

# CÉLULAS CAR-T NO TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO: RECENTES AVANÇOS E PROSPECTIVAS

*Data de aceite: 02/09/2024*

### **Rafael Soares Barbosa**

Acadêmico de Medicina, Unidade de Ensino Superior Dom Bosco

### **Antônio Coelho e Silva Neto**

Acadêmico de Medicina, Unidade de Ensino Superior Dom Bosco

### **Roberta Lima Silva**

Acadêmico de Medicina, Unidade de Ensino Superior Dom Bosco

### **Fábio de Almeida Teixeira**

Acadêmico de Medicina, Unidade de Ensino Superior Dom Bosco

### **Victor Botelho de Araújo Faustino**

Acadêmico de Medicina, Unidade de Ensino Superior Dom Bosco

### **Luiz Paulo Barros Leite da Cunha Dias**

Acadêmico de Medicina, Unidade de Ensino Superior Dom Bosco

### **José Nilo Ribeiro Neto**

Acadêmico de Medicina, Unidade de Ensino Superior Dom Bosco

### **José Eduardo Santos Machado**

Acadêmico de Medicina, Unidade de Ensino Superior Dom Bosco

### **Sthefany de Sousa Alves Campos**

Acadêmico de Medicina, Unidade de Ensino Superior Dom Bosco

### **Yasmin Nunes Santos**

Acadêmico de Medicina, Unidade de Ensino Superior Dom Bosco

### **Nicole Peres Soeira**

Acadêmico de Medicina, Unidade de Ensino Superior Dom Bosco

### **Thiago Henrique Ferreira Mato**

Acadêmico de Medicina, Unidade de Ensino Superior Dom Bosco

**RESUMO:** A imunoterapia com células CAR-T (Células T com Receptor de Antígeno Quimérico) tem se revelado uma abordagem revolucionária no tratamento do mieloma múltiplo refratário. Terapias direcionadas ao antígeno de maturação de células B (BCMA) têm demonstrado alta eficácia, inclusive em situações de alto risco. Neste contexto, diversas terapias CAR-T focadas no BCMA estão em desenvolvimento clínico, e sua aprovação clínica é iminente. As pesquisas realizadas foram feitas baseando-se em um recorte temporal de 2019 a 2023, todos em língua inglesa, que tratavam do manejo de abordagens tradicionais e pioneiras utilizando células CAR-T no tratamento do mieloma múltiplo. Logo, a presente

revisão literária fez uso de livros reconhecidos na área da saúde, bem como as plataformas Scientific Electronic Library On-line (SciELO) e Pubmed como embasamento para a totalidade dos artigos científicos utilizados nessa pesquisa. Portanto, a percepção magna foi que os recentes anos foram marcados pelo avanço na frente de pesquisas acerca da terapia de células quiméricas para o tratamento do mieloma múltiplo, devido a fatores como aprovações no âmbito legal e descobertas de mecanismos de funcionamento eficazes, tendo já indicado impacto nas opções terapêuticas disponíveis para o mieloma múltiplo.

**PALAVRAS-CHAVE:** Células CAR-T; Terapia; Mieloma múltiplo; Linfócitos T; BCMA.

## INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é um tipo de câncer hematológico caracterizado pela proliferação descontrolada e clonal de plasmócitos na medula óssea. Os plasmócitos são células que se originam na medula óssea e desempenham um papel crucial no sistema imunológico, produzindo anticorpos que ajudam a combater infecções e outras doenças. As manifestações clínicas do MM resultam da multiplicação desenfreada de plasmócitos malignos, produção excessiva de imunoglobulina monoclonal e supressão do sistema de defesa imunológica normal (Guedes; Becker; Teixeira, 2023).

Referindo-se aos mecanismos de funcionamento da excisão e manipulação das células de defesa antitumorais do corpo, os linfócitos T podem ser obtidos a partir do sangue ou de áreas de infiltração tumoral no paciente, sendo então multiplicados em cultura com a ajuda de fatores de crescimento antes de serem reinseridos no mesmo paciente que passará pelo tratamento visado em questão (Abbas; Pillai; Lichtman, 2019).

Esses conceitos relacionam-se a um dos tratamentos modernos mais efetivos direcionados ao mieloma múltiplo: as células CAR-T. Estas destacam-se por apresentarem alta especificidade e potência, culminando em uma dinâmica celular que evita a produção de efeitos tóxicos aos pacientes que dela utilizam. Estudos clínicos estão investigando a possibilidade de usar terapias CAR-T, inclusive como tratamento inicial em primeira instância, em pacientes com mieloma múltiplo de alto risco (Rendo *et al.*, 2022).

Logo, na medida em que a pesquisa avança no sentido de descoberta de novos métodos de intervenção no tratamento do mieloma múltiplo, os resultados convergem para o uso de células CAR-T. Nesse sentido, esse artigo tem como objetivo central apresentar os avanços recentes no campo das células quiméricas-T, assim como o que é esperado dessas novas terapias e como elas podem ser aplicadas em diferentes contextos patológicos de mieloma múltiplo.

## REVISÃO DE LITERATURA

O mieloma múltiplo é um tipo de câncer que afeta as células plasmáticas na medula óssea, e os métodos tradicionais de tratamento envolvem o uso de quimioterapia, transplante de células tronco e demais intervenções que têm como alvo especificamente as células cancerosas. Nessa conjuntura, as células CAR-T figuram como o mais promissor tratamento do mieloma múltiplo nos recentes anos, tendo esse caráter singular devido a recentes avanços científicos e legais no que tange ao seu uso.

Segundo Martino *et al.* (2021), o mieloma múltiplo tem como consequências fisiopatológicas, dentre outros, hipercalcemia, destruição óssea, insuficiência renal e supressão da produção de células sanguíneas. Tendo isso em vista e frente às repercussões metabólicas dessa condição, o grande desafio ao estabelecimento da terapia CAR-T em casos refratários de mieloma múltiplo avanços científicos é a toxicidade provocada pela atuação das células quiméricas no organismo.

No entanto, dados disponíveis sobre a terapia com células CART anti-BCMA (marcadores BCMA: Antígeno de Maturação de Células B, em inglês) demonstraram eficácia e toxicidade gerenciável em pacientes previamente submetidos a múltiplos tratamentos. Nota-se a estreita relação de células CAR-T com receptores BCMA, no sentido de que a terapia se baseia na utilidade que tais receptores têm na identificação de células cancerígenas idiossincráticas ao mieloma múltiplo, para poderem atuar diretamente na sua eliminação.

O BCMA é encontrado em níveis muito mais elevados nas células plasmáticas cancerosas de pacientes com mieloma múltiplo em comparação com as células da medula óssea normal de doadores saudáveis. Vários estudos investigaram se o BCMA pode ser usado como um indicador para diagnóstico, prognóstico e/ou para prever como um paciente responderá ao tratamento. A superexpressão e a ativação do BCMA estão relacionadas com a progressão do mieloma múltiplo em estudos em laboratório e em pacientes reais, o que torna o BCMA um alvo terapêutico atraente (Shah *et al.*, 2020).

De acordo com o American Journal of Hematology (2022), a sobrevida no mieloma múltiplo melhorou significativamente nos últimos 15 anos, e em especial na última década, onde terapias com receptores de antígeno quimérico-T foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de mieloma múltiplo recorrente, as quais prometem melhorar ainda mais os resultados de tratamento. (Rajkumar, 2022).

Ademais, a introdução de técnicas maleáveis em que se apresenta útil as células CAR- T é de suma importância e demonstra positividade nos testes feitos ao longo dos últimos anos. Entretanto, ainda há lacunas no que tange à utilização desse recurso de forma generalizada na terapêutica do mieloma múltiplo, uma vez que diversos fatores adversos são encontrados nos pacientes que dela fazem uso- em especial por ser a mais nova e menos conhecida e descrita das intervenções emergentes para o combate ao mieloma múltiplo.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica, de natureza quantitativa, que utilizou as plataformas PubMed, Scientific Eletronic Library On-line (SciELO) e Google Scholar como base de dados para pesquisa dos artigos científicos. Foram utilizadas literaturas publicadas com recorte temporal de 2019 a 2023. Foram selecionados artigos de todas as línguas, porém só os materiais encontrados eram de plenitude em língua inglesa, que abordavam os avanços no tratamento do mieloma múltiplo por meio do uso de células CAR-T.

Os descritores utilizados seguiram a descrição dos termos DeCs (Descritores em Saúde) e Medical Subject Headings (MeSH) no idioma inglês, como mostra o Quadro 1.

---

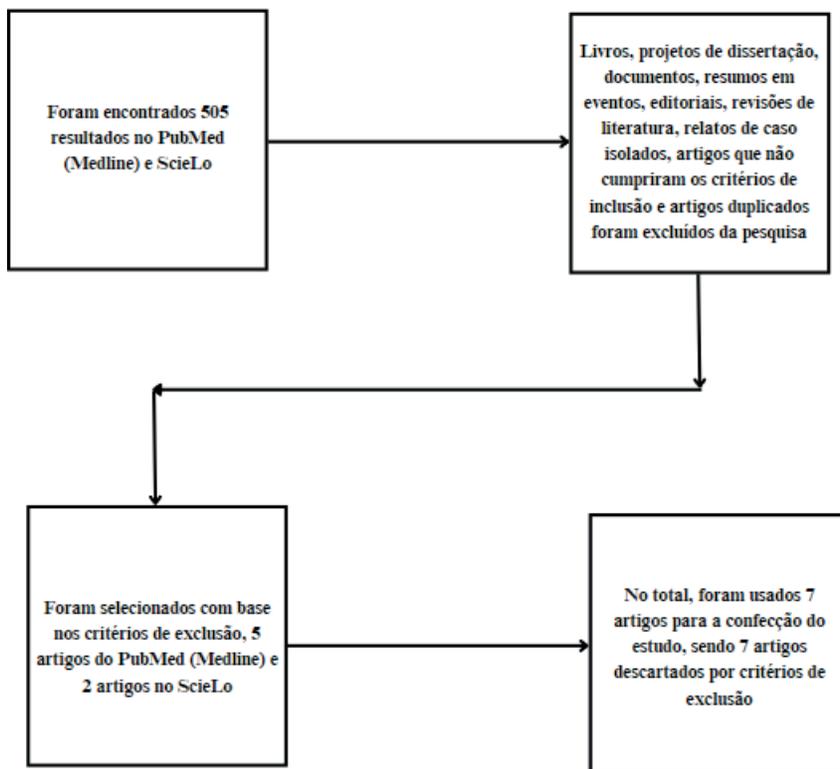
“CAR-T cell” [MeSH terms] AND “Therapy” [MeSH terms] AND “Multiple Myeloma” [MeSH terms]

---

Quadro 1- Estratégia de busca para o estudo.

Fonte: Autores (2023)

Nesta revisão, os critérios de inclusão destinados a filtrarem a pesquisa foram três: “CAR-T cell”; “Therapy” e “Multiple Mieloma”. O recurso a esses termos é justificado pela sua relevância ao assunto e como os três termos se interrelacionam, mas de maneira não exclusiva, justificando, pois, sua posição como critérios de inclusão. Já os critérios de exclusão utilizados foram livros, documentos de projetos de dissertação, resumos em eventos, editoriais, revisões de literatura, relatos de caso isolados, artigos que não cumpriram os critérios de inclusão e artigos duplicados, conforme o Fluxograma 1.



**Fluxograma 1-** Sistematização da filtragem de artigos para confecção do estudo

Fonte: Autores (2023)

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A escolha dos artigos a serem utilizados nesta revisão foi realizada por meio da leitura do título, resumo e, por fim, da leitura do artigo na íntegra, sendo realizada uma análise criteriosa dos artigos fundamentados nos critérios de inclusão e exclusão supracitados.

De acordo com o mecanismo de busca, foram encontrados 505 resultados, sendo eles na base de dados PubMed e na base Scielo (Quadro 2). Sendo 503 resultados na banca do PubMed e 02 na base Scielo. Dos 505 trabalhos obtidos como resultado, dos quais foram selecionados 14 artigos da plataforma PubMed. Entretanto, somente 5 abordavam de forma objetiva e seguiam os critérios de exclusão, de modo que tais 5 artigos foram utilizados na confecção do estudo. Ademais, foram selecionados 2 trabalhos da plataforma ScieLo, de um universo de 2. Os trabalhos utilizados no estudo serão expostos no Quadro 2, seguindo a ordem de ano de sua publicação.

TÍTULO	AUTOR, ANO	OBSERVAÇÕES
Recent updates on CAR T clinical trials for multiple myeloma	LIN <i>et al.</i> 2019	Células CAR T dirigidas ao BCMA têm alta eficácia em mieloma refratário. Terapias CAR T para BCMA estão em desenvolvimento. Aprovação clínica é esperada. CAR T para CD138, CS1 e cadeias leves mostram promessa. CAR T para CD19, com transplante autólogo, é ativa. CAR T de duplo alvo é avaliada. Imunoterapia celular deve melhorar tratamento do mieloma.
CAR T-cell therapy in multiple myeloma: more room for improvement	TEOH; CHNG, 2021	A imunoterapia evoluiu de um conceito para um tratamento prático do câncer, revolucionando a terapia na última década. A terapia CAR-T é uma opção promissora que prolonga a sobrevivência e remissão em malignidades de células B, mesmo após tratamentos convencionais falharem.
Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e ~ Terapia Celular Consensus on genetically modified cells. IV: CAR-T cell therapy for multiple myeloma patients	MAIOLINO <i>et al.</i> 2021	Terapias com células CAR-T são cruciais para tratar doenças hematológicas malignas, incluindo mieloma. Inicialmente, recomendadas após exposição a tratamentos convencionais. Explora-se uso mais precoce, inclusive em mieloma de alto risco. Desafio no Brasil é acesso em sistema público e privado devido ao custo. Seleção precisa de pacientes é chave para sucesso, considerando critérios e histórico. Relevante no cenário brasileiro onde acesso equitativo é desafiador.
Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell therapy for multiple myeloma	CHOI; KANG, 2022	Taxas de resposta impressionantes e eficácia clínica em pacientes de mieloma fortemente tratados levaram à aprovação pela FDA da primeira terapia CAR-T para mieloma em março de 2021
CAR-T cell therapy for multiple myeloma: a practical toolkit for treatment in Brazil	HUNGRIA <i>et al.</i> 2022	O BCMA é um alvo promissor no tratamento do mieloma múltiplo. Duas terapias CAR-T, idecel e cilta-cel, direcionadas ao BCMA, foram aprovadas pela FDA. O estudo KarMMA avaliou o ide-cel em pacientes com mieloma refratário, com taxa de resposta de 73%, incluindo 33% de respostas completas, e mediana de sobrevida sem progressão de 8,8 meses.
CAR-T cell therapy in multiple myeloma: Current limitations and potential strategies	ZHANG <i>et al.</i> 2023.	O mieloma múltiplo (MM) é uma malignidade das células plasmáticas caracterizada pela proliferação clonal de células malignas na medula óssea, acompanhada pela produção excessiva de imunoglobulina monoclonal (chamada proteína M) e subsequente dano aos órgãos, correspondendo a aproximadamente 10% das malignidades hematológicas.
Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far	CAPPEL; KOCHENDERFER, 2023.	Os receptores de antígenos quiméricos (CAR) são proteínas de fusão projetadas para direcionar células T a antígenos expressos em células cancerígenas. As células T CAR são agora um tratamento estabelecido para pacientes com linfomas de células B recidivantes e/ou refratários, leucemia linfoblástica aguda de células B e mieloma múltiplo

**Quadro 2-** Artigos selecionados nas bases de dados PubMed e Scielo

Fonte: Autores (2023)

Lin *et al.* (2019) afirma que terapias CAR T voltadas para BCMA apresentam alta eficácia em pacientes com mieloma múltiplo refratário, e produtos de terapia celular CAR T direcionados ao BCMA estão em constante desenvolvimento clínico. A aprovação clínica dessas terapias é esperada em breve, além de que células CAR T direcionadas ao CD138, CS1 (SLAMF7) e cadeias leves demonstram resultados promissores. Ademais, células CAR T que miram o CD19, quando combinadas com transplante autólogo de células-tronco, demonstraram atividade significativa no contexto do MM refratário.

As abordagens com células CAR T que visam dois alvos simultaneamente estão sendo avaliadas em ensaios clínicos para esse tipo de mieloma, na expectativa de que os avanços na imunoterapia celular tenham um impacto expressivo na melhoria das opções terapêuticas para tal fim. De acordo com Teoh; Chng (2021), a evolução da imunoterapia, de um conceito promissor para um tratamento prático do câncer, é visível e palpável. A terapia CAR-T com células T de receptor de antígeno quimérico (CAR) emergiu como uma opção promissora em malignidades de células B, conferindo resultados notáveis em termos de prolongamento da sobrevivência e remissão.

Segundo Maiolino *et al.* (2021), as terapias CAR-T estão ganhando destaque como ferramentas essenciais no tratamento de doenças hematológicas malignas, incluindo o mieloma múltiplo. Inicialmente, essas terapias são recomendadas para pacientes que já foram submetidos a inibidores de proteassoma, imunomoduladores e tratamentos anti-CD38. No momento, está sendo avaliada a possibilidade de utilizar terapias CAR-T mais precocemente, inclusive como tratamento inicial para pacientes com MM de alto risco. Contudo, um desafio importante no contexto brasileiro será assegurar o acesso a essas terapias, tanto no sistema público de saúde quanto nos planos de saúde privados.

Choi; Kang (2022) retrata que terapias CAR-T e suas respectivas inovações requerem avaliação, principalmente do quesito custos versus benefícios clínicos. Vale lembrar que a seleção criteriosa de pacientes é crucial para seu sucesso. Ademais, o advento da aprovação de terapia CAR T para mieloma múltiplo se deu pela FDA no ano 2021, ou seja, trata-se de um período relativamente curto desde sua aprovação. BCMA é um alvo promissor para o tratamento, uma vez que ide-cel e cilta-cel foram também aprovadas. Segundo Hungria *et al.* (2023), dos pacientes tratados, a taxa de resposta global foi de 73,0%, com 33,0% alcançando pelo menos uma resposta efetiva. A mediana de sobrevida sem progressão foi de 8,8 meses.

Adicionando-se a isso, Zhang *et al.* (2023) afirma que o MM é uma malignidade caracterizada pela proliferação de proteína M em excesso, causando danos aos órgãos, correspondendo a cerca de 10% das malignidades hematológicas. Para Cappel; Kochenderfer (2023), os receptores de antígenos quiméricos (CAR) são projetados para direcionar células T a antígenos em células cancerígenas. As células T CAR são tratamento estabelecido para linfomas de células B refratários, leucemia linfoblástica aguda de células B e mieloma múltiplo.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos, a terapia com células CAR-T direcionadas ao antígeno BCMA tem alcançado resultados notáveis no tratamento do mieloma múltiplo, e os efeitos colaterais desse tratamento geralmente podem ser controlados. No entanto, ainda há diversos desafios que precisam ser abordados. Como pode-se notar, as recidivas da doença continuam a ocorrer após a terapia com células CAR-T anti-BCMA, e as barreiras como os altos custos de produção e o processo demorado de fabricação das células CAR-T limitam sua acessibilidade. Portanto, é necessário buscar melhorias adicionais nesse contexto.

Portanto, estão sendo investigados possíveis estratégias terapêuticas, que incluem a busca por aprimoramento da estrutura do receptor de antígeno quimérico (CAR) e dos métodos de modificação genética das células T, a exploração da terapia com células CAR-T direcionadas a múltiplos alvos, além da combinação com outras abordagens terapêuticas. No entanto, os avanços da ciência e da medicina sobre células CAR-T já são significativos e já se demonstraram úteis para o tratamento de pacientes acometidos pelo mieloma múltiplo.

## REFERÊNCIAS

ALBAGOUSH, S. A.; SHUMWAY, C.; AZEVEDO, A. M. **Multiple Myeloma**. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30521185/>. Acesso em: 12/09/2023.

CAPPEL, K. M.; KOCHENDERFER, J. N. **Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far**. 2023. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10100620/pdf/41571\\_2023\\_Article\\_75\\_4.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10100620/pdf/41571_2023_Article_75_4.pdf). Acesso em: 26/08/2023.

CHOI, T; KANG, Y. **Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell therapy for multiple myeloma**. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8930424/pdf/nihms-1745831.pdf>. Acesso em: 26/08/2023.

GUEDES, A.; BECKER, R. G.; TEIXEIRA, L. M. E. **Mieloma múltiplo (Parte 1) – Atualização sobre epidemiologia, critérios diagnósticos, tratamento sistêmico e prognóstico**. 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbort/a/r6fGKw4rsScqFw3wHtmHmDh/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 12/09/2023.

HUNGRIA, V. *et al.* **CAR-T cell therapy for multiple myeloma: a practical toolkit for treatment in Brazil**. 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/htct/a/TtdMdwkzVF4PLGjKmJjDrXz/?lang=en&format=pdf>. Acesso em: 26/08/2023.

LIN, Q. *et al.* **Recent updates on CAR T clinical trials for multiple myeloma**. 2019. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6829852/pdf/12943\\_2019\\_Article\\_109\\_2.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6829852/pdf/12943_2019_Article_109_2.pdf). Acesso em: 26/08/2023.

MAIOLINO, A. *et al.* **Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e ~ Terapia Celular Consensus on genetically modified cells. IV: CAR-T cell therapy for multiple myeloma patients**. 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/htct/a/KbF4cn7KJFpJcPfn4J6pdDH/?lang=en&format=pdf>. Acesso em: 26/08/2023.

MARTINO, M. *et al.* **CART-Cell Therapy: Recent Advances and New Evidence in Multiple Myeloma.** 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34072068/>. Acesso em: 12/09/2023.

RAJKUMAR, S. V. American Journal of Hematology. **Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management.** 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.26590>. Acesso em: 12/09/2023.

RENDO, M. J. *et al.* **CAR T-Cell Therapy for Patients with Multiple Myeloma: Current Evidence and Challenges.** 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36060553/>. Acesso em: 12/09/2023.

SHAH, N. *et al.* **B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches.** 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32055000/>. Acesso em: 12/09/2023.

TEOH, P. J.; CHNG, W. J. **CAR T-cell therapy in multiple myeloma: more room for improvement.** 2021. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8085238/pdf/41408\\_2021\\_Article\\_469.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8085238/pdf/41408_2021_Article_469.pdf). Acesso em: 26/08/2023.

ZHANG, X.; *et al.* **CAR-T cell therapy in multiple myeloma: Current limitations and potential strategies.** 2023. Disponível em: [Frontiers | CAR-T cell therapy in multiple myeloma: Current limitations and potential strategies \(frontiersin.org\)](https://www.frontiersin.org/journal/10.3389/fonc.2023.1158411). Acesso em: 26/08/2023.