

UNIVERSIDADE PAULISTA

THIAGO SAMPAIO DA SILVA

**A EFICÁCIA DO USO DAS CÉLULAS CAR-T NO TRATAMENTO DO MIELOMA
MÚLTIPLO**

GOIÂNIA

2025

NOTA FINAL = 9,1

THIAGO SAMPAIO DA SILVA

A EFICÁCIA DO USO DAS CÉLULAS CAR-T NO TRATAMENTO DO MIELOMA
MÚLTIPLO

Trabalho de conclusão de curso para obtenção do título de graduação em Biomedicina apresentado à Universidade Paulista – UNIP.

Orientadora: Profa. Ma. Mariana Prudente.

GOIÂNIA
2025

CIP - Catalogação na Publicação

Silva, Thiago Sampaio da

A Eficácia do Uso das Células CAR-T no Tratamento do Mieloma
Múltiplo / Thiago Sampaio da Silva. - 2025.

39 f. : il. color

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) apresentado ao Instituto
de Ciência da Saúde da Universidade Paulista, Goiânia, 2025.

Área de Concentração: Biomedicina.

Orientador: Prof. Me. Mariana Prudente.

1. Imunoterapia. 2. Células CAR-T. 3. Câncer. 4. Mieloma Múltiplo. I.
Prudente, Mariana (orientador). II. Título.

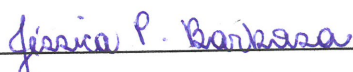
THIAGO SAMPAIO DA SILVA

A EFICÁCIA DO USO DAS CÉLULAS CAR-T NO TRATAMENTO DO MIELOMA
MÚLTIPLO

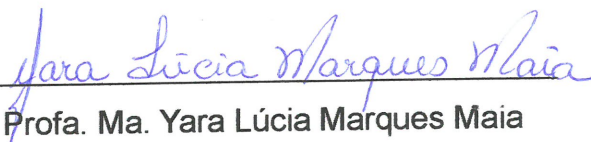
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Instituto de Ciências da Saúde da
Universidade Paulista, *Campus* Flamboyant,
como requisito para obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: 03 / 12 / 2025

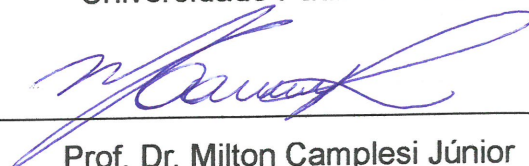
BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. Jéssica Pereira Barbosa
Universidade Paulista - UNIP



Profa. Ma. Yara Lúcia Marques Maia
Universidade Paulista - UNIP



Prof. Dr. Milton Camplesi Júnior
Universidade Paulista – UNIP

Dedico esse trabalho à minha mãe, por ser um dos motivos da pesquisa e ter me acompanhado nesta jornada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a DEUS por ser a base das minhas conquistas. Aos meus pais por acreditarem e se interessarem em minhas escolhas, apoiando-me e esforçando-se junto a mim, para que eu suprisse todas elas.

“O remédio para nossas preocupações consiste em estar inteiramente ocupado, realizando alguma coisa construtiva”.

(Maria Zowseand)

RESUMO

O presente trabalho investiga, por meio de uma revisão integrativa da literatura, a eficácia do uso das células CAR-T no tratamento do Mieloma Múltiplo. A metodologia compreende uma busca nas bases de dados PubMed, SciELO e Science Direct, que resultou na seleção de 18 ensaios clínicos publicados nos últimos cinco anos. Os resultados indicam que a pesquisa clínica se concentra predominantemente na Ásia e América do Norte, com foco em pacientes com mieloma recidivado ou refratário e pesadamente pré-tratados. O estudo aponta que o Ciltacabtagene autoleucl (anti-BCMA) demonstrou a maior eficácia entre as terapias analisadas, pois alcançou uma Taxa de Resposta Global de 97,9% e a maior duração de resposta em pacientes (MMRR). Adicionalmente, terapias biespecíficas e aquelas com novos alvos, como o GPRC5D, apresentaram resultados promissores na superação de mecanismos de resistência e na manutenção da negatividade da Doença Residual Mínima. No que tange à segurança, embora a Síndrome de Liberação de Citocinas e a neurotoxicidade representem os eventos adversos mais comuns e sérios, os novos construtos biespecíficos demonstraram perfis de toxicidade mais brandos e gerenciáveis. As considerações finais concluem que a terapia CAR-T constitui uma estratégia revolucionária capaz de promover remissões profundas e sugerem um futuro de otimização da segurança e aplicação mais precoce dessa imunoterapia no espectro da doença.

Palavras-chave: Imunoterapia; Células CAR-T; Câncer; Mieloma Múltiplo.

ABSTRACT

This study investigates, through an integrative literature review, the efficacy of using CAR-T cells in the treatment of Multiple Myeloma. The methodology comprises a search in the PubMed, SciELO, and Science Direct databases, which resulted in the selection of 18 clinical trials published in the last five years. The results indicate that clinical research is predominantly concentrated in Asia and North America, focusing on patients with relapsed or refractory myeloma and heavily pretreated patients. The study points out that Ciltacabtagene autoleucel (anti-BCMA) demonstrated the highest efficacy among the analyzed therapies, as it achieved an Overall Response Rate of 97.9% and the longest duration of response in patients (RRMM). Additionally, bispecific therapies and those with new targets, such as GPRC5D, showed promising results in overcoming resistance mechanisms and maintaining Minimal Residual Disease negativity. Regarding safety, although Cytokine Release Syndrome and neurotoxicity represent the most common and serious adverse events, the new bispecific constructs demonstrated milder and more manageable toxicity profiles. Final considerations conclude that CAR-T therapy constitutes a revolutionary strategy capable of promoting deep remissions and suggest a future of safety optimization and earlier application of this immunotherapy in the disease spectrum.

Keywords: Immunotherapy; CAR T Cells; Cancer; Multiple Myeloma.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
2.1	Fisiopatologia do Câncer.....	14
2.2	Epidemiologia do Mieloma Múltiplo.....	14
2.3	Tratamento Padrão do Mieloma Múltiplo.....	15
2.4	Diagnóstico.....	16
2.5	Novas terapias para o tratamento oncológico de neoplasias he- matológicas.....	16
2.6	Tratamento do Mieloma Múltiplo com Células CAR-T.....	17
3	METODOLOGIA.....	19
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	21
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	34
	REFERÊNCIAS.....	35

1 INTRODUÇÃO

O câncer ocupa uma posição de destaque entre as principais causas de mortalidade global. Os dados mais recentes do *Global Cancer Observatory* indicam que, em 2022, o número de novos casos de câncer foi estimado em mais de 20 milhões, com aproximadamente 10,3 milhões de mortes atribuídas à doença (Bray et al. 2024). Esses números refletem um aumento contínuo na carga global de câncer, impulsionado por fatores como envelhecimento populacional, mudanças nos estilos de vida e exposição a fatores de risco ambientais (Weeden et al., 2023). Os tratamentos convencionais contra o câncer incluem cirurgia, radioterapia, quimioterapia e o transplante de medula em casos de neoplasias hematológicas (Cowan et al., 2022). No entanto, a eficácia dessas abordagens varia significativamente entre os pacientes, devido à elevada heterogeneidade das características tumorais. Muitos casos apresentam recorrência da doença e prognósticos pouco favoráveis. Além disso, a eficácia de agentes quimioterápicos, é geralmente limitada em estágios mais avançados do câncer (Miliotou; Papadopoulou, 2018), e tanto a quimioterapia quanto a radioterapia possuem toxicidade considerável, já que não são seletivas e acabam afetando também tecidos saudáveis (Hayes, 2021; Sun et al., 2019).

Nos últimos anos, houve avanços importantes na compreensão da imunologia relacionada ao câncer. Identificaram-se diversos mecanismos pelos quais as células tumorais conseguem escapar da resposta imunológica, permitindo sua progressão e persistência (Czajka-Francuz et al., 2023). Essas descobertas impulsionaram o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas promissoras. Nesse contexto, a imunoterapia se destaca por buscar ativar ou reforçar a resposta imunológica contra o tumor, permitindo que o sistema imunológico o reconheça e combata de forma mais eficaz. Diversas abordagens imunoterapêuticas foram testadas, incluindo o uso de citocinas, inibidores de pontos de controle imunológico, vacinas terapêuticas e terapias de transferência adotiva de células (*Adoptive Cell Transfer* - ACT), (Rui; Zhou; He, 2023).

A ACT é classificada como uma imunoterapia passiva, na qual células imunes competentes são infundidas no paciente para atacar antígenos tumorais específicos (Zinzi et al., 2023). Os linfócitos T representam candidatos ideais para essa técnica, pois são capazes de induzir respostas antitumorais vigorosas. Uma estratégia baseada nessa técnica envolve a coleta de linfócitos T do paciente por meio de

leucoafereze, seguida por modificação genética dessas células em laboratório. Essa modificação consiste na inserção de receptores de antígenos quiméricos (CARs) em suas membranas. Esses CARs são projetados para reconhecer antígenos tumorais específicos de forma independente do complexo de histocompatibilidade (MHC), superando um dos mecanismos de evasão imunológica mais comuns em células cancerígenas, que é a redução da expressão dessas moléculas (Singh *et al.*, 2022).

As células CAR-T resultantes desse processo são expandidas em laboratório e reinfundidas no paciente, conferindo-lhes a capacidade de identificar e destruir as células tumorais que expressam o antígeno alvo. Esse método aumenta a seletividade do tratamento e resolve o problema da limitada ativação *in vivo* de linfócitos T, frequentemente causada pelo microambiente imunossupressor do tumor (Ukrainskaya *et al.*, 2021).

A terapia com células CAR-T (Células T com Receptor de Antígeno Quimérico) tem emergido como uma abordagem revolucionária no tratamento de cânceres hematológicos, incluindo o mieloma múltiplo. Este tipo de câncer, caracterizado pela proliferação descontrolada de plasmócitos na medula óssea, fato causador de problemas ósseos, anemia, hipercalcemia, infecções recorrentes e insuficiência renal, apresenta desafios significativos, especialmente em casos refratários ou recidivantes (Asensi Cantó; Arnao Herraiz; de la Rubia Comos, 2024).

Estudos sobre o tema são importantes para a sociedade, haja vista que esta nova estratégia de tratamento para MMRR/MMRND promove a aplicação de terapias com alto índice de respostas profundas e que, embora associadas a toxicidades específicas como a Síndrome de Liberação de Citocinas (CRS) e a Neurotoxicidade (ICANS), demonstram um perfil de toxicidade global diferente e, em alguns casos, mais gerenciável e menos desgastante a longo prazo do que a quimioterapia e/ou radioterapia convencionais, procedimentos mais desgastantes ao paciente (Wang *et al.*, 2024; Raje *et al.*, 2022; Munshi *et al.*, 2021).

À comunidade científica, destaca-se a relevância da continuação dos estudos sobre a inovadora técnica imunoterápica para minimizar os efeitos adversos e aprimorar a persistência das células, tornando-a mais viável possível. Vale ressaltar ainda, que apesar dos estudos estarem concentrados em países altamente desenvolvidos como EUA e China, o Brasil, não apenas já utiliza a terapia de forma experimental, como também possui planos para a sua difusão no SUS e a produção nacional das Células CAR-T (Dudley *et al.*, 2023; Kersten *et al.*, 2023; Camargo *et al.*, 2021).

Diante deste cenário desafiador, o presente trabalho investigou, por meio da literatura, a eficácia do uso das células CAR-T no tratamento do mieloma múltiplo.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Fisiopatologia do Câncer

O câncer, incluindo o mieloma múltiplo, é caracterizado por alterações genéticas que levam à proliferação descontrolada de células malignas. No caso do mieloma, os plasmócitos anormais produzem proteínas monoclonais, resultando em complicações como insuficiência renal, lesões ósseas, hipercalcemia e plasmocitomas em outros tecidos (Malard et al., 2024). A sobrevida e o prognóstico são frequentemente ruins em estágios avançados, devido à resistência ao tratamento e ao microambiente tumoral imunossupressor (Chohan; Siegler; Kenderian, 2023).

Em relação ao surgimento do mieloma múltiplo, sabe-se que os plasmócitos malignos secretam citocinas que ativam os osteoclastos (responsáveis pela reabsorção óssea) e inibem os osteoblastos (responsáveis pela formação óssea), levando à formação de lesões osteolíticas e osteoporose. A destruição óssea libera cálcio no sangue, causando hipercalcemia. A proteína M, em grandes quantidades, pode causar obstrução dos túbulos renais e lesão renal, levando à insuficiência renal (Hillengass et al., 2019).

A infiltração de plasmócitos malignos na medula óssea pode comprometer a produção normal de células sanguíneas, resultando em anemia. Além disso, o excesso de uma única imunoglobulina reduz a eficácia da imunidade humoral, aumentando a vulnerabilidade a infecções. A proteína M pode se acumular nos nervos, provocando neuropatias, e, em certos casos, se depositar nos tecidos como amiloide, levando a disfunções orgânicas. Sintomas frequentes da doença incluem fadiga, perda de peso e dores ósseas.

Neste sentido, os tumores hematológicos, como o mieloma múltiplo tem despertado o interesse dos pesquisadores para o delineamento de estratégias para o tratamento, visto que ainda não há terapia curativa.

2.2 Epidemiologia do Mieloma Múltiplo

A incidência de mieloma múltiplo tem aumentado globalmente, com um crescimento mais acentuado entre homens, indivíduos com 50 anos ou mais, pessoas negras (Fahmawi et al., 2023) e habitantes de países de alta renda (Huang et al., 2022). A cada ano, estima-se que cerca de 34.920 novos casos sejam registrados nos Estados Unidos e aproximadamente 588.161 em todo o mundo (Cowan et al., 2022b).

Dados globais indicam uma incidência crescente devido ao envelhecimento populacional (Urban; Cegledi; Mikala, 2023). No Brasil, estudos destacam a prevalência da doença e os desafios no diagnóstico precoce e acesso ao tratamento (Langhi Junior et al., 2021). O mieloma múltiplo (MM) constitui neoplasia maligna de origem hematológica caracterizada pela proliferação desregulada e clonal de plasmócitos na medula óssea; estas células produzem e secretam imunoglobulina monoclonal anômala, ou um fragmento desta, denominado proteína M. As manifestações clínicas do MM decorrem da proliferação destes plasmócitos, da produção excessiva de imunoglobulina monoclonal e da supressão da imunidade humoral normal, levando à hipercalemia, destruição óssea, insuficiência renal, supressão da hematopoiese e da imunidade humoral, aumentando o risco para o desenvolvimento de infecções.

O aumento na expectativa de vida da população mundial levou a concomitante incremento na prevalência do MM, patologia que habitualmente acomete a população idosa. Faz-se necessário entender sobre a epidemiologia, critérios diagnósticos, diagnóstico diferencial com outras gamopatias monoclonais, tratamento sistêmico e prognóstico (Guedes; Becker; Teixeira, 2023; Oliveira et al., 2023).

2.3 Tratamento Padrão para Mieloma Múltiplo

Para pacientes com mieloma múltiplo, a terapia padrão de primeira linha (indução) envolve a combinação de um inibidor de proteassoma injetável, como o bortezomibe, um agente imunomodulador oral, como a lenalidomida, e a dexametasona. Esse regime terapêutico está associado a uma mediana de sobrevida livre de progressão de 41 meses, contrastando com os históricos de apenas 8,5 meses sem tratamento. Além disso, a terapia de indução, quando seguida de transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas e manutenção com lenalidomida, representa o protocolo padrão para pacientes elegíveis (Cowan et al., 2022b).

2.4 Diagnóstico

Entre os pacientes com mieloma múltiplo, cerca de 73% apresentam anemia, 79% desenvolvem doença óssea osteolítica e 19% manifestam lesão renal aguda no momento do diagnóstico. A avaliação dessa condição envolve a medição de hemoglobina, creatinina sérica, cálcio sérico e cadeias leves livres no sangue, além de exames como eletroforese de proteínas séricas com imunofixação e eletroforese de proteínas na urina de 24 horas. Também são utilizados métodos de imagem para análise do esqueleto, incluindo tomografia computadorizada, tomografia por emissão de pósitrons e ressonância magnética. O Sistema Internacional de Estadiamento Revisado integra biomarcadores séricos, como $\beta 2$ microglobulina, albumina e lactato desidrogenase, com características genéticas das células plasmáticas malignas detectadas por hibridização in situ por fluorescência — incluindo t(4;14), del(17p) e t(14;16) — para estimar a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global. No momento do diagnóstico, 28% dos pacientes são classificados no estágio I do mieloma múltiplo segundo esse sistema, com uma sobrevida mediana de cinco anos estimada em 82% (Cowan et al., 2022).

2.5 Novas terapias para o tratamento oncológico de neoplasias hematológicas

Entre esses mecanismos, destacam-se a seleção de variantes tumorais menos reconhecidas pelo sistema imunológico (imunoedição), a criação de um microambiente tumoral imunossupressor e hostil, o recrutamento de células T reguladoras (Treg) e o esgotamento funcional das células imunológicas, causado por fatores como a redução da expressão de moléculas coestimuladoras, a presença de moléculas de checkpoint imunológico, como PD-L1 e CTLA-4, e a liberação de substâncias imunossupressoras (Vinay et al., 2015; Zhang, Yuanyuan; Zhang, 2020)

Atualmente, cinco terapias baseadas em células CAR-T foram aprovadas pelo Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de neoplasias hematológicas (Pan et al., 2022). Além disso, mais de 500 estudos clínicos com CAR-T estão registrados na plataforma ClinicalTrials.gov do NIH, nos Estados Unidos. Contudo, a aplicação generalizada dessa tecnologia enfrenta desafios, como a dificuldade de identificar antígenos alvo apropriados, os altos custos de produção, a complexidade no processo de fabricação, os potenciais efeitos adversos graves e a eficácia limitada

em determinados tumores, com possibilidade de desenvolvimento de resistência à terapia (De Santis et al., 2021).

Avanços recentes incluem terapias-alvo, como inibidores de proteassoma e anticorpos monoclonais, que têm mostrado eficácia em neoplasias hematológicas. A imunoterapia, incluindo o uso de células CAR-T, representa uma abordagem revolucionária, oferecendo novas esperanças para pacientes refratários (Nasiri et al., 2024; Zhang, Tingting; Zhang; Wei, 2024).

Pesquisas recentes têm demonstrado que as células CAR-T direcionadas ao antígeno de maturação de células B (BCMA) oferecem taxas de resposta promissoras, mesmo em pacientes com prognósticos desfavoráveis. No entanto, desafios como a resistência à terapia e a influência do microambiente tumoral continuam a ser barreiras importantes. Apesar disso, a aprovação de tratamentos baseados em CAR-T por órgãos reguladores, como o Food and Drug Administration (FDA), reflete o impacto transformador dessa abordagem no manejo do mieloma múltiplo (Nasiri et al., 2024).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA autorizou estudos clínicos com células CAR-T. No entanto, a terapia com CAR-T ainda é considerada um tratamento experimental em algumas situações e está sendo testada desde 2019 no Brasil, com bons resultados, segundo o Instituto Butantan. Além disso, a ANVISA aprovou mais de um produto de terapia gênica com células CAR-T.

2.6 Tratamento do Mieloma Múltiplo com Células CAR-T

As terapias Idecabtagene Vicleucel (Ide-Cel) e Ciltacabtagene Autoleucel (Cilta-Cel) baseadas em células CAR-T direcionadas ao antígeno de maturação de células B (BCMA), têm demonstrado resultados promissores em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário. Estudos recentes destacam taxas de resposta significativas, embora desafios como a resistência e os efeitos colaterais ainda precisem ser superados (Chohan; Siegler; Kenderian, 2023; Rodriguez-Otero; Paiva; San-Miguel, 2021), (Krejci et al., 2022).

Entretanto, obstáculos como a Síndrome de Liberação de Citocinas, caracterizada pelo bloqueio das proteínas sinalizadoras do sistema imunológico, a heteroge-

neidade do antígeno tumoral, o microambiente tumoral imunossupressor, o tráfico e a infiltração no tecido tumoral têm obrigado os cientistas a buscarem outros tipos de antígenos alvos. A partir desta premissa, outras proteínas expressas em membranas de plasmócitos neoplásicos como a SLAFM7 (Molécula de Ativação Linfocítica de Sinalização), também conhecido por CS1 ou CD319, a GPRC5D (Receptor acoplado à proteína G, do grupo C, classe 5, membro D) (Chari et al., 2022), a CD19, a CD38 juntamente com a técnica CAR-T B2 ARM cegadas, estão sendo consideradas alvos promissores, e que poderão ser usadas em combinação com alvo para células CAR-T biespecíficas, pois possuem bons resultados pré-clínicos podendo ser utilizadas ainda nas fases iniciais do mieloma múltiplo, reduzindo os efeitos colaterais e aumentando a eficácia da terapia celular. (Sheykhasan et al., 2024; Teoh; Chng, 2021).

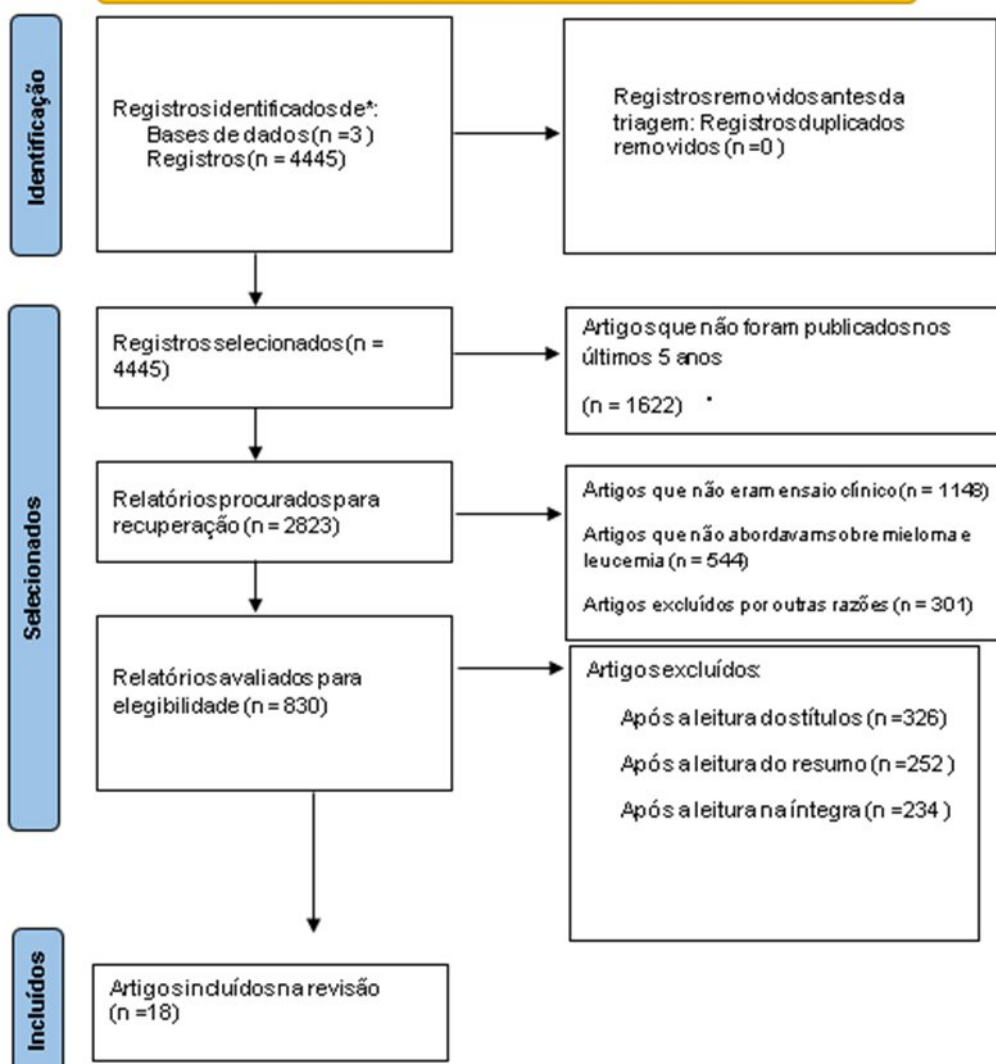
3 METODOLOGIA

O presente trabalho é uma revisão integrativa da literatura, composta por artigos nos idiomas inglês e português publicados nos últimos 5 anos na base de dados U.S. National Library of Medicine (PubMed), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Science Direct. A partir de buscas realizadas nos descritores de busca MeSH terms da National Center for Biotechnology Information (NCBI) e os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), as palavras-chave que melhor descreveram o tema e foram utilizadas como estratégias de busca foram “Immunotherapy”, “Car T Cells”, “Cancer”, “Multiple Myeloma”, em inglês, e “Imunoterapia”, “Células Car T”, “Câncer”, “Mieloma Múltiplo”, em português, combinados com os operadores booleanos AND e OR.

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram estudos do tipo coorte, caso-controle e ensaio clínico que apresentaram associação entre o uso de células CAR-T e o tratamento do Mieloma Múltiplo. Artigos que não contiveram seleção de dados originais, como revisões de literatura, relatos de caso, nota técnica, editorial e estudos que correlacionaram o uso de células CAR-T com o tratamento do mieloma múltiplo foram excluídos. Inicialmente, a seleção dos artigos foi realizada por meio da leitura do título, seguida da conclusão e resumo.

Os textos selecionados tiveram seus resultados lidos e caso tenham se enquadrado nos critérios de inclusão preestabelecidos foram selecionados para a leitura na íntegra. Os artigos que não se encaixaram no delineamento da pesquisa, foram excluídos. A partir da leitura dos textos elegíveis, foi realizada uma análise qualitativa dos dados apresentados para a obtenção dos resultados.

Identificação de Estudos por Meio de Bases de Dados e Registros



4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nas 3 bases de dados avaliadas foram encontrados 4445 estudos no total, os quais se distribuíram da seguinte forma: 1091 no Pubmed, 0 no Scielo e 3354 no ScienceDirect. Após serem aplicados os critérios de inclusão para a presente revisão quanto ao ano de publicação, tipos de estudo e idioma, 830 estudos foram previamente selecionados. A seguir, após a análise dos títulos e resumos, 578 estudos foram excluídos. Adicionalmente, 234 ensaios clínicos foram selecionados para leitura integral do texto. Após essa etapa, verificou-se que 18 deles contemplavam a pergunta central do presente estudo (Tabela 1).

Tabela 1 – Resultados ou Artigos Selecionados Sobre: A Eficácia do Uso das Células CAR-T no Tratamento do Mieloma Múltiplo.

Autor e ano	País	N amostral	Características do N amostral	Desfecho Avaliado	Dose e tipo	Principais resultados		DOR	SLP	DRM	Efeitos Adversos
						TRG	SCR				
Mei, Heng; et al; 2021	China	23	Maiores de 18 anos, MMRR.	Eficácia e Segurança.	CAR-Ts Biespecíficas BM38 (BCMA+CD38)	20 (87%) dos 23 pacientes responderam.	12 (52%) que alcançaram uma resposta completa rigorosa (sCR).	A taxa de DOR em 1 ano foi de 76,4% (17,5 pacientes ficaram em remissão por 12 meses).	17,2 meses (1 ano e 5 meses)	20 (100%) pacientes respondedores apresentaram menos de 0,01% ($\leq 10^{-4}$) de células do mieloma múltiplo na medula óssea.	20 (100%) pacientes respondedores apresentaram CRS e toxicidade hematológicas de grau leve. Neurotoxicidade = 0%
Shi, Ming; et al; 2024.	China.	50	Mieloma múltiplo recidivado/refratário. Idade Médiana: 57 anos.	Eficácia e Segurança.	Células T CAR BC19 biespecíficas (direcionadas a BCMA e CD19). Dose única de 1×10^6 células/kg (peso corporal) por infusão intravenosa.	Taxa de Resposta Global (TRG): 92% (46 de 50 pacientes).	36% de resposta completa estrita.	19,7 meses.	19,7 meses	83% dos pacientes avaliáveis (34 de 41). apresentaram menos de 0,01% ($\leq 10^{-4}$) de células do mieloma múltiplo na medula óssea.	41 (100%) pacientes respondedores apresentaram CRS e toxicidade hematológica de grau moderado. Neurotoxicidade = leve.
Mailankody Sham; et al; 2022.	EUA	17	mieloma múltiplo refratário ou recidivado, pesadamente pré-tratados. Idade:60anos.	Eficácia e Segurança	GPRC5D MCARH109 2 ^o geração. Dose 150×10^6 Células/Kg.	71% dos pacientes responderam à terapia.	35% (6 pacientes).	7,8 meses.	7,8 meses	47% dos pacientes respondedores (8 de 17). apresentaram menos de	41 (100%) pacientes respondedores apresentaram CRS e toxicidade hematológica de grau mode-

										0,01% ($\leq 10^{-4}$) de células do mieloma múltiplo na medula óssea.	rado/alto. Neurotoxicidade = moderada/alta.
Quiang, Wanting; et al; 2024	China	22	Mieloma múltiplo recidivado/refratário Idade:59 anos 12 pacientes (63%) do sexo masculino.	Eficácia e Segurança	GC012F: CAR-T BCMA/CD19. 3×10^5 cells/kg	100%	100%	12 meses	19,7 meses	100% (19) dos pacientes respondedores apresentaram menos de 0,01% ($\leq 10^{-4}$) de células do mieloma múltiplo na medula óssea.	19 (100%) pacientes respondedores apresentaram CRS e toxicidade hematológica de grau leve. Neurotoxicidade = leve.
Shi et al. 2022	China	10	MM recém-diagnosticado (NDMM) de alto risco elegíveis para transplante	Eficácia e Segurança	Anti-CD19 CAR T cells $1,0 \times 10^7$ /kg	100% (10/10)	90% (9/10)	24 meses	24 meses	70% (7/10) dos pacientes respondedores apresentaram menos de 0,01% ($\leq 10^{-4}$) de células do mieloma múltiplo na medula óssea.	10 (100%) pacientes respondedores apresentaram CRS e toxicidade hematológica de grau leve. Neurotoxicidade = 0%.
Yao, Hao; et al; 2025.	China	9	Mieloma Múltiplo Recidivado/Refratário (MMRR) e Do-	Eficácia e segurança	CAR-T biespecífica BCMA/GPRC5D. $1,0 \times 10^6$ célu-	100% (9)	44,4% (4 de 9)	12 meses	12 meses	Não informado	9 (100%) pacientes respondedores apresentaram CRS

			ença Extramedular (DEM). Idade: 64 anos.		las/kg.						e toxicidade hematológica de grau leve. Neurotoxicidade = 11,1% (1 paciente/alto).
Xu, Jie; Wang, Bai-Yan; 2024	China	74	Mieloma Múltiplo Recidivado ou Refratário (MMRR). Idade: 54,5 anos.	Eficácia e Segurança.	LCAR-B38M (ciltacabtagene autoleucel/ciltacel) anti-BCMA $0,5 \times 10^6$ c/kg.	87,8% (65/74 pacientes).	Taxa de Resposta Completa (RC) 73,0% (54/74 pacientes)	23 meses	18,0 meses	67,6% (50/74) dos pacientes responderes apresentaram menos de 0,01% ($\leq 10^{-4}$) de células do mieloma múltiplo na medula óssea.	91,9% (68/74) dos pacientes responderes apresentaram CRS e toxicidade hematológica de grau leve. Neurotoxicidade = Um paciente/leve.
Wang, Di; et al; 2021.	China	18	Mieloma Múltiplo Recidivado/Refratário (MMRR). Idade: 53,5 anos.	Eficácia e segurança	CAR-T anti-BCMA 3×10^6 céls/kg.	100% (18 de 18 pacientes)	72,2% (13 de 18 pacientes)	325 dias	394 dias	100% (17 de 17) dos pacientes responderes apresentaram menos de 0,01% ($\leq 10^{-4}$) de células do mieloma múltiplo na medula óssea.	94,4% (17 de 18) dos pacientes responderes apresentaram CRS grau leve e toxicidade hematológica de grau alto. Neurotoxicidade = 0%

Xu, Kailin; et al; 2023.	China	33	Mieloma Múltiplo Recaído ou Refratário (R/R). Idade Mediana (Faixa): 58 anos	Eficácia e segurança	T CAR anti-GPRC5D. 2x10 ⁶ céls/kg.	91% (30/33 pacientes)	33% (11/33 pacientes)	Não Informado	Não Informado	79% (26/33) dos pacientes respondedores apresentaram menos de 0,01% ($\leq 10^{-4}$) de células do mieloma múltiplo na medula óssea.	76% (25/33) dos pacientes respondedores apresentaram CRS grau leve e toxicidade hematológica de grau alto. Neurotoxicidade=6% (2/33) grau leve.
Lin, yi; et al; 2023.	EUA	62	Mieloma múltiplo recidivo/refratário. Idade mediana: 61.	Eficácia e segurança	Idecabtagene Vicleucel (idecel, bb2121). Intervalo 150–450x10 ⁶	75,8%	38,7%.	10,3 meses	8,9 meses	93,3% (14/15) dos pacientes respondedores apresentaram menos de 0,01% ($\leq 10^{-4}$) de células do mieloma múltiplo na medula óssea.	75,8% (47) dos pacientes respondedores apresentaram CRS grau leve e toxicidade hematológica de grau alto. Neurotoxicidade= 37,1% (23 pacientes) grau leve.
Du, Juan; et al; 2022.	China	49	Mieloma múltiplo recidivo/refratário	Eficácia e segurança	Célula T CAR anti-BCMA	77%.	47%	mais de 38 meses em	10 me-	42,8% (21/49) dos	34,69% (17 pacientes) dos

			rio. Idade: 57anos		HDS 9×10 ⁶ céls/kg			um pacien- te.	ses	pacientes responde- dores apre- sentaram menos de 0,01% (≤10 ⁻⁴) de células do mieloma múltiplo na medula óssea.	pacientes res- pondedores apresentaram CRS grau leve e toxicidade hematológica de grau alto. Neurotoxicida- de = 0%
Natrajan et al., 2024	EUA	97	Pacientes adul- tos com MM R/R	Eficácia e segurança	Células CAR-T Ciltacabtagene autoleucel (cil- ta-cel) direci- onadas a BC- MA (dose de 0,5 a 1,0×10 ⁶ células T CAR- positivas/kg)	97,9% (95/97 pacientes)	78,4% (76/97 pacien- tes)	21,8 meses (em todos os respon- dores)	Não Ava- liado	Não informado	95 % (92 de 95) dos pacientes respondedores apresentaram CRS e toxici- dade hemato- lógica de alto grau. Neurotoxicida- de = 11% (10 de 95).
Prommersber- ger et al; 2021.	Europa (consór- cio de 6 países da UE, incluindo Alema- nha, Itália, Es- panha, França)	38	Mieloma Múltiplo (MM) recidiva- do/refratário (MM R/R);	Eficácia e segurança	Células CAR-T SLAMF7 Slee- ping Beauty (SB) livre de vírus (transpo- sase SB100X mRNA e vetor minicírculo com CAR SLAMF7)	Em Avaliação	Em Avalia- ção	Em Ava- liação	Em Ava- liação	Em Avaliação	Em Avaliação
Minakata et al., 2023	Japão	9	Mieloma Múltiplo Recidivado/Re- fratário	Eficácia e segurança.	Células CAR-T Idecabtagene vicleucel (ide- cel, bb2121) direcionadas a	89% (8 pacien- tes)	56% (5 pacien- tes)	3,9 meses	12 me- ses	100% dos pacientes responde- dores apre- sentaram	100% (9) dos pacientes res- pondedores apresentaram CRS e toxici-

					BCMA (dose-alvo de 450×10^6 células T CAR-positivas)					menos de 0,01% ($\leq 10^{-4}$) de células do mieloma múltiplo na medula óssea.	dade hematólógica de baixo grau. Neurotoxicidade = 11% (1 paciente).
Ri et al., 2022	Japão	9	Mieloma Múltiplo Recidivado/Refratário	Eficácia e segurança.	Células CAR-T Ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) direcionadas a BCMA (dose-alvo de $0,75 \times 10^6$ células T viáveis CAR-positivas/kg)	100%	25%	Não atingida	Não atingida	100% dos pacientes respondedores apresentaram menos de 0,01% ($\leq 10^{-4}$) de células do mieloma múltiplo na medula óssea.	100% dos pacientes respondedores apresentaram CRS de alto grau e toxicidade hematólógica de baixo grau. Neurotoxicidade = 0%
Delforge et al., 2023	EUA, França, Espanha, Itália e Alemanha	45	Mieloma Múltiplo Recidivado/Refratário	Eficácia e segurança	Células CAR-T Idecabtagene vicleucel (idecel, bb2121) direcionadas a BCMA 450×10^6 células T CAR-positivas.	73%	Não informado	Não informado	8,6 meses	Não informado	78% (35/45) dos pacientes respondedores apresentaram CRS de alto grau e toxicidade hematólógica de baixo grau. Neurotoxicidade = 0%
Robat-Jazi et al., 2025	EUA/China	130	MM R/R ou pacientes pesadamente pré - tratados.	Eficácia e segurança.	Células CAR-T com alvo GPRC5D	87%	48%	Não informado	Não informado	65% dos pacientes respondedores apresentaram menos de 0,01%	83% dos pacientes respondedores apresentaram CRS de alto grau e toxicidade hematólógica de

										($\leq 10^{-4}$) de células do mieloma múltiplo na medula óssea.	baixo grau. Neurotoxicidade = 8%
Dian Zhou et al., 2024	China	21 pacientes	Pacientes com Mieloma Múltiplo Recorrente ou Refratário (RRMM). A maioria era: idade mediana de 62 anos	Eficácia e segurança.	Anti BC-MA/GPRC5D. $2,0 \times 10^6$ células de CAR-T/kg.	86% (18 de 21 pacientes).	57% (12 de 21 pacientes).	5,8 meses.	10 meses.	81% (17 de 21 pacientes). dos pacientes respondedores apresentaram menos de 0,01% ($\leq 10^{-4}$) de células do mieloma múltiplo na medula óssea.	dos pacientes respondedores apresentaram CRS de baixo grau e toxicidade hematólogica de grau moderado. Neurotoxicidade = 5% (1 de 21).

Observou-se que a Ásia, com 9 dos 18 estudos (50%), predominantemente originários da China, demonstra ser o continente com maior volume de publicações de pesquisas de fase inicial (Fase I/II) sobre terapias CAR-T para o MM no período analisado. Essa concentração sugere um ambiente clínico e regulatório na China que facilita a rápida avaliação de novos construtos de CAR-T, incluindo diversas variações bispecíficas (BCMA/CD19, BCMA/CD38, BCMA/GPRC5D) e produtos totalmente humanos (CT103A). A América do Norte (EUA) também apresenta um número significativo de estudos-chave e aprovações regulatórias. Percebeu-se um aumento notável no volume de publicações anuais, com 2023 (6 artigos) sendo o ano de maior destaque na publicação de resultados de fase avançada e meta-análises. O ano de 2024 (com 3 publicações no início do ano) indica a consolidação de terapias bispecíficas e a expansão para contextos de primeira linha (MMRND). (Shi et al., 2024; Wang et al., 2021; Shi et al., 2022; Du et al., 2022; Zhou et al., 2024; Mailankody et al., 2022; Natrajan et al., 2024; Lin et al., 2023; Xia et al., 2023; Minakata et al., 2023; Delforge et al., 2023; Robat-Jazi et al., 2025; Qiang et al., 2024)

A maioria dos estudos são ensaios de Fase I/II, com tamanhos amostrais tipicamente pequenos, variando entre N=9 e N=97 nos estudos de braço único. A média geral de idade dos participantes é de 58.6 anos, confirmando que a população estudada é de pacientes adultos, geralmente mais velhos, característicos do MM. (Yao et al., 2025; Ri et al., 2022; Minakata et al., 2023; Natrajan et al., 2024; Shi et al., 2024; Zhou et al., 2024; Xia et al., 2023; Mailankody et al., 2022; Mei et al., 2021; Du et al., 2022)

As características dos participantes dos estudos, em grande parte, refletem um perfil de pacientes com Mieloma Múltiplo Recorrente/Refratário (MMRR), predominando em 15 de 18 estudos. A maioria era "triplo-refratária", o que significa que apresentava refratariedade a inibidores de imunomoduladores (IMiDs), inibidores de proteassoma (PI) e anti-CD38. Ademais, a população era "pesadamente pré-tratada", com uma mediana de 4 a 6 linhas de terapia prévia. Além disso, a incidência de fatores de mau prognóstico era alta, incluindo alto risco citogenético (variando de 22% a 76%) e Doença Extramedular (EMD), observada em 13% a 56% dos casos.

Embora a EMD seja um fator de mau prognóstico, as terapias CAR-T demonstraram atividade neste subgrupo. (Mei et al., 2021; Shi et al., 2024; Wang et al., 2021; Xia et al., 2023; Zhou et al., 2024; Yao et al., 2025; Du et al., 2022; Lin et al., 2023; Mailankody et al., 2022; Natrajan et al., 2024; Minakata et al., 2023; Ri et al., 2022)

Em relação ao Status de Performance (Escala de Bem-estar geral do paciente que vai de 0 à 5), a maioria dos pacientes tinha ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-2 (bom status). No entanto, a terapia HDS269B mostrou-se segura e eficaz mesmo em pacientes com ECOG 3-4 (40.82%), indicando que a CAR-T permitiu tratar subgrupos com pior estado geral. Quanto ao tratamento prévio, observou-se uma alta exposição a transplante autólogo de células-tronco (ASCT), atingindo até 100% em alguns estudos. Adicionalmente, um subgrupo de pacientes recebeu CAR-T após falha de um tratamento CAR-T anterior (seja com CAR-T murino BCMA ou Anti-BCMA). (Mei et al., 2021; Mailankody et al., 2022; Shi et al., 2024; Zhou et al., 2024; Du et al., 2022; Minakata et al., 2023; Ri et al., 2022; Wang et al., 2021; Xia et al., 2023)

Verificou-se que a eficácia das terapias CAR-T foi avaliada por um conjunto robusto de métricas clínicas e de doença residual mínima (DRM): Taxa de Resposta Global (TRG), Taxa de Resposta Completa Estrita (sCRS), Duração da Resposta (DOR), Sobrevida Livre de Progressão (SLP) e Taxa de DRM Negativa. (Mei et al., 2021; Shi et al., 2024; Wang et al., 2021; Xia et al., 2023; Zhou et al., 2024; Yao et al., 2025; Du et al., 2022; Lin et al., 2023; Mailankody et al., 2022; Natrajan et al., 2024; Minakata et al., 2023; Ri et al., 2022; Xu et al., 2024)

Dentre as terapias mais eficazes para MMRR, o Ciltacabtagene autoleucel (Cilta-cel) ou LCAR-B38M (BCMA Biepitópico) se destaca consistentemente, atingindo a maior TRG (97.9%) e a maior taxa de sCR (78.4%), além de demonstrar a DOR mais longa (21.8 meses). O CAR-T BCMA/CD19 Bispecífico (BC19) também demonstrou resultados promissores, com uma SLP de 19.7 meses e DOR não alcançada, sugerindo alta eficácia e durabilidade comparável à do Cilta-cel. (Natrajan et al., 2024; Shi et al., 2024)

Viu-se ainda, outra terapia BCMA/CD38 Bispecífico (BM38) com TRG de 87% e SLP de 17.2 meses, ressaltando a utilidade da dupla inibição de BCMA e CD38. O CAR-T Anti-GPRC5D (Monoterapias) em pacientes que falharam a terapias anti-BCMA, foi altamente ativo, com TRG de 87% e CR/sCR de 48%, provando a eficácia do novo alvo GPRC5D em mecanismos de escape. (Mei et al., 2021; Robot-Jazi et al., 2025; Xia et al., 2023; Mailankody et al., 2022)

A taxa de DRM negativa foi um dos indicadores mais fortes de prognóstico favorável. A maioria das terapias biespecíficas e o CT103A (Fully Human BCMA) atingiram taxas de DRM negativa muito elevadas (em torno de 81% a 100%) nos paci-

entes avaliáveis. No entanto, a taxa de DRM negativa agregada nas terapias anti-GPRC5D foi de 65%, embora o estudo de Xia et al. (anti-GPRC5D) tenha reportado 79%. (Shi et al., 2024; Mei et al., 2021; Wang et al., 2021; Zhou et al., 2024; Robot-Jazi et al., 2025; Xia et al., 2023)

No quesito segurança, avaliou-se a toxicidade celular (Hematológica/Citopenia), a neutotoxicidade (ICANS) e a Síndrome de Liberação de Citocinas (CRS). Em pacientes recém-diagnosticados (MMRND), notou-se que a terapia BCMA/CD19 Dual-targeting (GC012F) apresentou o perfil mais seguro, com incidência de CRS de apenas 27% (Grau 1-2) e nenhum caso de neurotoxicidade. O perfil de segurança se mostrou um ponto crítico, e a toxicidade mais comum e séria foi a Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC/CRS) e a Neurotoxicidade (ICANS). Portanto, quanto ao controle dos efeitos adversos, a terapia BCMA/GPRC5D Bispecífico (MTD: 2.0×10^6 cells/kg) demonstrou um excelente perfil de segurança para MMRR, com 0% de CRS Grau 3 e 0% de ICANS Grau 3, em contraste com as terapias anti-BCMA de 2ª geração que apresentam riscos neurológicos mais complexos. (Mei et al., 2021; Shi et al., 2024; Wang et al., 2021; Xia et al., 2023; Zhou et al., 2024; Yao et al., 2025; Du et al., 2022; Lin et al., 2023; Mailankody et al., 2022; Natrajan et al., 2024; Minakata et al., 2023; Ri et al., 2022; Qiang et al., 2024)

Entendeu-se o perfil de segurança do Cilta-cel como complexo, embora a FDA o tenha considerado favorável devido à alta eficácia. Além do CRS e ICANS, o Cilta-cel foi associado a eventos neurológicos de manifestação tardia e única, incluindo Parkinsonismo, Síndrome de Guillain-Barré (GBS), e Paralisias de Nervos Cranianos. (Natrajan et al., 2024)

As terapias Anti-GPRC5D (Monoterapias e Biespecíficas) trouxeram a identificação de toxicidade tardia (on-target/off-tumor) específica para o GPRC5D: alterações nas unhas (nail changes) (24% a 33%). A monoterapia anti-GPRC5D (MCARH109) na dose mais alta também foi associada a Distúrbio Cerebelar Grau 3 em dois pacientes e um caso de ICANS Grau 4, o que levou à determinação de uma Dose Máxima Tolerada (DMT) mais baixa. (Zhou et al., 2024; Xia et al., 2023; Mailankody et al., 2022)

Confirmou-se que a recuperação da citopenia prolongada foi um desafio comum em todas as terapias, mas os estudos indicaram que esses eventos foram geralmente manejáveis com o uso de fatores estimulantes de colônias de granulócitos (G-CSF) e suporte transfusional, sem comprometer a eficácia das terapias (Natrajan

et al., 2024; Mei et al., 2021; Shi et al., 2024; Du et al., 2022; Lin et al., 2023; Minakata et al., 2023; Ri et al., 2022).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia com células CAR-T para o Mieloma Múltiplo está em franca evolução, com a Europa e os EUA liderando a translação clínica e a China dominando a pesquisa de novos construtos bispecíficos. O Cilta-cel (BCMA/CD38) demonstrou a maior eficácia, alcançando as mais altas taxas de TRG, sCR e DRM negativa, juntamente com a DOR mais longa.

No entanto, o futuro aponta para a segurança otimizada das terapias Bispecíficas (BCMA/GPRC5D) e Dual-targeting (BCMA/CD19 em MMRND), que, com perfis de toxicidade menos agressivos (0% de CRS/ICANS Grau 3 nas doses ideais), oferecem um equilíbrio superior entre eficácia e segurança. O sucesso das terapias GPRC5D-direcionadas em pacientes com falha prévia a BCMA valida a estratégia de alvos alternativos como uma solução eficaz para mitigar a resistência e o escape antigênico. Estes achados suportam fortemente a continuação de ensaios clínicos multicêntricos que visam a aplicação precoce destas terapias no espectro da doença, com o objetivo de alcançar remissões prolongadas e potencialmente curativas.

REFERÊNCIAS

- ASENSI CANTÓ, A.; ARNAO HERRAIZ, J. M.; DE LA RUBIA COMOS, J. Myeloma: state of the art. **Farmacia Hospitalaria**, [S. l.], Vol. 48, n. 4, p. 288-294, 2024.
- BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [S. l.], 2024.
- CAMARGO, A. A. et al. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Consensus on genetically modified cells. Special article: compassionate use and clinical trial on CAR-T cells. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, São Paulo, Vol. 43, suplemento 2, p. S64–S67, nov. 2021.
- CHARI, A. et al. Talquetamab, a T-Cell–Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. **New England Journal of Medicine**, Waltham, Vol. 387, número 24, página 2232-2244, 2022.
- CHOHAN, K. L.; SIEGLER, E. L.; KENDERIAN, S. S. CAR-T Cell Therapy: the Efficacy and Toxicity Balance. **Current Hematologic Malignancy Reports**, Filadélfia, Vol. 18, número 2, página 9–18, 2023.
- COWAN, A. J. et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. **JAMA**, Chicago, Vol. 327, número 5, página 464–477, 2022.
- COWAN, S. et al. The role of natural products in cancer therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, Vol. 23, n. 13, p. 7096, 2022.
- CZAJKA-FRANCUZ, P. et al. Mechanisms of immune modulation in the tumor microenvironment and implications for targeted therapy. **Frontiers in Oncology**, Lausanne, Vol. 13, p. 1-19, 22 jun. 2023.
- DE SANTIS, G. C. et al. Consensus on genetically modified cells. V: Manufacture and quality control. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, São Paulo, Vol. 43, página S35–S41, 2021.
- DELFORGE, M. et al. Analysis of patient-reported experiences up to 2 years after receiving idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121) for relapsed or refractory multiple myeloma: Longitudinal findings from the phase 2 KarMMa trial. **Leukemia Research**, Oxford, Vol. 129, 107074, 2023.
- DU, J. et al. CAR-T cell therapy targeting B cell maturation antigen is effective for relapsed/refractory multiple myeloma, including cases with poor performance status. **American Journal of Hematology**, Hoboken, Vol. 97, número 7, página 933-941, 2022.
- DUDLEY, M. L. et al. CAR-T cell therapy for multiple myeloma: a practical toolkit for treatment in Brazil. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, São Paulo, Vol. 45, número 2, p. 266–274, 2023.

FAHMAWI, S. et al. Under-representation of black patients with multiple myeloma in studies supporting International Myeloma Working Group guidelines. **Journal of Cancer Policy**, [s. l.], Vol. 37, página 100433, 2023.

GUEDES, A.; BECKER, R. G.; TEIXEIRA, L. E. M. Mieloma Múltiplo (Parte 1) – Atualização Sobre Epidemiologia, Critérios Diagnósticos, Tratamento Sistêmico e Prognóstico. **Revista Brasileira de Ortopedia**, São Paulo, Vol. 58, número 03, página 361–367, 2023.

HAYES, E. F. A review of conventional cancer treatments and the use of natural products as adjuncts. **Integrative Cancer Therapies**, [S. l.], Vol. 20, p. 1-13, 2021.

HILLEGASS, J. et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. **The Lancet Oncology**, Londres, Vol. 20, número 6, página e302–e312, 2019.

HUANG, J. et al. The epidemiological landscape of multiple myeloma: a global cancer registry estimate of disease burden, risk factors, and temporal trends. **The Lancet Haematology**, Londres, Vol. 9, número 9, página e670–e677, 2022.

KERSTEN, M. J. et al. Obstacles to global implementation of CAR T cell therapy in myeloma and lymphoma. **The Lancet Haematology**, London, Vol. 10, número 7, p. e561-e571, 2023.

KREJCI, M. et al. CAR-T cells for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in 2022: efficacy and toxicity. **Neoplasma**, Bratislava, Vol. 69, número 05, página 1008–1018, 2022.

LANGHI JUNIOR, D. M. et al. The Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular seeks the implementation of, and access to, the CAR-T cell treatment in Brazil. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, São Paulo, Vol. 43, página S1–S2, 2021.

LIN, Y. et al. Idecabtagene vicleucel for relapsed and refractory multiple myeloma: post hoc 18-month follow-up of a phase 1 trial. **Nature Medicine**, Londres, Vol. 29, número 9, página 2286-2294, 2023.

MAILANKODY, S. et al. GPRC5D-Targeted CAR T Cells for Myeloma. **New England Journal of Medicine**, Waltham, Vol. 387, número 13, página 1196-1206, 2022.

MALARD, F. et al. Multiple myeloma. **Nature Reviews Disease Primers**, Londres, Vol. 10, número 1, página 45, 2024.

MEI, H. et al. A bispecific CAR-T cell therapy targeting BCMA and CD38 in relapsed or refractory multiple myeloma. **Journal of Hematology & Oncology**, Londres, Vol. 14, número 161, 2021.

MILIOTOU, A. N.; PAPADOPOULOU, L. C. CAR T-cell Therapy: A New Era in Cancer Immunotherapy. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, [s. l.], Vol. 19, número 1, página 5–18, 2018.

MILIOTOU, A. N.; PAPADOPOULOU, L. Nanotechnology-based approaches for targeting cancer stem cells. **Pharmaceutics**, Basel, Vol. 10, n. 4, p. 238, 2018.

MINAKATA, D. et al. Phase 2 results of idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121) in Japanese patients with relapsed and refractory multiple myeloma. **International Journal of Hematology**, Tóquio, Vol. 117, página 729-737, 2023.

MUNSHI, N. M. et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. **New England Journal of Medicine**, Waltham, Vol. 384, número 8, p. 705–716, 2021.

NASIRI, F. et al. Updates on CAR T cell therapy in multiple myeloma. **Biomarker Research**, Londres, Vol. 12, número 1, página 102, 2024.

NATRAJAN, K. et al. FDA Approval Summary: Ciltacabtagene Autoleucel for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. **Clinical Cancer Research**, Philadelphia, Vol. 30, número 14, página 2865-2871, 2024.

OLIVEIRA, L. A. V. et al. ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS DIAGNÓSTICOS DE MIELOMA MÚLTIPLO NO BRASIL NO PERÍODO 2013-2022. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, São Paulo, Vol. 45, página S426, 2023.

PAN, K. et al. CAR race to cancer immunotherapy: from CAR T, CAR NK to CAR macrophage therapy. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, Londres, Vol. 41, número 1, página 119, 2022.

PROMERSBERGER, S. et al. CARAMBA: a first-in-human clinical trial with SLAMF7 CAR-T cells prepared by virus-free Sleeping Beauty gene transfer to treat multiple myeloma. **Gene Therapy**, Basingstoke, Vol. 28, página 560-571, 2021.

QIANG, W. et al. B-Cell Maturation Antigen/CD19 Dual-Targeting Immunotherapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. **JAMA Oncology**, Chicago, Vol. 10, número 9, página 1259-1263, 2024.

RAJE, N. et al. Efficacy and safety of a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: phase 1b/2 results from CARTITUDE-1. **Blood**, Washington, D.C., Vol. 140, número 11, p. 1251–1263, 2022.

RI, M. et al. Ciltacabtagene autoleucel in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 (phase 2) Japanese cohort. **Cancer Science**, Tóquio, Vol. 113, página 4267-4276, 2022.

ROBAT-JAZI, B. et al. A Systematic Review and Meta-analysis on the Safety and Efficacy of CAR T Cell Therapy Targeting GPRC5D in Patients with Multiple Myeloma: A New Insight in Cancer Immunotherapy. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, Sharjah, Vol. 25, número 14, página 1017-1028, 2025.

RODRIGUEZ-OTERO, P.; PAIVA, B.; SAN-MIGUEL, J. F. Roadmap to cure multiple myeloma. **Cancer Treatment Reviews**, [s. l.], Vol. 100, página 102284, 2021.

RUI, R.; ZHOU, L.; HE, S. Cancer immunotherapies: advances and bottlenecks. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], Vol. 14, 2023.

RUI, Y.; ZHOU, Q.; HE, Q. New therapeutic strategies for lung cancer: CAR-T cell therapy. **Frontiers in Immunology**, Lausanne, Vol. 14, 23 mar. 2023.

SHEYKHHASAN, M. et al. CAR T therapies in multiple myeloma: unleashing the future. **Cancer Gene Therapy**, [s. l.], Vol. 31, número 5, página 667–686, 2024.

SHI, M. et al. Bispecific CAR T cell therapy targeting BCMA and CD19 in relapsed/refractory multiple myeloma: a phase I/II trial. **Nature Communications**, Londres, Vol. 15, número 3371, 2024.

SHI, X. et al. Anti-CD19 and anti-BCMA CAR T cell therapy followed by lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation for high-risk newly diagnosed multiple myeloma. **American Journal of Hematology**, Hoboken, Vol. 97, número 5, página 537-547, 2022.

SINGH, N. et al. Mechanisms of T cell evasion by tumors: opportunities for therapeutic intervention. **Seminars in Immunology**, Amsterdam, Vol. 60, 101625, 2022.

SUN, T. et al. The application of nanotechnology in cancer radiotherapy. **International Journal of Nanomedicine**, Auckland, Vol. 14, p. 2873-2882, 2019.

TEOH, P. J.; CHNG, W. J. CAR T-cell therapy in multiple myeloma: more room for improvement. **Blood Cancer Journal**, Londres, Vol. 11, número 4, página 84, 2021.

UKRAINSKAYA, V. V. et al. The influence of the tumor microenvironment on CAR-T cell therapy efficacy. **Cancers**, Basel, Vol. 13, n. 21, p. 5565, 2021.

URBAN, V. S.; CEGLEDI, A.; MIKALA, G. Multiple myeloma, a quintessential malignant disease of aging: a geroscience perspective on pathogenesis and treatment. **GeroScience**, [s. l.], Vol. 45, número 2, página 727–746, 2023.

VINAY, D. S. et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. **Seminars in Cancer Biology**, [s. l.], Vol. 35, página S185–S198, 2015.

WANG, D. et al. A phase 1 study of a novel fully human BCMA-targeting CAR (CT103A) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. **Blood**, Washington, D.C., Vol. 137, número 21, página 2890-2901, 2021.

WANG, Y. et al. Efficacy and Safety of Second-Generation Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. **Frontiers in Oncology**, Lausanne, Vol. 14, p. 1-13, 2024.

WEEDEN, C. et al. A review of global cancer trends and the role of environmental factors. **Environmental Health**, London, Vol. 22, n. 1, p. 1-15, 2023.

WEEDEN, C. E. et al. Impact of risk factors on early cancer evolution. **Cell**, [s. l.], Vol. 186, número 8, página 1541–1563, 2023.

XIA, J. et al. Anti-G Protein-Coupled Receptor, Class C Group 5 Member D Chimeric Antigen Receptor T Cells in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: A Single-Arm, Phase II Trial. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, Vol. 41, número 14, página 2583-2593, 2023.

XU, J. et al. Long-term remission and survival in patients with relapsed or refractory multiple myeloma after treatment with LCAR-B38M CART cells: 5-year follow-up of the LEGEND-2 trial. **Journal of Hematology & Oncology**, Londres, Vol. 17, número 23, 2024.

YAO, H. et al. BCMA/GPRC5D bispecific CAR T-cell therapy for relapsed/refractory multiple myeloma with extramedullary disease: a single-center, single-arm, phase 1 trial. **Journal of Hematology & Oncology**, Londres, Vol. 18, número 56, 2025.

ZHANG, T.; ZHANG, Y.; WEI, J. Overcoming the challenges encountered in CAR-T therapy: latest updates from the 2023 ASH annual conference. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], Vol. 15, 2024.

ZHANG, Y.; ZHANG, Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. **Cellular & Molecular Immunology**, [s. l.], Vol. 17, número 8, página 807–821, 2020.

ZHOU, D. et al. Anti-BCMA/GPRC5D bispecific CART cells in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a single-arm, single-centre, phase 1 trial. **The Lancet Haematology**, Londres, Vol. 11, número 10, página e751-e760, 2024.

ZINZI, A. et al. Adoptive cell therapy and future perspectives. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, Vol. 24, n. 13, p. 11046, 2023.

ZINZI, A. et al. Late relapse after CAR-T cell therapy for adult patients with hematologic malignancies: A definite evidence from systematic review and meta-analysis on individual data. **Pharmacological Research**, [s. l.], Vol. 190, 2023.