

- Forma mais antiga de imunoterapia
 - Transplante alogénico
 - 1968 por E. Donnall Thomas
 - Erradicar o sistema hematopoieético e imune do paciente

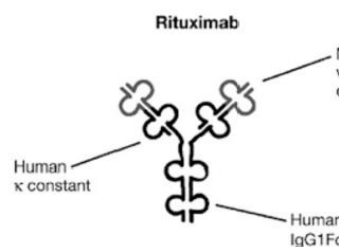


Fig. 3.1 Volunteer donors and cord blood units recruited around the world (data from WMDA web page)

Há muito tempo que se fala na imunoterapia nomeadamente com o transplante alogénico. O transplante é a forma mais básica e mais antiga de imunoterapia, em que nós pomos o nosso sistema imune, as nossas células efetoras, os nossos “soldadinhos” que combatem tudo aquilo que tenta magoar-nos, ao nosso serviço contra a doença.

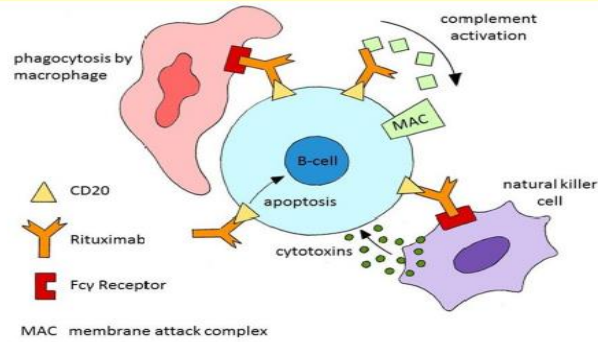
Se estas células ficam doentes e temos, por exemplo, um linfoma ou uma leucemia, se essas células puderem ser trocadas por outras saudáveis podemos ter um tratamento eficaz desta doença. Isto chama-se, de uma forma muito geral, um transplante alogénico. É irmos buscar o sistema imune de outra pessoa que esteja saudável e substituir pelo nosso que possa num momento de vida estar doente.

Isto foi começado nos anos 60 pelo americano Donnall Thomas e de facto é a primeira terapêutica imune eficaz. A par desta terapêutica, muitos fármacos foram desenvolvidos.



Rituximab

O primeiro fármaco desenvolvido, nos anos 90/2000 foi o Rituximab, um anticorpo. Não só as células podem ser utilizadas, como os produtos dessas células, os anticorpos que combatem microrganismos. Fora do nosso corpo, os anticorpos podem ser ligeiramente modificados para combater as células malignas que possam viver dentro do nosso corpo. Este anticorpo, que é uma molécula, um “pedacinho” modificado para reconhecer as células malignas e para as matar diretamente. Isto acontece naturalmente no nosso corpo, mas pode ser amplificado e modificado.

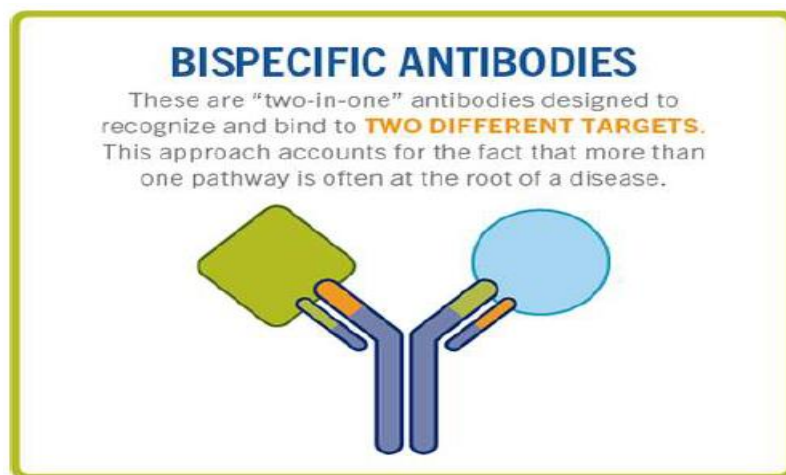


Rituximab

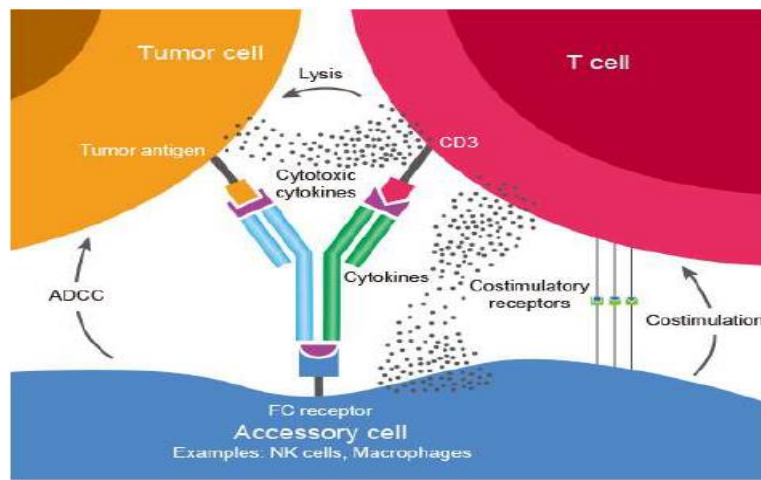
Este anticorpo (Rituximab) pode ser dado de uma forma exógena, ou seja, produzimos este anticorpo esta modificação e injetamos na pessoa com Linfoma de forma a que estes anticorpos procurem as células malignas do Linfoma e as matem diretamente ou as sinalizem para o nosso corpo que devem ser mortas.

Isto foi conseguido através de um sequencia de engenharia genética, portando, da modificação deste anticorpo e da produção e otimização, de forma a ser incorporado em quase todos os esquemas de poliquimioterapia que foram utilizados até aos anos 2000. Este anticorpo não dá para todas as doenças, mas dá para tentar aniquilar os linfomas que têm esta molécula de superfície chamada CD20.

O Mieloma também é outra doença hematológica. As células malignas do Mieloma são os plasmócitos e é possível criar anticorpos que vão ler as etiquetas que os plasmócitos têm. Esses anticorpos vão tentar matar diretamente essas células malignas, esses plasmócitos do próprio. Alguns de vocês já ouviram falar do Daratumumab que é um anticorpo Anti-CD38, mas há muitos outros em pipeline e alguns a ser usados.

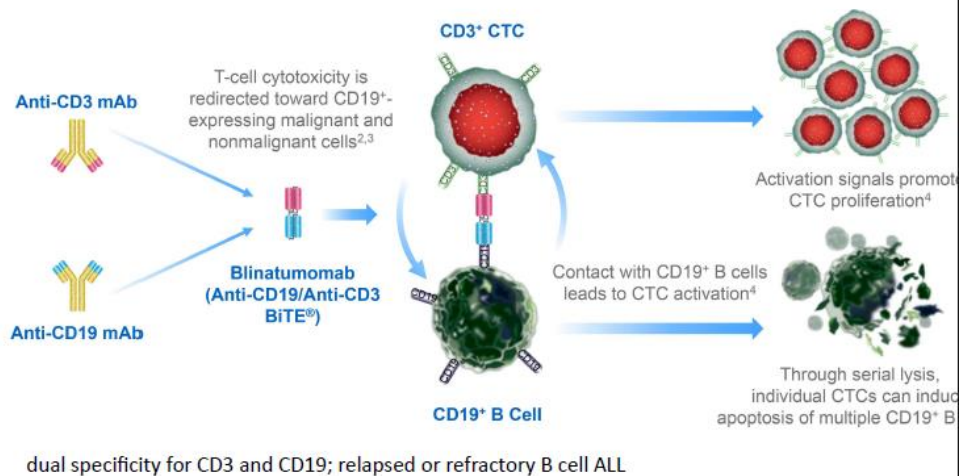


Este conceito foi ainda otimizado/modificado onde o anticorpo habitualmente é representado sistematicamente com duas cadeias, duas moléculas que estão ligadas. Estas duas moléculas podem ler dois alvos diferentes. Um deles pode ler o alvo do linfoma, da célula maligna, o outro pode ler o alvo dos “soldadinhos” saudáveis que existem no nosso corpo. Isto tudo para os aproximar fisicamente, a célula maligna e o “soldadinho” do nosso corpo e dar a indicação de que a célula maligna tem de ser morta – isto é um anticorpo bi-específico .



O anticorpo bi-específico tem dois antígenos diferentes: a célula T que vem à direita, é o “soldadinho” que vai tentar matar as células tumorais, e as células tumorais à esquerda, a parte laranja é também identificado pelo mesmo anticorpo. Este anticorpo aproxima-os fisicamente e, existe um processo que é onde está ali escrito lysis, este processo de morte celular acontece por forma a tentar erradicar o tumor do nosso corpo. Estes anticorpos bi-específicos ou BAIT acabam por ser também uma inovação e uma modificação desta tecnologia, desta imunoterapia.

Blinatumumab



Num anticorpo bi-específico as duas moléculas podem ler dois alvos diferentes. Um deles pode ler o alvo do linfoma, da célula maligna, o outro pode ler o alvo dos “soldadinhos” saudáveis que existem no nosso corpo. Isto tudo para os aproximar fisicamente, a célula maligna e o “soldadinho” do nosso corpo e dar a indicação de que a célula maligna tem de ser morta – isto é.

Este 30 anos de engenharia genética vieram dar origem a esta quimera (algo que é composto por dois grandes grupos, é o próprio e outro grupo que é incorporado) No corpo, estes “soldadinhos” que vos falava são dois grandes grupos, as células B e as células T. As células B, os linfócitos B, têm grandes qualidades de multiplicação de ativação, as células T têm o potencial citotóxico direto muito interessante. O que esta terapêutica tenta fazer é uma quimera entre as duas.

É isto que, geneticamente e fora do corpo, se conseguiu fazer. Consegue-se pegar nos linfócitos B de um doente, manipular de forma a incorporar recetores e características das células T e na prática, arranjar células que consigam ser muito poderosas contra o tumor daquela pessoa especificamente. É uma “célula que vai expandir mais conforme há mais doença ou expandir menos e até ficar adormecida anos a fio” se a doença voltar estas células vão voltar a multiplicar-se e vão lutar contra o tumor que se está a instalar, portanto é um conceito de imunidade, é um conceito de terapia imune.

Portanto a tecnologia CAR-T é uma abordagem da oncologia muito diferente e que vem de facto dessa sequência da engenharia genética. O grande “segredo” desta tecnologia tem a ver com os recetores que são colocados nas membranas dos linfócitos B.

A célula CAR-T reconhece o alvo, reconhece que encontrou um tumor para o qual foi contruída para lutar e sinaliza isso através dos domínios intracelulares de forma a ativar e proliferar. Se encontrou uma célula maligna vai ativar e proliferar tudo isto, para serem mais células e induzirem a morte do tumor que encontram à sua frente, é este o conceito geral.

Como entendem esta não é uma medicação que eu “possa tirar da prateleira”. É preciso tirar os linfócitos do doente, manipula-los, expandi-los e voltar a injetar os linfócitos do próprio no doentes para que, de uma forma muito direcionada, combata só esta doença nesta pessoa. Portanto, desde que se decide fazer este tratamento, até conseguir efetivamente fazer-se, estamos a falar de 3 ou 4 semanas

Estamos a falar de uma administração única, a tal droga viva, que permanece e alguma imprevisibilidade em relação aos efeitos adversos, que são um bocadinho diferentes dos que eram até agora conhecidos na oncologia. Tem de ter uma monitorização séria do doente no primeiro mês, sobretudo por causa destes efeitos secundários que já vou falar a seguir.

Estamos a falar de taxas de respostas muito simpáticas portanto, se neste grupo de doentes que não respondem à primeira linha de tratamento, havia muito pouca taxa de sucesso, essa taxa sobe bastante, mais ou menos para os 40%, ou seja, estamos a falar de número baixo mas, versus menos de 5% que era o que os doentes tinham de hipóteses com os anteriores tratamentos, é um incremento muito considerável.

Há muito ainda por fazer mas é uma esperança muito grande para este grupo de doentes com doença agressiva e resistentes às primeiras linhas de tratamento.

- Infecções
- Síndrome libertação citocinas (CRS)
- Neurotoxicidade (CRES/ICANS)
- Síndrome de ativação macrofágica
- Síndrome de lise tumoral
- Toxicidade relacionada com linfodepleção
- Aplasia de linfócitos B

Quais são as reações adversas mais comuns?

De uma forma muito global, as infeções são muito transversais a este grupo de doentes que está a fazer tratamento e acaba por ser, ainda assim, o mais importante. Existe um síndrome de libertação de citocinas, ou seja, a expansão das células dentro do corpo é tão grande, que acontece muitas vezes haver uma tempestade de citocinas, de fatores inflamatórios, que provocam febre, inflamações, hipotensão. É um distúrbio muito grande e é tão rápido que isto acontece nos primeiros dias.

Temos também a neurotoxicidade, ou seja, a pessoa fica confusa, às vezes com convulsões, fica sem falar (isto também acontece algumas vezes) .

Isto acontece em média do dia 2 ao dia 7 após o doente fazer tratamento e até aos primeiros 15 dias, implica uma monitorização mais séria. O primeiro mês acaba por ser fundamental e é nesse 1º mês que vemos também a eficácia do tratamento. Um doente que foi sempre resistente a uma duas três linhas de tratamento pode ao final de um mês, já ver que chegou à resposta completa e isso é muito gratificante para alguém que nunca ouviu estas palavras.

Esta jornada do doente acaba por ser o mais difícil, porque é preciso selecionar o doente, ou seja perceber quais são os doentes que mais beneficiam desta terapêutica. É preciso escolher aqueles que têm maior probabilidade de resposta, porque se não estamos a oferecer falsas esperanças a todos. O que faz sentido é perceber, de todos os doentes, quais são os que tem as características para responder melhor ao tratamento.

Habitualmente não existem grandes efeitos secundários na infusão das CAR T, o problema são como já vos disse o mês vindouro, estando os doentes internados no mínimo 10/15 dias.



designed by freepik

Questão: Eu gostaria de saber se o paciente de mieloma que possui Amiloidose cardíaca (AL), que é digamos assim um tipo especial de doente, poderia submeter-se a essa terapia? É recomendado?

R: Para o mieloma múltiplo essa é uma informação que está apenas em ensaio clínico. Na Europa não existe essa possibilidade de fazer fora do ensaio clínico. Ainda não é certo o benefício para um doente com mieloma apesar de todos acreditarmos que provavelmente vai ser certo. Mas estamos a falar de um doente muito particular que é alguém com AL. Eu não conheço nenhum ensaio clínico onde esses doentes tenham sido incluídos, por isso, eu não lhe consigo dizer, provavelmente não encontramos resposta na ciência para dizer se um doente com AL hoje, à data de hoje tem benefício em fazer CAR T. Também lhe digo que muitas vezes e como sabe são doentes com atingimento cardíaco grave e isso habitualmente exclui esses doentes de acesso a essa terapêutica por causa dos efeitos secundários que possam vir a ter, ou seja, o tratamento pode vir a ser pior que propriamente os resultados que venham dele. Mas é o que digo, daqui a 1 ano, daqui a 2 anos as coisas podem ser bastante diferentes.

Questão: Para alguém que tenha tendência a fazer neuropatia periférica incapacitante (por exemplo com o Bortezomib), a CRS e a neurotoxicidade pode ser uma preocupação?

R: A verdade é que pode. Ou existe neuropatia ou não existe neuropatia. Se alguém tiver uma neuropatia grave poderá não poder aceder à terapêutica CAR T, isso pode ser uma contra indicação, apesar de, esta neuropatia incapacitante é rara. E neurotoxicidade também é uma probabilidade baixa de acontecer, estamos a falar abaixo dos 5% porque são toxicidades diferentes.

Questão: Para Leucemia Mielóide Aguda (com mutação e translocação genética), as CAR T Cells é uma possibilidade em estudo de momento ou em pipeline para o futuro?

R: A Leucemia mieloide aguda é também uma área em muita investigação e há alguns resultados muito promissores mas isso á data de hoje está um bocadinho mais atrasado do que a pipeline para o mieloma por exemplo, portanto eu acredito que para alguns subtipos da LMA possa vir a ser uma solução mas provavelmente só daqui a alguns anos. E para uns grupos muito particulares. Pelo contrário a LMA tem tido bastante evolução com alguns fármacos novos muito dirigidos a determinadas translocações genéticas. A investigação na LMA está muito mais a caminhar, não nas CAR-T mas noutros fármacos pequenos que vão combater as translocações genéticas específicas que encontramos nas LMA, estamos muito preocupados a identificar quais são as translocações que são as drivers, as triggers (gatilhos), as que vão induzir a oncogénese dessa leucemia e já há bastantes soluções para estas LMA com essas mutações específicas encontradas. A evolução também foi muito grande nos últimos 5 anos e não foi à conta das CART e provavelmente não vai ser nos próximos anos, mas acredito que há muito pipeline para essas mutações muito específicas.

Questão: Após a quimioterapia sinto-me com muita fraqueza, é normal?

R: Sim, a maioria dos doentes acaba por falar desse sentimento, desse sintoma. Estamos a falar de espectros completamente diferentes, uma coisa é fazer uma terapêutica menos citotóxica que leve a menos anemia, outra coisa é terapêutica que levam a graus elevados de anemia que pode só por si dar um cansaço. Mesmo alguém que não atinja anemia, a sensação de cansaço é mesmo muito multifatorial, quer dizer, se alguém está habituado a ter uma boa condição física, se alguém continua a praticar desporto mesmo durante a quimioterapia, com o mesmo grau de hemoglobina e com o mesmo grau de anemia, pode ter uma sensação de cansaço completamente diferente de alguém que esta descondicionado fisicamente, alguém que já não praticava nada que já não tinha musculo na pele e que vai ter 6 meses de inatividade.

Outra coisa muito importante: sabemos todos que esta doenças, que esta alteração da vida acarretam sintomas ansiosodepressivos muito grandes, portanto é normal haver um período que, pode não ser depressão medicamente instalada, mas um período de instabilidade emocional grande que também pode levar a uma sensação de cansaço grande.

Questão: Como se define um Linfoma Folicular e quais os tratamentos?

R: Quando nós dizemos folicular, difuso, burkitt, os sub tipos de linfoma são sobretudo classificados com base na histologia, ou seja, alguém tira um pedacinho dessa tumor, olha para as células e vê o aspeto. Um linfoma folicular, habitualmente, são células cancerígenas que estão agrupadas em folículos e têm determinadas características celulares e de relações entre células, que permitem dizer, isto é um linfoma folicular.

Sobre os tratamentos, o Linfoma folicular é uma doença até há data de hoje incurável, portanto, é uma doença crónica. Há fases em que precisamos de tratamento e há fases em que não precisamos, portanto, um doente que se apresenta com Linfoma Folicular, o tratamento pode ser não fazer nada e vigiar o Linfoma. Tenho doentes com 20 anos que nunca precisaram de tratar o seu linfoma, mas há um momento em que essa doença cresce ou dá complicações e pode ser necessário fazer tratamento. O tratamento, outra vez, é ajustado à carga de tumor.

Vou-vos dar algumas opções de tratamento:

- a radioterapia de baixa dose é uma forma indolente, é uma forma simples e com poucos efeitos secundários, de tratar este Linfoma Folicular
- Imuno quimioterapia, pode ser o rituximab junto com outras terapêuticas, outras drogas citoestáticas
- CAR T também é uma opção para os doentes mais refratários, para os doentes com Linfomas Foliculares mais agressivos (depende destas características que vos falei)

Não fiquem assustados se algum médico vos diz “Tem um Linfoma Folicular e não vamos tratar”. Muitas vezes o não tratar e o vigiar pode ser a melhor estratégia terapêutica e há doentes que beneficiaram dessa estratégia toda a vida e nunca precisaram de tratamento.

Questão: Para Linfoma de Hodgkin (LH), as CAR-T são já opção?

R: Neste momento não são mas o LH tem tido também alguns desenvolvimentos. O LH, ao contrário de outros linfomas que eu tenho vindo a falar, tem taxas de cura muito altas e uma das novidades nesta área tem sido os inibidores de checkpoint. Para já, as CART não foram uma opção, não porque não funciona bem em todos os tumores, mas porque tem tido outras opções muito simpáticas neste campo como os inibidores de checkpoint.

Questão: O meu marido tem Mieloma Múltiplo, diagnosticado em 2022, já fez TMO há 3 meses e está tudo a correr bem à partida. Eu gostava de saber, após o TMO, se deixar de haver a remissão quais são as perspetivas que se tem?

Eu sei que veio hoje falar de 2 novas tecnologias , eu sei que para o Mieloma o CAR-T ainda não está aprovado, sei que não são tecnologias que estejam disponíveis para toda a gente mas o que é que está previsto acontecer? Quais são as tecnologias que vão ser utilizadas? Como será o prognostico daqui a 5 ou 10 anos em Portugal, deste tipo de doenças quando deixam de estar em remissão?

R: Eu percebo a sua ansiedade, é a mesma de muitos doentes. É difícil lidar com uma doença que é uma doença para a vida, com uma doença que é incurável e que pode ter períodos em que está ativa a precisar de tratamento e períodos em que está muito tempo sem precisar de tratamento. O mais fácil é abraçar essa ansiedade, ou seja, é abraçar essa incerteza porque essa incerteza, na pratica, todas as pessoas têm. É obvio que quem tem uma doença e sabe que ela existe tem mais presente diariamente, mas é preciso fazer um trabalho continuo de tentar não pensar no futuro e pensar no presente.

O TMO no MM é o melhor tratamento possível feito até hoje, melhor ainda que as CAR-T. Muitas vezes fala-se um bocadinho que Portugal não tem acesso ainda a essas tecnologias. Portugal não tem acesso porque ainda não provou que faz bem a toda a gente. Se eu tivesse CAR-T assim disponível para toda a gente, eu não fazia a toda a gente. É importante que as pessoas tenham a tranquilidade de perceber isso. Neste momento o seu marido fez o melhor tratamento possível que a ciência conhece. No momento em que a CAR-T for o melhor tratamento possível, se esse momento alguma vez chegar para todos os doentes, com certeza que vamos lutar por isso, mas não é nesta fase que estamos. Estamos numa fase em que o seu marido teve acesso ao melhor tratamento que promete que a pessoa esteja o mais tempo possível sem novos tratamentos.

Eu acredito que seja muitíssimo difícil e sei, por ver todos os dias, que é difícil fazer essa centralidade no presente, mas efetivamente é a melhor forma de encarar uma doença crónica, perceber que ela vai estar cá. Há fases em que vamos precisar de tratar e outras que não e saber e ter alguma esperança, também na ciência e na medicina, porque eu tenho visto isso. Um doente que estivesse nestas condições em 2007 tinha muito menos opções terapêuticas do que tem hoje e do que terá daqui a 10 anos, mas a verdade é que continua a ser uma doença incurável, continuamos a tentar escolher os tratamentos mais indolentes e mais eficazes para alterar o mínimo possível a vida das pessoas

É importante que as pessoas não centrem a sua vida toda no facto de serem doentes. As pessoas vão conviver com o MM, como aconteceu à pouco tempo com a trajetória do HIV. É preciso que o cancro também se torne uma doença crónica, preferencialmente daquelas que só precisam de um tipo de tratamento e nunca mais precisam, mas efetivamente é esta cronicidade que é importante que tentemos obter.

Questão: Doentes com mieloma múltiplo podem vir a desenvolver outros tipos de cânceres, sobretudo em razão do tratamento com drogas como lenalidomida e outras ?

R: Qualquer doente que faça quimioterapia, tem uma probabilidade mais alta do que a população em geral, de desenvolver segundas neoplasias. As pessoas com cancro precisam de tratamento citotóxicos e estes tratamentos que matam o cancro, debilitam também outras células que eram saudáveis e predispõe-nas para ter segundas neoplasias. A Lenalidomida é um exemplo de droga, mas qualquer um pode vir a dar segundas neoplasias.

Eu nunca recomendei a ninguém que não fizesse um tratamento citotóxico, com o medo futuro que viesse a ter uma segunda neoplasia. Quando alguém vos propõe um tratamento citotóxico seguramente é porque a pessoa está a precisar naquele momento. O risco dessa segunda neoplasia, é infinitamente inferior ao bem que pode vir a fazer na atualidade, porque se uma pessoa não fizer nenhum medicamento citotóxico provavelmente não vive tempo suficiente para ter a segunda neoplasia. Tudo o que eu falei da radioterapia, quimioterapia, tudo isto debilita o corpo, são doentes que precisam sobretudo de fazer os rastreios oncológicos. Depois da radio ou quimioterapia é proibido fumar! O tabaco é outro trigger que está a espoletar segundas neoplasias. Se os fumadores têm muito mais neoplasias do que alguém saudável, um fumador que fez radio ou quimioterapia tem 800 mais vezes probabilidades de ter uma segunda neoplasia. Portanto, não é só a lenalidomina que pode vir a aumentar o risco da segunda neoplasia é qualquer citotóxico e o tabaco.

Questão: Os anticorpos bi-específicos já estão a ser usados em Portugal e em que doenças?

R: Sim, há muito tempo que os bi-específicos estão a ser usados, sobretudo nas doentes mais agressivas, como a Leucemia Linfoblástica e agora também no Linfoma Difuso de Grandes Células. Nos linfomas mais agressivos também há alguns anticorpos bi-específicos, e no mieloma também já existem.

Questão: Os anticorpos bi-específicos podem alternar com as CAR-T?

R: Também é matéria de muita investigação, porque eles competem, têm mecanismos parecidos, portanto, um doente que falhou CAR-T muitas vezes tem esse mecanismo já exausto, mas isso é matéria de debate ainda, mas a verdade é que têm sido usados pós CAR-T e até com algum sucesso. Nós temos alguns doentes que fizeram pós CAR-T, os anticorpos bi-específicos com sucesso. Portanto essa sequencia, quem é que é melhor, se um inibe a outra, se um inibe a possibilidade de utilizar o outro, ainda não está perfeitamente terminado para todas as doenças, mas têm-se feito sim, com sucesso.

Após o transplante, quanto tempo depois do auto transplante pode o doente começar a reabilitação física?

R: Eu nem sei se há assim muito sentido parar a reabilitação física. Acho que se devia fazer sempre. É claro que isto é muito condicionado à pessoa que estamos à frente mas eu não vejo assim muito motivo para parar. Nos quartos da unidade de transplante existem bicicletas, é incentivado ainda durante o tratamento para a atividade física, portanto não faz a meu ver muito sentido, parar e depois daqui a 3 meses vamos começar a reabilitação. Para mim a pessoa deve manter uma atividade física dentro das suas capacidades e do seu estado anímico, inclusivamente durante o tratamento, durante a fase de tratamento.

Questão: Linfoma de Hodgkin refratário - alotransplante ou os inibidores de check point?

R: os LH refratários são casos muito difíceis. O alotransplante é equacionado em alguns doentes e os inibidores de checkpoint têm sido utilizados em bastantes também. Conheço doentes que fizeram ambas com bons resultados. A verdade é que o alotransplante tem muita toxicidade associada ao contrario dos inibidores de check point que tem uma toxicidade relativa bastante menor. A verdade é que é difícil, quer um como o outro prometer a cura a estes doentes, mas conheço doentes que viveram sem a doença com uma opção ou outra.

Questão: O TMO falhou, a lenalidomida colocou me em baixo, com muito cansaço e sem qualquer qualidade de vida. Neste momento a fazer daratumumab+ dexametasona+ carfilzomib. Um dos efeitos secundários é aumento da tensão. Qual o valor a ter em conta? Pode se controlar com medicação para hipertensão?

R: Esta terapêutica, a Daratumumab e a Carfilzomib de facto pode dar aumentos de tensão e outras alterações cardiovasculares. O doente que tem Mieloma e que faz tratamentos pode ser submetido a qualquer outro medicamento anti hipertensão mas isso tem de ser acompanhado e prescrito por um médico, idealmente o hematologista que está a acompanhar, mas este problema tem solução, não é um problema inevitável.

Questão: Acho que ouvi que o IPO do Porto tinha ou iria ter capacidade de produção de CAR-T, entendi bem?

R: É uma vontade e tem sido feitos muitos esforços pra tentar fazer isso. O que estamos, alguns centros académicos que têm feito essa produção de CAR T para alguns tipos de doenças e o IPO tem tentado entrar por esse caminho também, sobretudo para oferecer mais opções a doentes que não têm neste momento opções. Portanto o que estamos aqui a falar é dessa produção própria, à semelhança de algumas experiências de outros centros académicos na Europa. Espanha tem tido bons resultados, um ou dois centros espanhóis têm tido bons resultados e temos feito parceria com isso. Não sei quais são os timings disso, quais são os futuros desenvolvimentos, como sabem isso implica também muito financiamento externo e é preciso que haja vontade politica e institucional também, para fazer isso, mas é a vontade da instituição e caminha nesse sentido. Espero a curto prazo dar-vos novidades disso, mas neste momento ainda não posso.