

# CAR-T: UMA NOVA ABORDAGEM PARA TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO – ARTIGO DE REVISÃO

---

Iolanda Silva Rafael<sup>1</sup>, Rosimar Almeida Castro<sup>1</sup>, Flávio A. P. Naoum<sup>1,2</sup>, Paulo César Naoum<sup>1,2</sup>  
E-mail: iolandasilva.rfa@gmail.com, rosimarcastro2016@gmail.com, a.c.t@terra.com.br

Academia de Ciências e Tecnologia- AC&T<sup>1</sup>  
Instituto Naoum de Hematologia<sup>2</sup>

## RESUMO

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação anormal de plasmócitos na medula óssea. Tal processo pode favorecer a expansão de células clonais malignas, decorrentes da produção excessiva de uma proteína imunoglobulina monoclonal, referida como proteína M. Embora o MM seja responsável por quase 2% de todos os cânceres, o tratamento tem melhorado de forma substancial com os novos agentes terapêuticos, porém não são todos os grupos de pacientes que se adaptam ao tratamento, podendo alguns destes desenvolver resistência a determinados medicamentos. Nos últimos anos, tem se introduzido a terapia do receptor de antígeno quimérico de células-T “Células CAR-T”, na elaboração de estratégias mais seguras e eficazes, em prol de aumentar a taxa de sobrevivência do paciente, em especial aqueles recidivados e refratários. Deste modo, o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas propiciam boas perspectivas de respostas duradouras e profundas em pacientes com MM, considerando-se o caráter incurável da doença até o momento.

**Palavras-chave:** Mieloma múltiplo; Imunoterapia; células CAR-T; Drogas imunomoduladoras; Neoplasia hematológica.

Correspondência: Academia de Ciências e Tecnologia – AC&T  
Rua: Bonfá Natale, 1860 – Santos Dumont, São José do Rio Preto- SP, Brasil, CEP: 15020-130

## **CAR-T: AS A NEW APPROACH TO TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA – REVIEW ARTICLE**

### **ABSTRACT**

Multiple myeloma (MM) is a hematologic malignancy characterized by abnormal proliferation of plasma cells in the bone marrow. This process may favor the expansion of malignant clonal cells, resulting from the excessive production of a monoclonal immunoglobulin protein, referred to as M protein. Although the MM it accounts for almost 2% of all cancers, treatment has improved substantially with new therapeutic agents, however, not all groups of patients adapt to the treatment, and some of these may develop resistance to certain drugs. In recent years, therapy with the chimeric T-cell antigen receptor “CAR-T cells” has been introduced, in the development of safer and more effective strategies, in favor of increasing the patient's survival rate, especially those with relapses and refractories. Thus, the development of new therapeutic approaches foster real perspectives of longer and deeper responses in MM patients, provided this is still an incurable disease.

**Keywords:** Multiple myeloma; Immunotherapy, CAR-T cell; Immunomodulatory drugs; Hematological malignancy

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Visão geral do Mieloma Múltiplo

O Mieloma múltiplo (MM) é uma doença neoplásica progressiva de células B, caracterizada pela proliferação anormal e clonal de plasmócitos na medula óssea, seguida da produção excessiva da proteína imunoglobulina monoclonal (denominada proteína M), cujo processo fisiopatológico reflete na instabilidade genômica e no seu microambiente medular.<sup>1 2 3</sup>

Historicamente, Durie & Salmon (1975) foram os pioneiros ao elaborar a relação quantitativa entre a concentração do soro da proteína de MM e da massa tumoral a partir de medições de taxas de imunoglobulina monoclonal, síntese e metabolismo, visto que na época a base experimental foi procedida em camundongos.<sup>6</sup> Tais dados foram introduzidos para o desenvolvimento de um sistema de estadiamento denominado sistema Durie/Salmon (DS), pela qual dispunham de parâmetros clínicos que constatava a carga tumoral de células do mieloma, inclusive o nível e tipo de proteína monoclonal, hemoglobina, número de lesões ósseas e o nível sérico de cálcio e creatinina, que resultou em empregar este sistema como padrão para prognóstico da doença.<sup>7</sup>

Com os avanços na biologia, trabalhos subsequentes apuraram que o sistema DS não conseguia relacionar de modo eficaz a sobrevida global e o tempo livre da doença, no qual foi fundamental a adição de parâmetros complementares para uma nova classificação de subgrupos compatíveis com a clínica e o estadiamento evolutivo.<sup>3</sup> Deste modo, o prognóstico de MIM vai além das características do hospedeiro, uma vez que requer uma avaliação de múltiplos fatores, tais como a carga tumoral (estágio da doença), biologia (anormalidades citogenéticas) e resposta a terapias.<sup>2</sup> Em números estatísticos, o MM é responsável por quase 2% de todos os cânceres e cerca de 10% das malignidades hematológicas, dado que a cada ano são diagnosticados 32.000 novos casos nos Estados Unidos, dos quais 13.000 vêm a óbito.<sup>4 5</sup> Embora esta doença seja um distúrbio neoplásico ainda incurável, a sobrevida média é de aproximadamente seis anos e apesar das recaídas comuns devido à resistência aos medicamentos, houve uma melhora substancial com o surgimento de novos agentes terapêuticos.<sup>2</sup>

Nos últimos anos, os resultados de tratamento para MM têm melhorado significativamente com o uso de alguns medicamentos, como por exemplo, os inibidores

de proteassoma, agentes imunomoduladores (do inglês *immunomodulatory agents* - IMiDs) e anticorpos monoclonais anti-CD38 (do inglês *anti-CD38 monoclonal antibodies* - mAbs). No entanto, mesmo com o advento de novas drogas, muitos pacientes apresentam recaída da doenças após múltiplas linhas de tratamento, incluindo o transplante autogênico de células-tronco hematopoiéticas (ATCTH). Dessa forma, é de fundamental importância o desenvolvimento de novas terapias, em especial para os grupos recidivantes e/ou refratários para MM.<sup>8</sup> A terapia do receptor de antígeno quimérico de células T (do inglês *Chimeric antigen receptor T cell* - CAR-T cell), tem emergido como uma nova imunoterapia altamente promissora em pacientes com neoplasias hematológicas refratárias aos tratamentos convencionais, inclusive no MM.<sup>29</sup>

## **2. OBJETIVO**

O objetivo desse trabalho é discutir a importância da implementação de novos agentes terapêuticos no tratamento de MM e apresentar os avanços da terapia com células CAR-T.

## **3. METODOLOGIA**

O trabalho trata-se de uma revisão de literatura acerca dos diferentes tipos de terapias para tratamento do MM, inclusive com células CAR-T. Foi utilizada a base de dados PubMed, Scielo e Periódicos CAPES. A pesquisa abrange em grande parte os trabalhos publicados entre os anos 2019 e 2023, utilizando como descritores: “CAR-T cell”, “Immunotherapy”, “multiple myeloma”.

## 4. REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 Fisiopatologia

Presente em grupos heterogêneos, as neoplasias hematológicas podem se diferenciar não somente pela célula de origem, mas também em sua variação, evolução clínica e incidência.<sup>10</sup> Deste modo, as neoplasias do tipo MM são caracterizadas pelo acúmulo de plasmócitos na medula óssea. Os plasmócitos são células B maduras que residem no microambiente medular e, em condições normais, são produtores de anticorpos que são fundamentais na manutenção da imunidade humoral.<sup>5 13</sup> No entanto, no MM, a alta proliferação monoclonal destas células plasmáticas pode resultar na produção exacerbada de anticorpos monoclonais que serão responsáveis por causar danos aos órgãos-alvos, que no MM são referidos como sintomas CRAB: hipercalcemia, dano renal, anemia e lesões ósseas (do inglês *CRAB: calcium, renal involvement, anemia, and bone lesions*).<sup>5</sup>

A malignidade do MM decorre da combinação de alguns fatores, abrangendo as modificações no microambiente medular e a heterogeneidade genética com subsequente evolução clonal, uma vez que a evolução clínica pode surgir em diferentes tempos, como as anormalidades citogenéticas primárias e as anormalidades citogenéticas secundárias.<sup>11</sup> <sup>12</sup> As anormalidades citogenéticas primárias são inicialmente provenientes do estabelecimento da gamopatia monoclonal de significado indeterminado (do inglês, MGUS), uma condição potencialmente pré-neoplásica; já as anormalidades citogenéticas secundárias são provenientes na evolução da doença a partir da notória presença de ganhos/deleções citogenéticas, mutações, translocações, dentre outras alterações.<sup>12</sup> Adicionalmente, a média de idade para diagnóstico do MM é em torno dos 65 anos de idade, sendo mais diagnosticado em homens do que em mulheres, e em afro-americanos, quando comparados aos caucasianos.<sup>4</sup>

### 4.2 Prognóstico e Estadiamento

No ano de 2005, foi criado o Sistema Internacional de Estadiamento (do inglês *International Staging System- ISS*), em razão da necessidade de haver um sistema que vise aplicar regras de estratificação para pacientes com prognóstico de MM.<sup>16 17</sup> O estabelecimento destes novos critérios é decorrente das inconstâncias na interpretação de lesões líticas e em virtude dos valores de creatinina sérica elevada e níveis baixos de

hemoglobina não serem necessariamente resultados preditivos da etiologia para MM.<sup>18</sup> Baseado no sistema DS, o sistema ISS é um algoritmo de estratificação de risco que avalia a massa tumoral elevada, a função renal reduzida e a presença de citocinas inflamatórias (IL-6), através de dois novos biomarcadores: o nível sérico de  $\beta$ -2-microglobulina e albumina sérica.<sup>17</sup> Desta forma, foram definidos três novos subgrupos de sobrevida global mediana, sendo classificado em 62 meses o grupo ISS de estágio I, 44 meses o grupo ISS de estágio II e 29 meses o grupo ISS de estágio III.<sup>17</sup> No entanto, a detecção de alterações cromossômicas por hibridização fluorescente in situ (FISH) emergiu como um elemento-chave na definição das características biológicas de MM, no qual foi considerado um agravante do estadiamento da doença.<sup>16</sup> Não obstante, em 2015 foi desenvolvido o Sistema Internacional de Estadiamento Revisado (do inglês *Revised International Staging System*, R-ISS), no intuito de melhorar a especificidade da estratificação de risco ao avaliar dois novos fatores prognósticos: o nível de lactato desidrogenase (LDH) e o risco citogenético.<sup>15 16</sup> O biomarcador LDH quando aumentado denota a agressividade da doença e possivelmente a presença de massa tumoral em regiões extramedulares e extraóssea, por outro lado, o risco genético pode ser determinado quando proveniente de três principais anormalidades cromossômicas de alto risco, tais como: t(4;14), t(14;16) e del(17p), cuja sobrevida global mediana varia entre 50,5 meses a 24,5 meses, a depender do estadiamento da doença.<sup>15 17</sup>

Atualmente, o R-ISS foi remodelado para incluir outros fatores de mau prognóstico em alterações citogenéticas com ganho 1q (três cópias de 1q) ou amplificação ( $\geq$  quatro cópias), atualizados como parte de uma segunda revisão, denominado R2-ISS, cujas alterações foram referidas internacionalmente como mieloma “double-hit”, quando há a presença de dois fatores de alto risco citogenéticos ou mieloma “triple-hit”, quando há presença de três fatores de alto risco.<sup>15</sup>

De fato, pacientes que apresentam MM de alto risco (do inglês *high-risk multiple myeloma* -HRMM), fazem parte de desafios constantes durante o tratamento, visto que 10 a 20% desses pacientes sobrevivem aproximadamente por apenas dois anos após o diagnóstico.<sup>15</sup> Portanto, o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e diretrizes de estratificação de risco são essenciais, considerando-se particularmente os grupos de menor sobrevida global. É importante ressaltar que o estadiamento da doença (Tabela 1-2) e a estratificação de risco (Tabela 3) são variáveis, a depender da fase em que a doença é detectada.

**Tabela 1.** Sistema de estadiamento internacional revisado para mieloma (R-ISS/R2-ISS):

CLASSIFICAÇÃO DE ESTADIAMENTO		
Estágio I	Estágio II	Estágio III
<ul style="list-style-type: none"><li>• Albumina sérica <math>\geq 3,5</math> g/dL</li><li>• Beta-2-Microglobulina sérica <math>&lt; 3,5</math> mg/L</li><li>• Sem citogenética de alto risco</li><li>• Nível sérico normal de lactato desidrogenase</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Não se enquadrando no Estágio I ou III</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Beta-2-Microglobulina sérica <math>&gt; 5,5</math> mg/L</li><li>• Citogenética de alto risco [t (4;14), t (14;16) ou del (17p)]</li><li>• Nível sérico elevado de lactato desidrogenase (LDH)</li></ul>

Fonte: Tabela de classificação de estadiamento. (Adaptado de Palumbo *et al.* 2015; Rajkumar, 2020).<sup>4 17</sup>

**Tabela 2.** Índice de prognóstico e taxa de sobrevivência de acordo com o estadiamento da doença:

Estágio	Frequência em pacientes (%)	Sobrevida global em 5 anos (%)
Estágio I	28%	82%
Estágio II	62%	62%
Estágio III	10%	40%

Fonte: Tabela adaptada de Rajkumar, 2016.<sup>19</sup>

**Tabela 3.** Estratificação de risco de MM, segundo clínica Mayo- mSMART (Stratification for Myeloma & Risk-adapted Therapy):

Grupo de Risco		Porcentagem de pacientes recém-diagnosticados (%)
<b>Risco padrão</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trissomias</li> <li>• t (11;14)</li> <li>• t (6;14)</li> </ul>	<b>75%</b>
<b>Alto risco</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• t(4;14)</li> <li>• t(14;16)</li> <li>• t(14;20)</li> <li>• del(17p)</li> <li>• ganho(1q)</li> <li>• Double-hit: quaisquer dois fatores de alto risco</li> <li>• Triple-hit: quaisquer três ou mais fatores de alto risco</li> </ul>	<b>25%</b>

Fonte: Tabela adaptada de Rajkumar, 2020.<sup>4</sup>

### 4.3 Diagnóstico e Tratamento

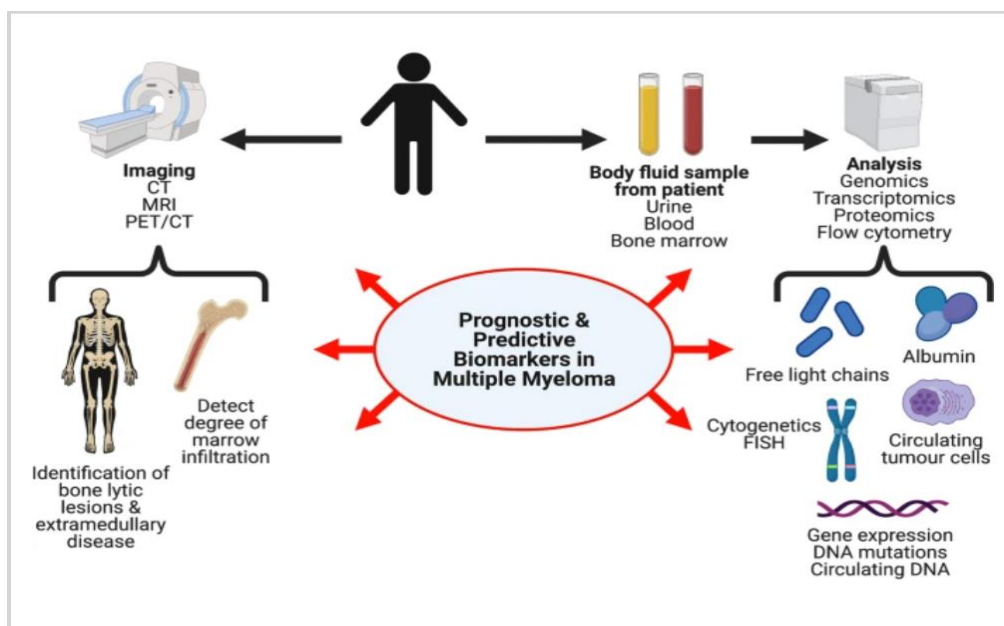
As gamopatas monoclonais forma um espectro de condições que inclui uma forma inicial e assintomática, denominada MGUS, evoluindo para MM latente/indolente (do inglês - *smouldering/indolent multiple myeloma* - SMM), culminando formas mais agressivas e sintomáticas, como o MM sintomático (com critérios CRAB) e as leucemias de células plasmáticas.<sup>18</sup>

O MGUS é a forma assintomática conhecida por ter uma condição pré-maligna com baixo risco para uma permutação maligna, visto que um pequeno número de pacientes são diagnosticados como portadores de SMM, uma vez que estes apresentam fenótipos clínicos intermediário entre MGUS e MM.<sup>19</sup> As apresentações clínicas de MGUS e SMM são basicamente assintomáticas, pela qual na maioria das vezes o diagnóstico do paciente é realizado ocasionalmente durante uma avaliação de exames laboratoriais em razão da detecção da proteína monoclonal.<sup>19</sup> Deste modo, os estágios assintomáticos são identificados quando há presença de uma pequena porcentagem de células plasmáticas malignas, baixos níveis séricos da proteína M, além de outros biomarcadores quando estes



mensurados e enquadrados no atual sistema de estadiamento para MM.<sup>18</sup> Deste modo, para uma avaliação diagnóstica laboratorial, os exames requisitados são: Hemograma completo, eletroforese de proteínas séricas com quantificação da proteína M e imunofixação, níveis séricos das cadeias leves livres, LDH,  $\beta$ -2-microglobulina e eletroforese de proteínas na urina de 24h.<sup>20</sup> Além desses, são solicitados também mielograma ou biópsia de medula óssea, cariótipo de medula óssea e exames de imagem para avaliação de lesões líticas, tais como tomografia computadorizada de corpo inteiro (TC), tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) ou ressonância magnética do esqueleto.<sup>14 21</sup>

O desenvolvimento de lesões líticas representa uma das principais manifestações clínicas no MM, visto que é essencial a avaliação laboratorial dos biomarcadores para classificação do estadiamento da doença.<sup>18</sup>



Fonte: Imagem ilustrativa retirada e adaptada de Wallington-Beddoe, 2021.<sup>18</sup>

**Figura 1:** Representação ilustrativa dos primeiros seguimentos para se obter um bom prognóstico e quais os biomarcadores preditivos que serão precisos para diagnosticar a doença de MM. Inicialmente são solicitados exames laboratoriais em amostras de sangue, urina e biópsia de medula óssea para uma posterior análise. As lesões líticas são consideradas como as principais manifestações clínicas da doença, e para cunho investigativo são solicitados determinados exames, tais como Tomografia computadorizada (do inglês *computed tomography* - CT), tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (do inglês *Positron Emission Tomography – Computed Tomography*, PET-CT) e Ressonância magnética do esqueleto (do inglês *imaging of the skeleton* – MRI). Além do mais, são seguidas as recomendações do sistema de estadiamento, visto que a última atualização é referida como R2-ISS, pela qual serão avaliados os exames clínicos laboratoriais e possíveis investigações para alterações cromossômicas ao avaliar o risco citogenético associados a gravidade da doença.

O planejamento terapêutico inicial no MM passa pela definição da elegibilidade ou não para o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) autogênico, e pode variar conforme a idade, progressão da doença e a clínica do paciente, sendo que nos últimos anos e com o avanço do entendimento da patogênese da doença, a sobrevida média global dos pacientes recém diagnosticados tem melhorado substancialmente com a aplicação de novos agentes terapêuticos, tais como as drogas imunomoduladoras (década de 1990): talidomida, lenalidomida e pomalidomida; inibidores de proteassoma (Ano 2000): bortezomibe, ixazomibe e carfilzomibe; e anticorpos monoclonais (Ano de 2010): daratumumabe, isatuximabe e elotuzumabe.<sup>22</sup> Nos casos que não conseguem se adaptar ao agente terapêutico por diferentes motivos, atualmente existem outras opções de tratamento que favorecem o paciente conforme o seu caso em específico, podendo a conduta terapêutica ser realizada através de quimioterapias, terapias direcionadas, transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (auto-HSCT) e radioterapias localizadas.<sup>22</sup> No entanto, uma parte destes pacientes não respondem às terapias atuais ou adquirem resistência ao tratamento, destacando, desta forma, a importância de se obter outras opções terapêuticas para MM.<sup>23</sup> Recentemente, alguns estudos vêm apresentando resultados favoráveis com uso de células CAR-T, que tem demonstrado avanços positivos em diferentes neoplasias e representa uma nova possibilidade terapêutica de tratamento para o câncer de MM.<sup>9</sup>

#### 4.4 Células CAR-T: uma nova introdução terapêutica

No ano de 2020, foi desenvolvida uma nova abordagem terapêutica ao utilizar receptor de antígeno quimérico de células T (CAR-T cell) em diferentes neoplasias hematológicas.<sup>22 23</sup>

Basicamente, as células CAR-T expressam determinados receptores, tais como o receptor quimérico com um receptor de antígeno que contém o fragmento de cadeia única variável (do inglês *single chain variable fragment* - scFV), e um domínio de sinalização intracelular contendo o receptor de células T para ativação das mesmas (do inglês *T-cell receptor*- TCR). As células CAR-T são produzidas a partir da modificação gênica *ex vivo*.<sup>23 24</sup>

Devido a expansão e proliferação clonal de células B, o acúmulo progressivo de determinados eventos genéticos pode favorecer o aparecimento de anomalias citogenéticas.<sup>26</sup> Recentemente, estudos vem elaborando formas de inativação bi alélica do gene BCMA (antígeno de maturação das células B) devido a frequência de deleção envolvendo o locus BCMA (16p13.13) em pacientes com MM.<sup>25 26</sup>

O BCMA possui dois ligantes referidos como BAFF e APRIL, cuja função é promover uma meia-vida longa de células plasmáticas e o equilíbrio homeostático, pela qual o mesmo pode ser expresso em superfícies celulares, inclusive em células plasmáticas de linhagens celulares de MM.<sup>27</sup> A eliminação do BCMA pode ocorrer por meio de clivagens mediada por enzimas  $\gamma$ - secretase, que ao liberar uma forma solúvel do BCMA, este servirá como um biomarcador de carga tumoral para doença, uma vez que em concentrações elevadas pode estar associado a uma piora nos resultados clínicos.<sup>23 27</sup>

A ligação ao antígeno BCMA pode promover a proliferação e sobrevivência de células do MM, assim como a resistência aos medicamentos para tratamento.<sup>23 27</sup> Deste modo, foram desenvolvidas células CAR-T anti- BCMA em estudos de fase clínica I, compostas por um domínio de ligação direcionado ao BCMA com o propósito de melhorar o tratamento para pacientes recidivados e refratários da doença, sendo que estas células foram introduzidas em células humanas por meio de vetores lentivirais.<sup>28</sup>

De fato, o BCMA se tornou um alvo na elaboração de novos agentes terapêuticos para tratamento da doença de MM, uma vez que esta doença ainda é incurável.

## 5.0 DISCUSSÃO

Em um estudo aberto e multicêntrico de fase clínica I, FRIGAULT *et al.* (2023) avaliaram pacientes adultos com MM recidivados e refratários (RRMM), que receberam aplicação intravenosa de células CAR-T anti-BCMA.. Neste estudo, os critérios de elegibilidade incluíam função adequada dos órgãos, além de tratamento prévio com ao menos 3 linhas anteriores de terapia sistêmica, incluindo um inibidor de proteassoma, um imunomodulador e um mAbs.

Neste estudo, pacientes triplamente refratários e que fizeram uso de agentes terapêuticos, tais como: inibidores de proteassoma, IMiD e mAbs, assim como os pacientes pentarefratários que também fizeram de 2 IMiDs, 2 inibidores de proteassoma e mAbs,

demonstraram ter uma sobrevida livre de progressão mediana entre 2,3 e 3,5 meses, e sobrevida global mediana de 6,6 e 14,7 meses, respectivamente. Apesar dos avanços na administração dos agentes terapêuticos, a baixa sobrevida nestas populações que são altamente refratárias demonstrou a importância em haver novas estratégias de tratamento para MM. Dessa forma, FRIGAULT *et al.* (2023) avaliou em seu estudo 13 pacientes homens, no qual 12 receberam aplicação das células CAR-T-ddBCMA contendo um domínio (dd) de ligação ao BCMA. Estes pacientes ficaram sob observação por um período de 24 meses em diferentes intervalos, no qual foram avaliados determinados fatores, tais como a segurança e eficácia da aplicação, a incidência de eventos adversos, as toxicidades limitantes a cada dose aplicada e a sobrevida livre de progressão mediana. Embora este estudo forneça resultados limitados por evidenciar pela primeira vez a aplicação clínica destas células com os domínios de ligação, foi demonstrado que houve uma diminuição dos níveis de BCMA no soro após o tratamento com CAR-T-ddBCMA. Isto significa que o tratamento com estas células pode induzir a obtenção de repostas mais duradouras em pacientes recidivados e/ou refratários para MM, inclusive aqueles que se enquadram nos grupos de alto risco. O domínio (d) compreende proteínas sintéticas que foram desenvolvidas para ter vantagens únicas em relação a terapia com células CAR-T, como tamanho pequeno (~8 kDa), estabilidade de ligação na superfície celular, ausência de sinalização tônica, dentre outros. Em contrapartida, o uso exclusivo com células CAR-T permite uma possível oligomerização dos fragmentos scFv e uma baixa sinalização celular, cujo estes fatores podem ser prejudiciais para a função efetora e estabilidade das células CAR T.

Em um estudo de meta-análise, ROEX *et al.* (2020) analisaram 27 estudos englobando 640 pacientes que receberam a terapia com células BCMA CAR-T, no qual foram investigados os riscos e benefícios da mesma. Neste estudo os pesquisadores relataram resultados com uso das células CAR-T para tratamento de MM, onde 80,3 % (69,0–88,2) dos pacientes tratados apresentaram elevada porcentagem de citocinas liberadas, e 10,5% (6,8–16,0) apresentaram neurotoxicidade. Embora a neurotoxicidade tenha sido relatada em uma taxa considerável, os grupos que apresentaram taxas mais elevadas incluíam pacientes que foram pré-tratados de forma demasiada. Portanto, foi demonstrado que o uso de terapias com células CAR-T direcionadas ao BCMA são altamente eficazes, mesmo em tratamentos de mieloma múltiplo avançado.

## 6.0 CONCLUSÃO

É contínuo o interesse e progresso na elucidação de biomarcadores que auxiliam na precisão e manejo individualizado no tratamento de pacientes com prognóstico para MM. No entanto, as atuais pesquisas que elucidam o uso de terapias com células CAR-T são, em sua maioria, restritas a ensaios clínicos de fase inicial, necessitando de estudos mais avançados para obtenção de resultados conclusivos. Tal complexidade é dada na elaboração destes novos agentes terapêuticos com foco em células neoplásicas, em que o objetivo não seja apenas a eliminação de células malignas, mas também a elaboração de agentes que possam controlar o sistema imunológico, de tal modo que seja significativo e benéfico para o paciente.

Desta forma, o uso de células CAR-T é uma proposta promissora no tratamento de neoplasias malignas, que pode futuramente beneficiar aqueles pacientes de alto risco que apresentam menor sobrevida global. Portanto, é necessário aguardar os resultados dos estudos de fase clínica mais avançados, para que em breve, possa haver um tratamento que torne esta neoplasia hematológica antes incurável uma neoplasia curável.

## 7.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01 Wu, Yue et al. “Biological research on the occurrence and development of multiple myeloma and its treatment.” *Immunity, inflammation and disease* vol. 11,5 (2023): e850. doi:10.1002/iid3.850
- 02 Zhang, Xiaomin et al. “CAR-T cell therapy in multiple myeloma: Current limitations and potential strategies.” *Frontiers in immunology* vol. 14 1101495. 20 Feb. 2023, doi:10.3389/fimmu.2023.1101495
- 03 Paula e Silva R., et al. Multiple myeloma: clinical and laboratory characteristics in the diagnosis and prognostic study. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 31 (2). Abr 2009, <https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000013>
- 04 Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Rev.American Journal of Hematology.* Vol. 95 (11), p.1444-1444, doi:<https://doi.org/10.1002/ajh.25791>
- 05 Padala, S.A.; Barsouk, A.; Barsouk, A.; Rawla, P.; Vakiti, A.; Kolhe, R.; Kota, V.; Ajebo, G.H. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med. Sci.* 2021, 9, 3. <https://doi.org/10.3390/medsci9010003>
- 06 Durie, B G, and S E Salmon. “A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival.” *Cancer* vol. 36,3 (1975): 842-54. doi:10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cnrcr2820360303>3.0.co;2-u
- 07 Greipp, Philip R et al. “International staging system for multiple myeloma.” *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 23,15 (2005): 3412-20. doi:10.1200/JCO.2005.04.242
- 08 Sakemura R., et al. Targeting cancer-associated fibroblasts in the bone marrow prevents resistance to CART-cell therapy in multiple myeloma. *Blood* 2022; 139 (26): 3708–3721. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2021012811>
- 09 Souza T F., et al. Terapia car-t no tratamento do mieloma múltiplo. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy.* Vol. 42. Nov. 2020 . DOI: [10.1016/j.htct.2020.10.713](https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.713)
- 10 Ismaeel, Amina et al. “Hematologic malignancies of primary bone marrow involvement: a decade's experience in Bahrain.” *Hematology, transfusion and cell therapy*, S2531-1379(22)00036-0. 11 Mar. 2022, doi:10.1016/j.htct.2022.02.002
- 11 Minnie, Simone A, and Geoffrey R Hill. “Immunotherapy of multiple myeloma.” *The Journal of clinical investigation* vol. 130,4 (2020): 1565-1575. doi:10.1172/JCI129205
- 12 Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematological oncology.* Volume37, IssueS1, 2019, doi: <https://doi.org/10.1002/hon.2586>
- 13 Poee, Andiswa M et al. “Medical practitioners' knowledge and awareness of multiple myeloma at public hospitals, Gauteng, South Africa.” *South African family practice :*

*official journal of the South African Academy of Family Practice/Primary Care* vol. 65,1 e1-e6. 27 Jun. 2023, doi:10.4102/safp.v65i1.5644

- 14 Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *JAMA*. 2022;327(5):464–477. doi:10.1001/jama.2022.0003
- 15 D'Agostino, Mattia et al. “Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project.” *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 40,29 (2022): 3406-3418. doi:10.1200/JCO.21.02614
- 16 Duane, C.; O’Dwyer, M.; Glavey, S. Adoptive Immunotherapy and High-Risk Myeloma. *Cancers* 2023, 15, 2633. <https://doi.org/10.3390/cancers15092633>
- 17 Palumbo, Antonio et al. “Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group.” *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 33,26 (2015): 2863-9. doi:10.1200/JCO.2015.61.2267
- 18 Wallington-Beddoe, Craig T, and Rachel L Mynott. “Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma.” *Journal of hematology & oncology* vol. 14,1 151. 23 Sep. 2021, doi:10.1186/s13045-021-01162-7
- 19 Rajkumar, S Vincent. “Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma.” *American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting* vol. 35 (2016): e418-23. doi:10.1200/EDBK\_159009
- 20 Brigle, Kevin, and Barbara Rogers. “Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma.” *Seminars in oncology nursing* vol. 33,3 (2017): 225-236. doi:10.1016/j.soncn.2017.05.012
- 21 Abdel-Qader, Hadeel Yaseen et al. “Clonal heterogeneity by fluorescence in situ hybridization in multiple myeloma: enhanced cytogenetic risk stratification.” *The Egyptian journal of medical human genetics* vol. 23,1 (2022): 66. doi:10.1186/s43042-022-00220-0
- 22 Tanenbaum, Benjamin et al. “The emerging therapeutic landscape of relapsed/refractory multiple myeloma.” *Annals of hematology* vol. 102,1 (2023): 1-11. doi:10.1007/s00277-022-05058-5
- 23 Manier S, Ingegnere T, Escure G, Prodhomme C, Nudel M, Mitra S, Facon T. Current state and next-generation CAR-T cells in multiple myeloma. *Blood Rev*. 2022 Jul;54:100929. doi: 10.1016/j.blre.2022.100929. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35131139.

- 24 Van de Donk NWCJ, Usmani SZ, Yong K. CAR T-cell therapy for multiple myeloma: state of the art and prospects. *Lancet Haematol.* 2021 Jun;8(6):e446-e461. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00057-0. PMID: 34048683.
- 25 Mehmet K. *et al.* 16p Deletion Involving BCMA Locus Is Frequent and Predominantly Observed with del17p. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 1590. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-152286>
- 26 Stella F. *et al.*, Valor pronóstico de las anomalías genéticas en mieloma múltiple. *Rev. Hematologia.* v.25 n.3, 2021.
- 27 Cohen, Adam D et al. “B cell maturation antigen-specific CAR T cells are clinically active in multiple myeloma.” *The Journal of clinical investigation* vol. 129,6 2210-2221. 21 Mar. 2019, doi:10.1172/JCI126397
- 28 Frigault M J., *et al.* Phase 1 study of CART-ddBCMA for the treatment of subjects with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood Adv* 2023; 7 (5): 768–777. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007210>
- 29 Roex, G., Timmers, M., Wouters, K. *et al.* Safety and clinical efficacy of BCMA CAR-T-cell therapy in multiple meloa. *J Hematol Oncol* 13, 164, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-020-01001-1>