessórios, ainda com destaque para os genes tax, principal responsável pelo desencadeamento da ATL em 60% dos casos; e o HBZ, expresso de forma inversamente proporcional à tax, quando presente, e responsável pela manutenção da ATL (Zhao, 2016).

Atualmente, o HTLV-1 é endêmico em diversas regiões, como na América do Sul, África, sul do Japão, Caribe e ilhas da Melanésia, alcançando entre cinco a dez milhões de infectados em todo mundo. No Brasil, o vírus encontra-se presente em todos os estados do território nacional, descrevendo uma distribuição heterogênea e com maior prevalência na Bahia, Maranhão, Pará, São Paulo e Rio de Janeiro (Oliveira *et al.*, 2016). O país apresenta uma estimativa entre 700 mil e 2 milhões de pessoas infectadas, destacando-se como o país com maior número de infectados do mundo (Garcia *et al.*, 2019). Além disso, sua transmissão ocorre com maior frequência por via sexual a partir de células infectadas no sêmen; no entanto, também são comuns a transmissão vertical por via intrauterina ou pela presença de linfócitos contaminados no leite, a transmissão por transfusão sanguínea e transplante de órgãos (Romanelli; Caramelli; Proietti, 2010; Bogliolo, 2016; Hajj *et al.*, 2020).

A ATL é uma neoplasia agressiva que acomete cerca de 5% dos infectados pelos HTLV-1 e HTLV-2 e se apresenta com mau prognóstico após um período de latência médio de 10 a 60 anos. É caracterizada pela proliferação desordenada de linfócitos TCD4+, células pelas quais o vírus exibe tropismo (cerca de 95% das células infectadas pelo HTLV-1), além de linfócitos TCD8+, células dendríticas, monócitos e linfócitos B em menor proporção (Dong *et al.*, 2020; Gross; Thoma-Kress, 2015; Melamed *et al.*, 2015; Rosadas *et al.*, 2021; Nosaka; Matsuoka, 2020).

A ATL exibe quatro diferentes tipos de progressão: aguda, linfomatosa, crônica e indolente, classificada a partir dos critérios desenvolvidos por Shimoyama e colaboradores que leva em consideração a presença e/ou ausência de determinados marcadores como nível sérico de cálcio, LDH e presença de linfócitos atípicos (Tabela 1) (Shimoyama *et al.*, 1991; Rosadas *et al.*, 2021).

Tabela 1 – Critérios de classificação e diagnóstico da ATL

	Indolente	Crônica	Linfomatosa	Aguda
Anticorpo anti-HTLV-1/2	✓	✓	✓	✓

Contagem de linfócitos no sangue periférico (10 ³ /dL)	< 4	≥ 4	< 4	·
Contagem de linfócitos atípicos no sangue periférico	≥ 5%	✓	≤ 1%	✓
Lactato desidrogenase (LDH)	≤ 1,5 LS	≤ 2 LS	·	·
Cálcio corrigido (mg/dL)	< 11,0	< 11,0	·	·
Linfadenopatia comprovada histologicamente	∅	·	✓	·
Lesões tumorais				
Pele	..	·	·	·
Pulmões	..	·	·	·
Linfonodos	∅	·	✓	·
Fígado	∅	·	·	·
Baço	∅	·	·	·

Fonte: Adaptado de Shimoyama. (1991)

LS, limite superior.

· Baixa relevância clínica.

.. Baixa relevância clínica desde que os outros critérios sejam confirmados.

Prova histológica de lesões malignas são exigidas caso haja < 5% de linfócitos atípicos no sangue periférico.

Diante de um cenário de diagnóstico de ATL, os tratamentos atualmente disponíveis são úteis principalmente no aumento da sobrevida do paciente devido aos baixos níveis de remissão completa ou manutenção de um resultado positivo, o que caracteriza o perfil resistente à quimioterapia da neoplasia e sua baixa responsividade aos fármacos disponíveis. Os métodos utilizados vão desde esperar e observar, útil no subtipo indolente e crônico favorável; quimioterapia nos subtipos crônico desfavorável, agudo e linfomatoso; interferon alfa e zidovudina, combinação de antivirais útil para os subtipos crônico e agudo; até transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), único capaz induzir a total recuperação das neoplasias hematológicas, incluindo a ATL, muito embora o processo de encontrar doador compatível seja extremamente difícil (Ma; Abdul Hay, 2017; Haji *et al.*, 2020; Balassa; Danby; Rocha; 2019).

Partindo da premissa de que o único tratamento realmente eficaz em curar a ATL é o TCTH, fez-se necessária uma busca de novas alternativas que apresentem melhores resultados do que os

observados na quimioterapia e no uso de antivirais.

OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo geral identificar os diferentes tipos de ATL e analisar os avanços recentes nos protocolos de tratamento utilizados, contextualizando tópicos capazes de caracterizar os subtipos de HTLV quanto aos seus genótipos e propriedades oncogênicas, analisar a correlação etiológica dos subtipos HTLV-1 e 2 com ATL, explicar os critérios de classificação da ATL e caracterizar sua epidemiologia a nível nacional e mundial, além de sua transmissão.

METODOLOGIA

Este trabalho foi desenvolvido a partir de uma revisão bibliográfica nas bases de dados Google acadêmico, Scielo e NCBI, principalmente. O período de seleção dos artigos foi de agosto de 2021 a março de 2022 com os seguintes principais descritores: ATL, HTLV, leucemias, infecção, tax, infecção, HBZ e tratamentos. Para inclusão dos resultados, os critérios foram: data de publicação a partir de 2010 (salvas exceções), relacionamento do artigo ao tema de busca, idiomas em português e inglês, disponibilidade do texto na íntegra e acesso gratuito ao texto.

DESENVOLVIMENTO

ZIDOVUDINA E INTERFERON-ALFA

Dentre os tratamentos disponíveis atualmente, os antivirais representam uma importante alternativa ao tratamento da ATL. Altos níveis de respostas à combinação zidovudina (AZT) e interferon-alfa (IFN) vêm sendo descritos em pacientes durante a última década, principalmente naqueles com subtipo agudo sem tratamento prévio, mas a duração do efeito terapêutico ainda é relativamente baixa (Tsukasaki *et al.*, 2020; Hajj *et al.*, 2020).

Os resultados da meta-análise realizada por Bazarbachi e colaboradores avaliando o tempo de sobrevivência de pacientes diagnosticados com ATL ao redor do mundo (Estados Unidos: 59, França: 67, Martinica: 111, Reino Unido: 13) entre os anos de 1995 e 2008 confirma a eficácia da combinação desses fármacos (e/ou outros antirretrovirais). Nesse estudo, foi realizada a análise retrospectiva de 254 pacientes com ATL tratada com quimioterapia ou antirretrovirais e quimioterapia seguida por antirretrovirais. Dos 254 pacientes participantes, 207 receberam seu primeiro tratamento no estudo (tratamento de primeira linha) (Tabela 2).

Tabela 2 – Perfil dos pacientes do estudo de Bazarbachi *et al.* (2010)

Perfil dos pacientes					
Subtipo	Agudo	Linfomatoso	Crônico	Indolente	Desconhecido
Quantidade	116	100	18	11	9
Sexo	Feminino			Masculino	
	128			126	
Tratamento de primeira linha	Quimioterapia		Antiviral	Quimioterapia + Antiviral	
	77		75	55	
Total (n)	254				

Fonte: Adaptado de Barzabachi. *et al.* (2010)

As terapias antivirais utilizadas pelos autores corresponderam a: AZT + IFN (55%), AZT + IFN + lamivudina (22%), AZT + lamivudina + IFN (26.2%) e lamivudina + zalcitabina (3%). Já os protocolos quimioterápicos consistiram na administração da CHOP (ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona, 86%), ACVB (ciclofosfamida + videsina + bleomicina + prednisona, 10%) e outros protocolos correspondem a 4% (Bazarbachi *et al.*, 2010).

Para avaliação dos resultados, os critérios originais de responsividade aos fármacos foram utilizados pelos autores e estão descritos no quadro abaixo (Quadro 1). Outras formas de avaliação foram a sobrevida média de cada paciente e a porcentagem de pacientes que atingiram uma sobrevida média de 5 anos (sobrevida de 5 anos) (Bazarbachi *et al.*, 2010).

Quadro 1 – Critérios de responsividade ao tratamento no estudo de Bazarbachi *et al.* (2010)

Critérios de responsividade ao tratamento

Resposta completa	Normalização da contagem de células sanguíneas com presença de, no máximo, 5% de células atípicas; correção do nível sérico de cálcio; efeitos com duração mínima de 1 mês
Resposta parcial	Redução de mais de 50% das células leucêmicas e efeitos com duração mínima de 1 mês
Sem resposta	Redução de menos de 50% das células leucêmicas ou pacientes que atingiram resposta completa/parcial com duração menor que 1 mês

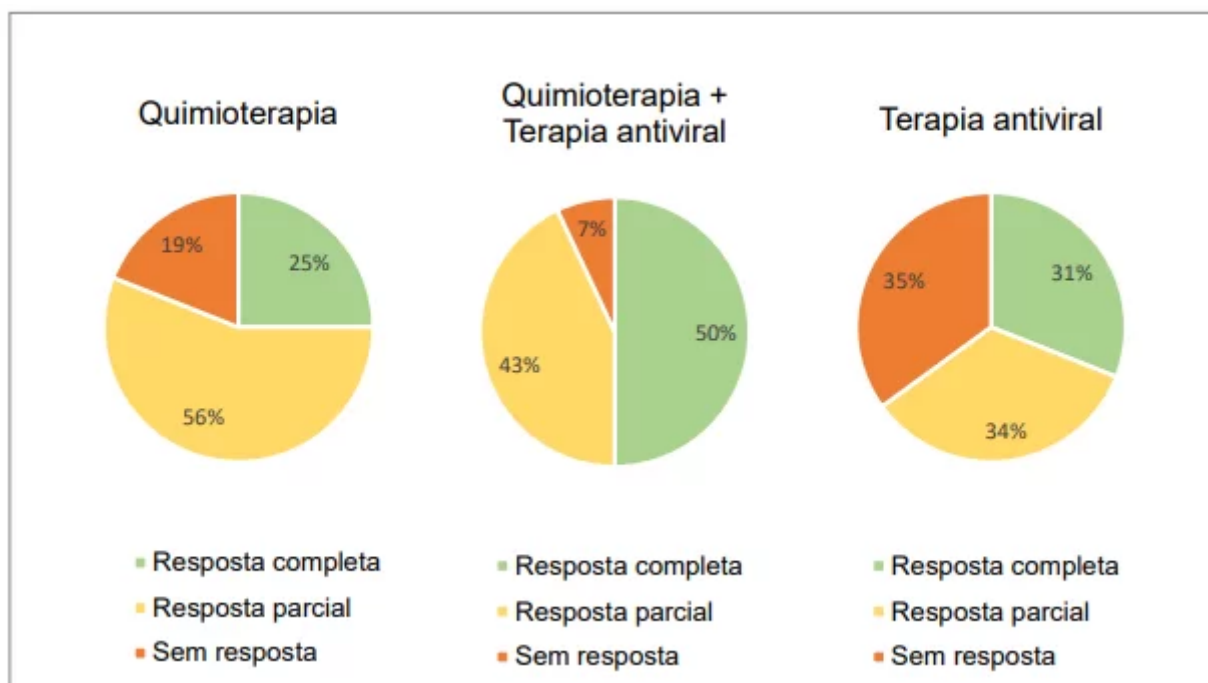
Fonte: adaptado de Bazarbachi *et al.* (2010)

Com base nesses critérios, 124 dos 254 pacientes foram avaliados no estudo devido à disponibilidade de dados. Para a quimioterapia isoladamente, 25% dos pacientes atingiu resposta completa, 56% resposta parcial e 19% não obteve resposta. Em relação ao tempo de sobrevida, esse grupo obteve uma sobrevida média de 10 meses e uma sobrevida de 5 anos em 20% (n = 77). Para

a quimioterapia seguida de terapia antiviral, 50% atingiu resposta completa, 43% resposta parcial e 7% não obteve resposta. Ao considerar o tempo de sobrevida, a sobrevida média foi de 15 meses e 12% dos pacientes atingiu uma sobrevida de 5 anos (n = 55). Por fim, ao se analisar a terapia antiviral isoladamente, 35% atingiu resposta completa, 31% resposta parcial e 34% nenhuma resposta, 35%. A sobrevida média foi de 17 meses e a sobrevida de 5 anos ocorreu em 46% dos pacientes (n = 75) (Figura 1). A sobrevida média e sobrevida de 5 anos dos 238 participantes com dados disponíveis foi de 12 meses e 23% respectivamente (Bazarbachi *et al.*, 2010).

Ao se analisar os resultados de sobrevida comparando os subtipos da ATL do estudo, o crônico e o indolente responderam de maneira expressiva ao tratamento antiviral de primeira linha com 100% de sobrevida de 5 anos (n = 17), mas em menor grau à quimioterapia isoladamente ou seguida por antivirais com um sobrevida de 5 anos em 46% dos pacientes (n = 6). De modo contrário, no subtipo linfomatoso a sobrevida de 5 anos caiu para 0% dos pacientes e a sobrevida média foi de apenas 7 meses para a terapia antiviral (n = 13). Já na quimioterapia isoladamente ou seguida por antivirais, a sobrevida média foi de 16 meses com 18% de sobrevida de 5 anos (n = 71). Por fim, na forma aguda, observou-se uma sobrevida média de 9 meses com 28% de sobrevida de 5 anos para a terapia antiviral de primeira linha (n = 45). Já na quimioterapia com ou sem complementação antiviral, a sobrevida média foi de 6 meses com 10% de sobrevida de 5 anos (n = 53) (Bazarbachi *et al.*, 2010). Esses resultados estão organizados na figura e no quadro abaixo (Figura 1) (Quadro 2).

Figura 1: Resultados simplificados do estudo de Bazarbachi *et al.* (2010)



Fonte: adaptado de Bazarbachi *et al.* (2010)

Quadro 2: Resultados relacionados aos subtipo de ATL de acordo com o estudo de Bazarbachi *et al.* (2010)

Resultados de acordo com subtipo				
Protocolo	Parâmetro	Subtipo		
		Agudo	Linfomatosa	Crônico ou indolente
Quimioterapia ou Quimioterapia + Terapia antiviral	Sobrevida média	6 meses	16 meses	N/A
	Sobrevida de 5 anos	10%	18%	46%
Terapia antiviral isoladamente	Sobrevida média	9 meses	7 meses	N/A
	Sobrevida de 5 anos	28%	0%	100%

Fonte: adaptado de Barzabachi *et al.* (2010)

Ademais, Hodson e colaboradores, em sua análise estatística com 73 pacientes descritos na Tabela 3, corrobora com a eficácia da combinação de interferon-alfa e zidovudina associadas a quimioterápicos, exibindo aproximadamente o dobro de duração de remissão da ATL quando comparada à quimioterapia isoladamente (8 e 4 meses, respectivamente). Os critérios de responsividade ao tratamento foram os mesmos utilizados por Barzabachi e colaboradores (Quadro 1).

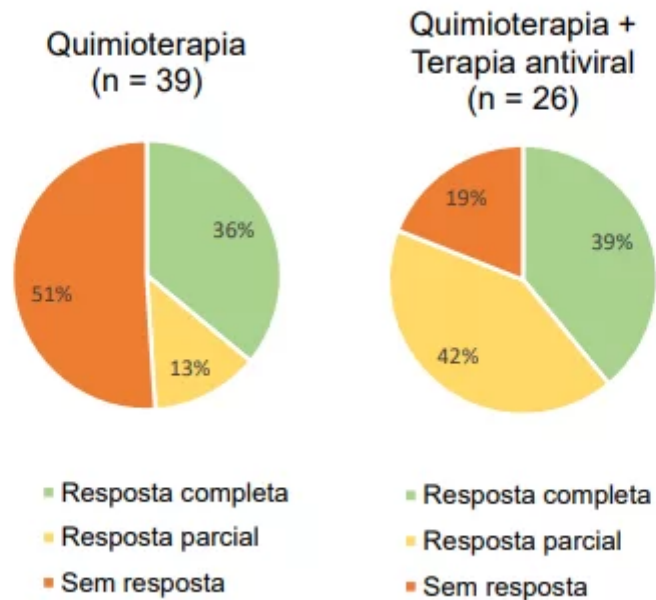
Tabela 3: Perfil dos pacientes no estudo de Hodson *et al.* (2011)

Perfil dos pacientes					
Subtipo	Agudo	Linfomatoso	Crônico	Indolente	Desconhecido
Quantidade	29	44	0	0	0
Sexo	Feminino			Masculino	
	44			29	
Tratamento de primeira linha	Quimioterapia		Antiviral	Quimioterapia + Antiviral	
	39		0	26	
Total (n)	73				

Fonte: adaptado de Hodson *et al.* (2011)

Ao se analisar os resultados do estudo, é possível observar, comparando os subtipos, um aumento no tempo de remissão de 5 para 8 meses no subtipo agudo e de 4 para 7 meses no subtipo linfomatoso quando se observa a quimioterapia e a terapia antiviral associada à quimioterapia, respectivamente (Hodson *et al.*, 2011). As respostas obtidas por ambos os protocolos são demonstradas abaixo na figura 2.

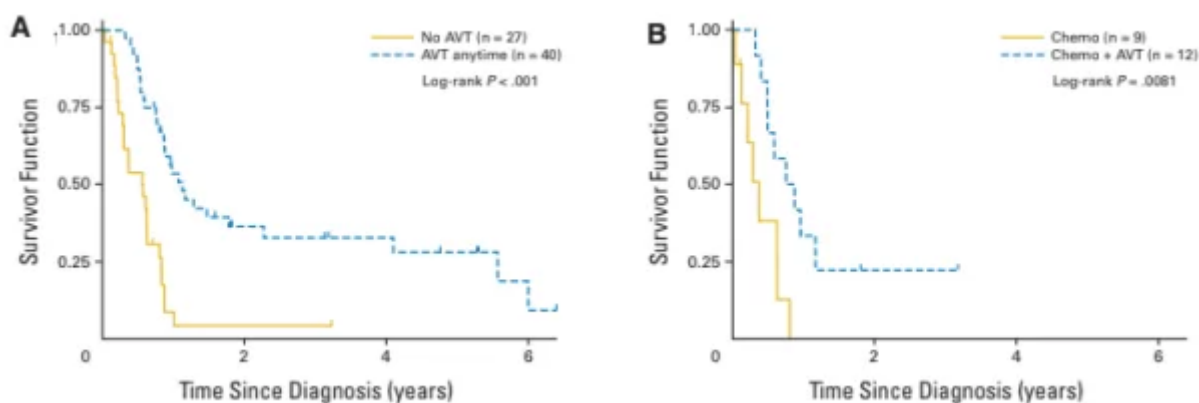
Figura 2: Resultados simplificados do estudo de Hodson *et al.* (2011)



Fonte: adaptado de Hodson *et al.* (2011)

Em relação à sobrevida, os pacientes com subtipo agudo ou linfomatoso não apresentaram diferenças significativas entre os protocolos. Porém, dentre aquele que seguiram na quimioterapia isoladamente, nenhum atingiu a sobrevida de 5 anos, sendo que 26% dos pacientes do protocolo quimioterápico somado à terapia antiviral atingiram a sobrevida de 5 anos (Hodson *et al.*, 2011). Os dados de sobrevida estão ilustrados abaixo na figura 3.

Figura 3: Resultados de sobrevida no estudo de Hodson *et al.* (2011)



Fonte: Extraído de Hodson *et al.* (2011)

A) Comparação dos resultados de sobrevida média com e sem o uso da terapia antiviral a qualquer momento

B) Comparação dos resultados de sobrevida média com quimioterapia e terapia antiviral.

Pode-se concluir que o uso dos antivirais zidovudina e interferona alfa é comprovadamente eficaz e, apesar do incerto tempo de duração da remissão, esse protocolo, em comparação ao uso da

clássica quimioterapia, é estatisticamente superior principalmente nos casos de subtipos agudos.

MOGAMULIZUMAB

A ATL tem como uma de suas características a alta expressão do receptor CCR4. Assim, baseada em sua função fisiopatológica intimamente relacionada à infiltração tecidual de células leucêmicas, essa molécula se torna um alvo terapêutico (Nakagawa *et al.*, 2015).

A mogamulizumab, um anticorpo monoclonal (mAb) anti-CCR4 de atividade citotóxica, vem exibindo resultados promissores no tratamento da recidiva da ATL, com expectativa de alcançar remissões duradouras (Cook *et al.*, 2019). Até o presente momento, a mogamulizumab não obteve a aprovação de uso pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Em estudo observacional prospectivo e multicêntrico de Yonekura e colaboradores, 101 pacientes diagnosticados com ATL (Tabela 4) observados entre 2012 e 2017 receberam o tratamento com a mogamulizumab em dosagem média de 6 infusões a 1 mg/kg.

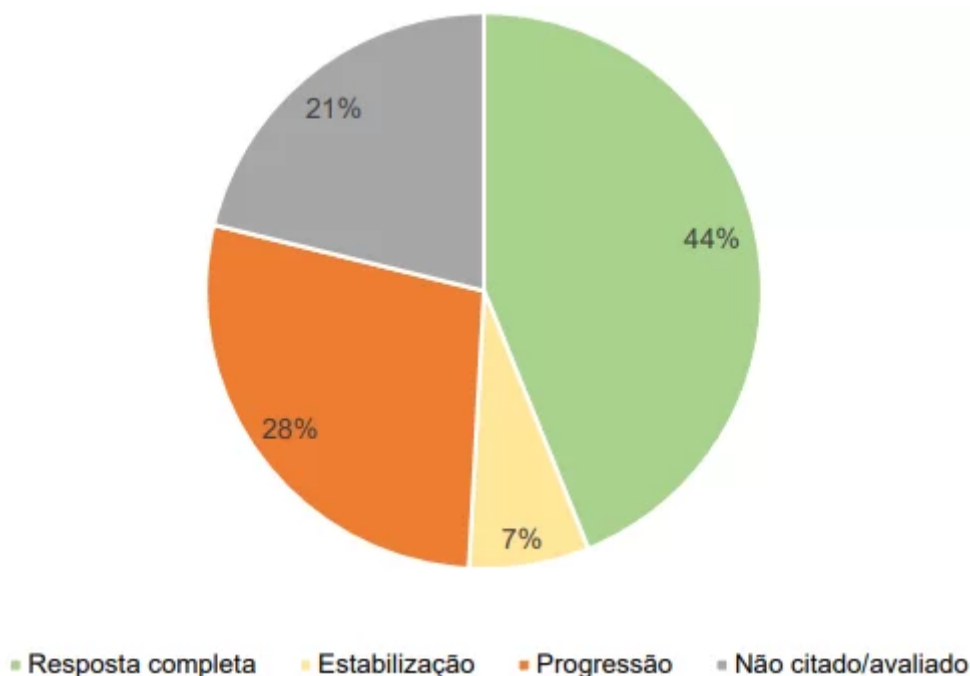
Tabela 4: Perfil dos pacientes no estudo de Yonekura *et al.* (2020)

Perfil dos pacientes				
Subtipo	Agudo	Linfomatoso	Crônico	Indolente
Quantidade	68	18	12	3
Sexo	Feminino			Masculino
	42			59
Tratamento de primeira linha	Quimioterapia			Mogamulizumab
	84			17
Protocolo de tratamento	Quimioterapia + Mogamulizumab			Mogamulizumab
	69			32
Total (n)	101			

Fonte: adaptado de Yonekura *et al.* (2020)

No estudo, 66 pacientes obtiveram resultados objetivos, dentre os quais 44 obtiveram resposta completa. Em 7 pacientes houve estabilização e 28 mantiveram a doença em progressão. O tempo médio de vida livre da doença e de sobrevida média foi de 7.4 e 16 meses, respectivamente (Yonekura *et al.*, 2020). Os resultados estão ilustrados no gráfico abaixo (Figura 4) e os critérios de responsividade ao tratamento não foram citados no estudo.

Figura 4: Resultados simplificados do estudo de Yonekura *et al.* (2020)



Fonte: Adaptado de Yonekura et al. (2020)

Não foram observadas diferenças significativas na sobrevida média entre pacientes previamente tratados ou não com quimioterapia ou mesmo entre a aplicação de mogamulizumab em monoterapia ou terapia combinada. Ao se comparar os diferentes subtipos da ATL, a sobrevida média dos pacientes com o agudo ou linfomatoso foi inferior em relação aos subtipos crônico e indolente: 19.2 contra 41.9 meses, respectivamente (Yonekura et al, 2020).

Ademais, Phillips e colaboradores conduziram um estudo internacional, multicêntrico e randomizado para comparar o efeito da mogamulizumab com outros dois protocolos quimioterápicos: GemOx (gencitabina e oxaliplatina) e DHAP (dexametasona, cisplatina e citarabina), considerados apropriados para o tratamento da recidiva da ATL. A análise envolveu a participação de 71 pacientes (Tabela 5) entre os anos de 2012 a 2015, estratificados pelo subtipo de ATL (aguda, crônica ou linfomatoso). Os participantes que receberam quimioterapia e mantiveram progressão da doença tiveram opção de ser transferidos para o protocolo com mogamulizumab.

Tabela 5: Perfil dos pacientes no estudo de Phillips *et al.* (2019)

Perfil dos pacientes				
Subtipo	Agudo	Linfomatoso	Crônico	Indolente
Quantidade	N/A	N/A	N/A	0
Sexo	Feminino			Masculino
	N/A			N/A
Protocolo de tratamento	GemOx ou DHAP			Mogamulizumab
	24			47
Total (n)	71			

Fonte: Adaptado de Phillips *et al.* (2019)

A administração do mAb foi feita por via intravenosa na concentração de 1.0 mg/kg uma vez por semana durante o primeiro ciclo com duração de 28 dias e, posteriormente, seguiu em semanas intercaladas sem modificação da dosagem. No protocolo quimioterápico, ajustes de dosagens foram permitidos conforme recomendações e prescrições locais (Phillips *et al.*, 2019).

Os pacientes que fizeram uso dos quimioterápicos demonstraram respostas mais imediatas quando comparados aos que receberam mogamulizumab (46% contra 26% respectivamente), e apresentaram menor envolvimento da medula óssea (33% contra 57%). Apesar disso, os resultados observados não foram suficientes para caracterizar respostas objetivamente positivas. No protocolo com mogamulizumab, 11% dos participantes obtiveram resposta geral objetiva (1 resposta completa, 4 respostas parciais), comparado com 0% do grupo dos quimioterápicos. As melhores respostas observadas foram de 28% contra 8% entre os grupos de tratamento mogamulizumab e quimioterapia, respectivamente (Phillips *et al.*, 2019).

A mogamulizumab demonstrou ser eficaz contra todos os subtipos da ATL, tendo demonstrado maior resultado na crônica (71%), linfomatosa (32%) e aguda (24%), respectivamente (Phillips *et al.*, 2019).

Em relação a segurança do fármaco, a mogamulizumab foi testada em um estudo clínico de fase I conduzido por Yamamoto e colaboradores com 16 pacientes portadores de neoplasias hematológicas refratárias, sendo 13 ATL (subtipos agudos, linfomatoso ou crônico) e 3 linfomas periférico de células T (PTCL), sendo que todos haviam passado previamente por sessões de quimioterapia (Tabela 6).

O esquema de aplicação foi de 1 dose semanal durante 4 semanas nas dosagens apresentadas na tabela 1 juntamente com o perfil dos pacientes. A concentração sérica foi acompanhada durante as aplicações e, caso uma dose limite de toxicidade (DLT = "grau 4") não fosse observada, prosseguia-se para a próxima dosagem, mais alta (Yamamoto *et al.*, 2016).

Tabela 6: Perfil dos pacientes e dosagens do estudo de Yamamoto *et al.* (2016)

PERFIL DOS PACIENTES E ESQUEMA DE APLICAÇÃO

GRUPOS DE ACORDO COM A DOSAGEM

	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4	GRUPO 5
Concentração (mg/Kg)	0.01	0.1	0.5	1.0	1.0
Nº de pacientes	3	4	3	3	3
Idades	46-68	55-66	60-69	62-64	55-62
Sexo					
Masculino	2	2	2	0	2
Feminino	1	2	1	3	
Diagnóstico					
ATL	2	4	3	2	2
PTCL	1			1	1
TOTAL	16				

Fonte: Adaptado de Yamamoto *et al.* (2016)

Os efeitos adversos observados foram divididos em hematológicos, como linfopenia e neutropenia; e não hematológicos, como arritmias, febre e hipertensão. Somente um critério (linfopenia) atingiu grau máximo de toxicidade (grau 4) em um paciente. Todos os outros efeitos puderam ser facilmente manejados. Ademais, um episódio de reativação do vírus Herpes Zoster e da Hepatite B foram observados em portadores prévios devido a imunodepressão induzida pelo tratamento e foi determinado que a dose máxima de 1mg/Kg é segura para a maior parte dos pacientes e a fase 2 do estudo foi recomendada (Yamamoto *et al.*, 2016).

VACINA ANTI-DC

Atualmente, o tratamento mais eficaz contra a ATL é o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH). Assim, quando ocorre quimerismo hematopoiético pós TCTH com as células residuais do receptor da nova medula, o efeito citotóxico de linfócitos T (CTL) contra a proteína tax é mantido, mesmo que, sorologicamente, a tax não possa ser detectada. Isso indica a continuidade de sua produção por, talvez, outros tecidos não linfoproliferativos. Logo, evidenciou-se que a imunoterapia direcionada à proteína tax pode ser eficaz em pacientes com ATL que apresentam expressão dessa proteína (Suehiro *et al.*, 2015).

Tabela 7: Perfil dos pacientes do estudo de Suehiro *et al.* (2015)

PERFIL DOS PACIENTES	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3

SUBTIPO	Agudo	Agudo	Agudo
TERAPIA ANTERIOR	Quimioterapia + lenalidomida	Quimioterapia + mogamulizumab	Quimioterapia + mogamulizumab
STATUS	Estável	Remissão parcial	Remissão parcial

Fonte: Adaptado de Suehiro *et al.* (2015)

Partindo desse princípio, Suehiro e colaboradores impeliram peptídeos que incluíam a proteína tax em células dendríticas para o desenvolvimento de uma vacina cuja função seria a indução de células T citotóxicas pelo organismo, a vacina tax-DC (Suehiro *et al.*, 2015).

Em um pequeno estudo piloto, a vacina foi administrada em 3 pacientes com ATL previamente tratados e em condição estável, mas que não foram considerados aptos a receber TCTH. Após três doses, os resultados obtidos foram animadores: houve ativação de linfócitos T citotóxicos sem efeitos adversos graves (Suehiro *et al.*, 2015).

O paciente 1 obteve remissão parcial sem necessidade de terapia adicional com estabilização na contagem total de leucócitos, de linfócitos reativos e da enzima lactato desidrogenase (LDH), marcadores comumente alterados na ATL, além de redução na concentração de receptores solúveis da interleucina-2 (sIL2R) e no tamanho dos linfonodos por cerca de 4 anos até o desenvolvimento de um edema linfonodal tratado com quimioterapia. Seus efeitos colaterais foram febre e dermatite e diarreia. O paciente 2 inicialmente alcançou estabilização, mas recaiu após 6 meses da vacinação com progressão lenta. Seus efeitos adversos foram febre e dermatite após cada dose da vacina. Entretanto, o paciente faleceu na 23ª semana após a vacinação devido a infecções recorrentes. O paciente 3 atingiu uma resposta parcial com 8 semanas após o início da vacinação e com 6 meses atingiu resposta completa mostrando redução no nível de sIL2R. Sobreviveu por mais de 5 anos após a vacinação. Essas informações estão organizadas na Tabela 8. (Suehiro *et al.*, 2015; Kannagi *et al.* 2019).

Tabela 8:

Resultados simplificados do estudo de Suehiro *et al.* (2015) com o tempo de sobrevida posteriormente descrito por Kannagi *et al.* (2019).

	PACIENTE I	PACIENTE II	PACIENTE III
Efeitos Adversos	Febre e dermatite (grau II) e diarreia (grau I)	Febre e dermatite (grau II)	Febre e dermatite (grau II)
WBC	Estabilização	Sem resposta	N/A
Qtde. de células	Estabilização	Sem resposta	N/A

neoplásicas			
LDH sérico	Estabilização	Sem resposta	N/A
sIL2 sérico	19.056 to 1.866 u/ml (ref: <570 u/ml)	Sem resposta	N/A
Tempo de sobrevida até 2019	60 meses	23 meses	> 5 anos

Fonte: Adaptado de Suehiro *et al.* (2015); Kannagi *et al.* (2019)

Em 2019, a vacina tax-DC estava em fase I do estudo clínico, no qual mais três pacientes com ATL foram tratados com o protocolo igual ao estudo piloto e permaneceram em remissão completa por, pelo menos, dois anos, último dado encontrado (Kannagi *et al.*, 2019).

DACLIZUMAB

Daclizumab é um anticorpo monoclonal antagonista da cadeia α do receptor de interleucina-2 (CD25) desenvolvido com intuito de induzir imunossupressão em pacientes receptores de aloenxerto. Nesse contexto, baseada na superexpressão de CD25 característica da ATL, o daclizumab foi utilizado num estudo clínico de fase I e II de Berkowitz e colaboradores para avaliar seu efeito terapêutico em pacientes com a neoplasia (Berkowitz *et al.*, 2014; Shen *et al.*, 2021).

Dentro do complexo mecanismo oncogênico do HTLV-I/II, a proliferação de células T resultante do efeito da proteína tax tem como mediador a interleucina-2 (IL-2) que se liga ao CD25 e retroalimenta um ciclo de feedback positivo, conceito em que se baseia a expectativa de ação do fármaco. Num estudo prévio, um mAb murino de nome Anti Tac capaz de bloquear o sítio de ligação do CD25 humano demonstrou inibir a proliferação de células tumorais. O daclizumab é uma versão humanizada da Anti Tac (Berkowitz *et al.*, 2014).

Berkowitz e colaboradores, administraram em 34 pacientes descritos na tabela 9 (14 em fase I e 20 em fase II) diferentes concentrações de daclizumab (2, 4, 6, e 8 mg/kg em fase I e 8mg/Kg em fase II). Durante a fase I, 64% dos pacientes receberam quimioterapia prévia e 72% tinham o subtipo agudo ou linfomatoso. Já na fase II, 35% apenas receberam quimioterapia prévia e 40% tinham o subtipo agudo ou linfomatoso (tabela 9).

Como resultado do estudo, 33 dos 34 pacientes analisados por citometria de fluxo tiveram seus receptores CD25 saturados pelo daclizumab em até 72h após a dose inicial, o que demonstra um ótimo efeito farmacodinâmico em todas as doses utilizadas, sendo que nas doses de 4 a 8 mg/Kg, um pico >95% de saturação foi atingido entre os dois primeiros ciclos de administração. Em contrapartida, no subtipo linfomatoso, a análise de tecido linfonodal apresentou saturação em

apenas 3 dos 6 pacientes analisados, sendo que a concentração de 8mg/Kg foi necessária para esse efeito (Berkowitz *et al.*, 2014).

Tabela 9: Perfil dos pacientes no estudo de Berkowitz *et al.* (2014)

Perfil dos pacientes				
Fase I (n = 14)	Agudo	Linfomatoso	Crônico	Indolente
	9		N/A	N/A
	Homens		Mulheres	
	N/A		N/A	
	Quimioterapia prévia			
Fase II (n = 20)	Agudo	Linfomatoso	Crônico	Indolente
	4	4	3	9
	Homens		Mulheres	
	9		11	
	Quimioterapia prévia			
	7			

Fonte: Adaptado de Berkowitz *et al.* (2014)

Durante os ensaios, todas as concentrações utilizadas foram bem toleradas e muitos dos efeitos adversos encontrados não estavam relacionados ao daclizumab. Psoríase, hiponatremia e hipercalemia foram algumas das reações encontradas durante o tratamento (Berkowitz *et al.*, 2014).

Apesar dos resultados esperançosos do efeito fisiológico do daclizumab, as respostas dos pacientes não corresponderam às expectativas. Na fase I, 57% dos pacientes (8) demonstraram uma redução de mais de 50% das células neoplásicas, contra 66% (12) na fase II, o que, embora positivo, não foi acompanhado de outras evoluções clínicas resultando em pacientes que não atingiram critérios de classificação de respostas parciais ou completas. Em ambas as fases, nenhum paciente com subtipo agudo ou linfomatoso atingiu resposta completa ou parcial. Dessa forma, pacientes com subtipo crônico e indolente foram incluídos adicionalmente na fase II (n = 11) e analisados de forma isolada. Nesse grupo, houve 4 respostas parciais com uma variação de duração entre 21 e 220 semanas. Em síntese, resposta ao daclizumab foi observada em 6 dos 34 pacientes, resultando numa resposta geral de somente 18% (Berkowitz *et al.*, 2014).

CONCLUSÃO

Os achados da literatura comprovam a eficácia do uso dos antivirais zidovudina e interferon-alfa como meio já utilizado em território nacional, apesar da incerta duração de seu efeito terapêutico. Ademais, foi mostrado como os anticorpos monoclonais representam uma parcela considerável dessa perspectiva de novos tratamentos, como o mogamulizumab e o daclizumab. O primeiro

deles apresentou em seus estudos uma eficácia relevante, semelhante a vacina anti – DC que estendeu a sobrevida de 2 de 3 pacientes sem necessidade de terapia adicional.

É necessário reconhecer que limitações referentes principalmente à duração dos efeitos terapêuticos existem, no entanto, este fato não foi destacado para na análise do trabalho por incompatibilidade de datas quanto ao rastreio a longo prazo dos pacientes. Os estudos são, em sua maioria, de fase I ou II. Por fim, esse estudo poderá certamente direcionar profissionais da área aos tratamentos recém desenvolvidos para a ATL de forma simples e completa.

REFERÊNCIAS

1. BALASSA, K.; DANBY, R.; ROCHA, V. **Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications**. British journal of hospital medicine (London, England: 2005), v. 80, n. 1, p. 33–39, jan. 2019.
2. BAZARBACHI, A. et al. **Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes**. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, v. 28, n. 27, p. 4177–4183, set. 2010.
3. BRASILEIRO FILHO, G. BOGLIOLO. **Patologia Geral**. 9a edição. Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, RJ, 2016. v. 9, cap. 3, p. 44 – 78. ISBN 978-85-277-2983-3.
4. BRITES, C; GRASSI, MF; QUARESMA, JAS; ISHAK, R; VALLINOTO, ACR. **Pathogenesis of HTLV-1 infection and progression biomarkers: An overview**. Braz J Infect Dis. 2021 May-Jun;25(3):101594. doi: 10.1016/j.bjid.2021.101594. Epub 2021 Jul 10. PMID: 34256025.
5. COOK, L. B. M. et al. **Molecular remissions are observed in chronic adult T-cell leukemia/lymphoma in patients treated with mogamulizumab**. Haematologica, dez. 2019.
6. COUTINHO, IJ. et al. **Impacto da mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical (TSP/HAM) nas atividades de vida diária (AVD) em pacientes infectados pelo HTLV-1**. Acta Fisiátrica. 2011; 18(1): 6 – 10. Epub 09 março 2011. ISSN 0104-7795. DOI: <https://doi.org/10.5935/0104-7795.20110001>.
7. DONG, Y. et al. **Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017**. Experimental hematology & oncology, v. 9, p. 14, 2020.
8. EL HAJJ, H. et al. **Novel Treatments of Adult T Cell Leukemia Lymphoma**. Frontiers in microbiology, v. 11, p. 1062, 2020.
9. GARCIA, IFDS; HENNINGTON, ÉA. **HTLV: a stigmatizing infection?** Cad Saude Publica. 2019 Nov 11;35(11):e00005419. English, Portuguese. doi: 10.1590/0102-311X00005419. PMID: 31721899.
10. GROSS, C.; THOMA-KRESS, A. K. **Molecular Mechanisms of HTLV-1 Cell-to-Cell Transmission**. Viruses, v. 8, n. 3, p. 74, mar. 2016.
11. HODSON, A. et al. **Use of zidovudine and interferon alfa with chemotherapy improves survival in both acute and lymphoma subtypes of adult T-cell leukemia/lymphoma**. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, v. 29, n. 35, p. 4696–4701, dez. 2011.

12. MA, H.; ABDUL-HAY, M. **T-cell lymphomas, a challenging disease: types, treatments, and future.** *International journal of clinical oncology*, v. 22, n. 1, p. 18–51, fev. 2017.
13. MARTINEZ, M; AL-SALEEM, J; GREEN, PL. **Comparative virology of HTLV-1 and HTLV-2.** *Retrovirology*. 2019 Aug 7;16(1):21. doi: 10.1186/s12977-019-0483-0. PMID: 31391116; PMCID: PMC6686503.
14. NAKAGAWA, M. et al. **A gain-of-function CCR4 mutations in adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) enhance the chemotactic abilities and P13K/AKT activation.** *Retrovirology*, v. 12, n. Suppl 1, p. O31–O31, 28 ago. 2015.
15. NOSAKA K, MATSUOKA M. **Adult T-cell leukemia-lymphoma as a viral disease: Subtypes based on viral aspects.** *Cancer Sci.* 2021 May;112(5):1688-1694. doi: 10.1111/cas.14869. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33630351; PMCID: PMC8088923.
16. OLIVEIRA, PD; DE CARVALHO, RF; BITTENCOURT, AL. **Adult T-cell leukemia/lymphoma in South and Central America and the Caribbean: systematic search and review.** *Int J STD AIDS.* 2017 Mar;28(3):217-228. doi: 10.1177/0956462416684461. Epub 2016 Dec 14. PMID: 28178905.
17. PHILLIPS, A. A. et al. **Mogamulizumab versus investigator's choice of chemotherapy regimen in relapsed/refractory adult T-cell leukemia/lymphoma.** *Haematologica*, v. 104, n. 5, p. 993–1003, maio 2019.
18. ROSADAS, C. et al. **[Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: human T cell lymphotropic virus (HTLV) infection].** *Epidemiologia e servicos de saude : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil*, v. 30, n. spe1, p. e2020605, 2021.
19. SHIMOYAMA, M. (1991). **Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984–87).** *Br. J. Haematol.* 79, 428–437. doi: 10.1111/j.1365-2141.1991.tb08051. x
20. TASHIRO, H; BRENNER, MK. **Immunotherapy against cancer-related viruses.** *Cell Res.* 2017 Jan;27(1):59-73. doi: 10.1038/cr.2016.153. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28008927; PMCID: PMC5223233.
21. TSUKASAKI, K. et al. **Diagnostic Approaches and Established Treatments for Adult T Cell Leukemia Lymphoma.** *Frontiers in microbiology*, v. 11, p. 1207, 2020.
22. YAMAMOTO, K. et al. **Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma.** *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 28, n. 9, p. 1591–1598, mar. 2010.
23. YONEKURA, K. et al. **Mogamulizumab for adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter prospective observational study.** *Blood advances*, v. 4, n. 20, p. 5133–5145, out. 2020.
24. ZHAO, T. **The Role of HBZ in HTLV-1-Induced Oncogenesis.** *Viruses*, v. 8, n. 2, fev. 2016.

Deixe um comentário

Conectado como Dr. Oston Mendes. Sair? Campos obrigatórios são marcados com *

Digite aqui...

Publicar comentário »