

Oncologia e Hematologia

Edição XIX

Capítulo 25

AVANÇOS TERAPÊUTICOS NO MIELOMA MÚLTIPLO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

THAINÁ SERRADURA PIZZIMENTI¹
BRUNA DUARTE BRAZ¹
LORENZO SANTANA CAÇÃO¹
MARIA CAROLINA SILVEIRA FRANCO¹
PEDRO HENRIQUE BERTONI¹

¹*Discente – Medicina do Centro Universitário Lusíada.*

Palavras-chave: Mieloma Múltiplo; Anticorpos Monoclonais; Imunoterapia.

DOI

10.59290/1080297296

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica maligna caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos na medula óssea e pela produção excessiva de imunoglobulinas monoclonais ou de cadeias leves livres. O crescimento dessas células neoplásicas promove alterações no microambiente medular, desencadeando anemia, insuficiência renal, hipercalcemia e lesões ósseas osteolíticas, manifestações classicamente resumidas pelos critérios CRAB (hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas) (RAJKUMAR *et al.*, 2022; RAJKUMAR *et al.*, 2014).

Nas últimas décadas, o conhecimento sobre a biologia do mieloma múltiplo evoluiu significativamente. A incorporação dos critérios diagnósticos atualizados do *International Myeloma Working Group* (IMWG), incluindo biomarcadores de malignidade, possibilitou a identificação precoce de pacientes com alto risco de progressão para doença sintomática, permitindo o início do tratamento antes da ocorrência de dano irreversível aos órgãos-alvo (RAJKUMAR *et al.*, 2014).

O mieloma múltiplo representa aproximadamente 1% de todas as neoplasias malignas e cerca de 10% das neoplasias hematológicas, sendo a segunda neoplasia hematológica mais frequente, atrás apenas dos linfomas. Sua incidência aumenta progressivamente com a idade, acometendo predominantemente indivíduos acima de 65 anos e apresentando discreto predomínio no sexo masculino (RAJKUMAR *et al.*, 2022).

Embora os avanços terapêuticos tenham proporcionado aumento expressivo da sobrevida global nas últimas décadas, o mieloma múltiplo permanece, na maioria dos casos, uma doença incurável, caracterizada por sucessivos

ciclos de resposta terapêutica, recaída e desenvolvimento de resistência aos tratamentos disponíveis (RAJKUMAR *et al.*, 2022; KUMAR *et al.*, 2024).

Do ponto de vista fisiopatológico, a doença resulta da interação entre alterações genéticas primárias, como hiperdiploidia e translocações envolvendo o gene da cadeia pesada da imunoglobulina (IgH), e alterações secundárias adquiridas ao longo da evolução clonal. Paralelamente, a interação entre plasmócitos neoplásicos e o microambiente da medula óssea favorece a produção de citocinas inflamatórias, fatores de crescimento e moléculas imunomoduladoras que estimulam a proliferação tumoral, a angiogênese, a osteólise e a evasão da resposta imunológica. Esses mecanismos passaram a constituir importantes alvos terapêuticos para o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento (RAJKUMAR *et al.*, 2022; ANDERSON *et al.*, 2008).

Historicamente, o tratamento do mieloma múltiplo baseava-se em esquemas quimioterápicos convencionais, principalmente melfalano e prednisona, posteriormente associados ao transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas para pacientes elegíveis. Apesar dos benefícios obtidos com essas estratégias, a maioria dos pacientes apresentava progressão da doença após poucos anos, evidenciando a necessidade de terapias mais eficazes (RAJKUMAR *et al.*, 2022).

Nas duas últimas décadas, a introdução dos inibidores de proteassoma, dos agentes imunomoduladores (IMiDs) e, posteriormente, dos anticorpos monoclonais anti-CD38 modificou profundamente o tratamento da doença. Ensaios clínicos multicêntricos de grande impacto, como Maia, Cassiopeia e Griffin, demonstraram que a incorporação do daratumumabe aos esquemas convencionais aumenta significativa-

mente as taxas de resposta completa, a negatividade da doença residual mínima (DRM) e a sobrevida livre de progressão, estabelecendo novos padrões terapêuticos tanto para pacientes elegíveis quanto para aqueles inelegíveis ao transplante autólogo (FACON *et al.*, 2019; MOREAU *et al.*, 2019; VOORHEES *et al.*, 2020).

Mais recentemente, a imunoterapia inaugurou uma nova etapa no tratamento do mieloma múltiplo. A terapia celular com células CAR-T direcionadas ao antígeno BCMA (*B-cell maturation antigen*) demonstrou resultados expressivos em pacientes com doença recidivada ou refratária. Os estudos KarMMa e CARTITUDE-1 evidenciaram elevadas taxas de resposta global, respostas completas profundas e altas taxas de negatividade da doença residual mínima, mesmo em pacientes previamente expostos às principais classes terapêuticas (MUNSHI *et al.*, 2021; BERDEJA *et al.*, 2021).

Além das terapias celulares, os anticorpos biespecíficos passaram a representar uma importante alternativa para pacientes fortemente tratados. O estudo MajesTEC-1 demonstrou que o teclistamabe, anticorpo biespecífico direcionado simultaneamente ao BCMA e ao receptor CD3 dos linfócitos T, apresenta elevada atividade clínica, consolidando essa modalidade como uma das estratégias terapêuticas mais promissoras para pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário (MOREAU *et al.*, 2022).

Paralelamente à incorporação de novas terapias, a avaliação da doença residual mínima e a estratificação baseada em alterações citogenéticas de alto risco passaram a desempenhar papel central na individualização do tratamento. Atualmente, fatores como elegibilidade ao transplante, fragilidade clínica, perfil citogenético, comorbidades e profundidade da resposta terapêutica orientam a tomada de decisão clínica,

aproximando o manejo do mieloma múltiplo dos princípios da medicina de precisão (RAJKUMAR *et al.*, 2022; KUMAR *et al.*, 2024).

Diante desse cenário, torna-se fundamental analisar criticamente as evidências produzidas pelos principais ensaios clínicos que transformaram o tratamento do mieloma múltiplo. Assim, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura acerca dos principais avanços terapêuticos no mieloma múltiplo, enfatizando as evidências provenientes dos estudos que consolidaram o uso dos anticorpos monoclonais anti-CD38, das terapias celulares CAR-T e dos anticorpos biespecíficos no tratamento dessa neoplasia hematológica.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, desenvolvida com o objetivo de sintetizar as principais evidências científicas acerca dos avanços terapêuticos no tratamento do mieloma múltiplo. A condução do estudo seguiu as etapas metodológicas propostas por Whittemore e Knafl (2005), compreendendo a definição da questão norteadora, a elaboração da estratégia de busca, a seleção dos estudos, a extração dos dados, a avaliação crítica das evidências e a síntese dos resultados.

A questão norteadora foi definida da seguinte forma: quais os principais avanços terapêuticos no tratamento do mieloma múltiplo descritos na literatura científica recente e quais seus impactos sobre os desfechos clínicos dos pacientes?

A busca bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed/MEDLINE, por ser a principal fonte internacional de literatura biomédica. Foram utilizados os descritores controlados do *Medical Subject Headings* (MeSH): *Multiple Myeloma*, *Drug Therapy*, *Immunotherapy*,

CAR-T Cells, Monoclonal Antibodies, Bispecific Antibodies e Treatment Outcome, combinados entre si por meio do operador booleano AND, visando ampliar a sensibilidade da estratégia de busca.

Foram incluídos ensaios clínicos publicados entre 2019 e 2024, em língua inglesa, envolvendo pacientes adultos com mieloma múltiplo recém-diagnosticado ou recidivado/refratário submetidos a terapias inovadoras. Foram priorizados estudos multicêntricos, randomizados e publicados em periódicos científicos de elevado impacto, devido ao maior nível de evidência fornecido para a prática clínica baseada em evidências.

Foram excluídos estudos observacionais, relatos de caso, séries de casos, revisões narrativas, revisões sistemáticas, metanálises, editoriais, cartas ao editor, estudos pré-clínicos, pesquisas envolvendo modelos animais e artigos que não abordassem diretamente estratégias terapêuticas inovadoras para o mieloma múltiplo.

Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, foram selecionados seis ensaios clínicos considerados marcos na evolução terapêutica da doença: MAIA (FACON *et al.*, 2019), CASSIOPEIA (MOREAU *et al.*, 2019), GRIFFIN (VOORHEES *et al.*, 2020), KarMMa (MUNSHI *et al.*, 2021), CARTITUDE-1 (BERDEJA *et al.*, 2021) e MajesTEC-1 (MOREAU *et al.*, 2022). Esses estudos foram escolhidos por apresentarem impacto significativo sobre a prática clínica, contemplando a introdução dos anticorpos monoclonais anti-CD38, das terapias celulares CAR-T e dos anticorpos biespecíficos.

De cada estudo selecionado foram extraídas informações referentes aos autores, ano de publicação, delineamento metodológico, população estudada, intervenção avaliada, desfechos clínicos primários e secundários, eficácia, segurança e impacto terapêutico. Posteriormente, os

dados foram organizados em quadro sinóptico e submetidos à análise qualitativa comparativa.

A síntese das evidências foi realizada por meio de análise narrativa, permitindo comparar os diferentes mecanismos de ação das terapias, seus benefícios clínicos, limitações, perfil de segurança e aplicabilidade na prática clínica contemporânea.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A estratégia de busca permitiu identificar os principais ensaios clínicos responsáveis pelas mudanças mais significativas no tratamento do mieloma múltiplo nos últimos anos. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, foram incluídos seis estudos considerados marcos na evolução terapêutica da doença: MAIA, CASSIOPEIA, GRIFFIN, KarMMa, CARTITUDE-1 e MajesTEC-1 (FACON *et al.*, 2019; MOREAU *et al.*, 2019; VOORHEES *et al.*, 2020; MUNSHI *et al.*, 2021; BERDEJA *et al.*, 2021; MOREAU *et al.*, 2022). Esses ensaios contemplaram pacientes recém-diagnosticados elegíveis e inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas, além de indivíduos com doença recidivada ou refratária.

Os estudos MAIA, CASSIOPEIA e GRIFFIN avaliaram a incorporação do anticorpo monoclonal anti-CD38 daratumumabe aos esquemas terapêuticos de primeira linha. Em conjunto, esses ensaios demonstraram que a adição do fármaco promoveu maior profundidade de resposta, aumento das taxas de resposta completa e resposta completa rigorosa, maior negatividade da doença residual mínima (DRM) e prolongamento da sobrevida livre de progressão quando comparada aos esquemas convencionais (FACON *et al.*, 2019; MOREAU *et al.*, 2019; VOORHEES *et al.*, 2020).

Quadro 25.1 Características dos estudos incluídos na revisão integrativa

Estudo	Delineamento	População	Intervenção	Principais achados	Impacto clínico
MAIA F. <i>et al.</i> (2019)	Ensaio clínico fase III, randomizado	Pacientes recém-diagnosticados inelegíveis para transplante	Daratumumabe + lenalidomida + dexametasona (D-Rd) versus Rd	Maior profundidade de resposta, aumento da negatividade da doença residual mínima (DRM) e prolongamento da sobrevida livre de progressão	Consolidou o D-Rd como padrão terapêutico para pacientes inelegíveis ao transplante
CASSIOPEIA M. <i>et al.</i> (2019)	Ensaio clínico fase III, randomizado	Pacientes elegíveis ao transplante autólogo	Daratumumabe + VTD versus VTD	Maior resposta completa rigorosa, maior negatividade da DRM e melhor sobrevida livre de progressão	Estabeleceu o benefício da incorporação do daratumumabe na indução e consolidação do transplante
GRIFFIN V. <i>et al.</i> (2020)	Ensaio clínico fase II, randomizado	Pacientes recém-diagnosticados elegíveis ao transplante	Daratumumabe + VRd versus VRd	Respostas mais profundas e aumento da negatividade da DRM	Reforçou a utilização dos esquemas quádruplos na primeira linha
KarMMa Munshi <i>et al.</i> (2021)	Ensaio clínico fase II	Pacientes recidivados ou refratários	Idecabtagene vicleucel (CAR-T anti-BCMA)	Elevadas taxas de resposta global, respostas completas e negatividade da DRM	Primeiro estudo a consolidar a terapia CAR-T no mieloma múltiplo
CARTITUDE-1 B. <i>et al.</i> (2021)	Ensaio clínico fase Ib/II	Pacientes recidivados ou refratários	Ciltacabtagene autoleucel (CAR-T anti-BCMA)	Respostas extremamente profundas e duradouras, com altas taxas de resposta completa	Confirmou a elevada eficácia da terapia CAR-T em pacientes fortemente tratados
MajesTEC-1 Moreau <i>et al.</i> (2022)	Ensaio clínico fase I/II	Pacientes recidivados ou refratários	Teclistamabe (anticorpo biespecífico anti-BCMA/CD3)	Elevadas taxas de resposta clínica, com perfil de segurança aceitável	Introduziu os Anticorpos biespecíficos como nova estratégia terapêutica no mieloma múltiplo

O estudo MAIA avaliou pacientes recém-diagnosticados inelegíveis ao transplante autólogo, comparando o esquema daratumumabe, lenalidomida e dexametasona (D-Rd) com lenalidomida e dexametasona (Rd). Observou-se redução significativa do risco de progressão da doença ou morte, além de respostas mais duradouras e maior taxa de negatividade da DRM. Apesar do aumento da incidência de neutropenia e infecções, o perfil de segurança permaneceu favorável, consolidando o esquema D-Rd como uma das principais opções terapêuticas para essa população (FACON *et al.*, 2019).

No estudo CASSIOPEIA, pacientes elegíveis ao transplante autólogo receberam indução e consolidação com bortezomibe, talidomida e dexametasona (VTD) associados ou não ao daratumumabe. A incorporação do anticorpo resultou em maior frequência de resposta completa rigorosa, aumento da negatividade da DRM e melhora significativa da sobrevida livre de progressão, reforçando sua utilização como componente da terapia de indução em pacientes candidatos ao transplante (MOREAU *et al.*, 2019).

Resultados semelhantes foram observados no estudo GRIFFIN, no qual a associação entre daratumumabe e o esquema bortezomibe, lenalidomida e dexametasona (VRd) promoveu respostas mais profundas e maior frequência de negatividade da DRM quando comparada ao esquema VRd isolado. Embora tenha incluído menor número de participantes, seus resultados contribuíram para a consolidação dos esquemas quádruplos como estratégia preferencial de primeira linha para pacientes elegíveis ao transplante (VOORHEES *et al.*, 2020).

Nos pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, os maiores avanços foram observados com as terapias celulares CAR-T direcionadas ao BCMA. O estudo KarMMA avaliou o idecabtagene vicleucel em pacientes

previamente expostos às principais classes terapêuticas, demonstrando elevadas taxas de resposta global, respostas completas e alta frequência de negatividade da DRM. A síndrome de liberação de citocinas constituiu o evento adverso mais frequente, ocorrendo predominantemente em formas leves ou moderadas e apresentando boa resposta ao tratamento de suporte (MUNSHI *et al.*, 2021).

Resultados ainda mais expressivos foram observados no estudo CARTITUDE-1, que avaliou o ciltacabtagene autoleucel. Os pacientes apresentaram respostas extremamente profundas e duradouras, com elevadas taxas de resposta completa e negatividade da DRM. Embora tenham sido registrados eventos como síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade, a maioria foi considerada manejável mediante protocolos específicos de monitorização e tratamento (BERDEJA *et al.*, 2021).

Outra estratégia inovadora identificada nesta revisão foi o emprego dos anticorpos bispecíficos. O estudo MajesTEC-1 avaliou o telicistamabe, anticorpo direcionado simultaneamente ao BCMA e ao CD3 dos linfócitos T, demonstrando elevada atividade clínica em pacientes multirrecidivados. O tratamento proporcionou respostas clínicas expressivas, mesmo após múltiplas linhas terapêuticas, com perfil de segurança considerado aceitável. Os eventos adversos mais frequentes incluíram síndrome de liberação de citocinas, citopenias e infecções (MOREAU *et al.*, 2022).

De forma geral, os estudos analisados evidenciam uma mudança substancial no paradigma terapêutico do mieloma múltiplo. Enquanto os ensaios Maia, Cassiopeia e Griffin consolidaram o daratumumabe como componente essencial da terapia inicial, os estudos KarMMA e CARTITUDE-1 estabeleceram a terapia CAR-T como uma das principais opções

para pacientes com doença recidivada ou refratária. Complementando esse cenário, o Majes-TEC-1 demonstrou que os anticorpos biespecíficos representam uma alternativa eficaz para pacientes previamente tratados (FACON *et al.*, 2019; MOREAU *et al.*, 2019; VOORHEES *et al.*, 2020; MUNSHI *et al.*, 2021; BERDEJA *et al.*, 2021; MOREAU *et al.*, 2022).

Outro aspecto comum aos estudos incluídos foi a importância crescente da doença residual mínima (DRM) como marcador prognóstico. Pacientes que alcançaram negatividade da DRM apresentaram respostas mais profundas e maior controle da doença, reforçando seu potencial como indicador de eficácia terapêutica e como ferramenta para individualização do tratamento (FACON *et al.*, 2019; MOREAU *et al.*, 2019; VOORHEES *et al.*, 2020; RAJKUMAR *et al.*, 2022).

DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão integrativa demonstram que o tratamento do mieloma múltiplo sofreu profunda transformação na última década, impulsionada principalmente pela introdução dos anticorpos monoclonais anti-CD38, das terapias celulares CAR-T e, mais recentemente, dos anticorpos biespecíficos. Em conjunto, os estudos analisados demonstram que essas estratégias proporcionam respostas mais profundas, prolongam a sobrevida livre de progressão e ampliam as possibilidades terapêuticas em diferentes cenários clínicos (FACON *et al.*, 2019; MOREAU *et al.*, 2019; MUNSHI *et al.*, 2021; MOREAU *et al.*, 2022).

Os estudos MAIA, CASSIOPEIA e GRIF-FIN consolidaram o daratumumabe como componente essencial do tratamento de primeira linha. Apesar de incluírem populações distintas, todos evidenciaram benefício consistente da in-

corporação do anticorpo aos esquemas convencionais, traduzido em maior profundidade de resposta, aumento da negatividade da doença residual mínima e prolongamento da sobrevida livre de progressão (FACON *et al.*, 2019; MOREAU *et al.*, 2019; VOORHEES *et al.*, 2020).

A crescente importância da doença residual mínima (DRM) observada nesses estudos merece destaque. A negatividade da DRM mostrou associação consistente com melhores desfechos clínicos, reforçando seu potencial como marcador prognóstico e possível ferramenta para individualização terapêutica. Entretanto, sua incorporação rotineira ainda depende da padronização dos métodos diagnósticos e da definição de protocolos clínicos baseados nesse parâmetro (RAJKUMAR *et al.*, 2022; KUMAR *et al.*, 2024).

Nos pacientes com doença recidivada ou refratária, os estudos KarMMa e CARTITUDE-1 representaram uma mudança de paradigma ao demonstrarem a elevada eficácia das terapias celulares CAR-T direcionadas ao BCMA. Esses resultados evidenciam a capacidade da imunoterapia celular em superar mecanismos de resistência tumoral, proporcionando respostas profundas mesmo em pacientes submetidos a múltiplas linhas terapêuticas (MUNSHI *et al.*, 2021; BERDEJA *et al.*, 2021).

Apesar desses benefícios, a terapia CAR-T ainda apresenta limitações importantes relacionadas ao elevado custo, ao tempo necessário para produção individualizada das células, à necessidade de centros especializados e ao manejo de eventos adversos específicos, como síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade. Esses fatores restringem sua ampla implementação, especialmente em sistemas públicos de saúde e em países de média renda (MUNSHI *et al.*, 2021; KUMAR *et al.*, 2024).

Nesse contexto, os anticorpos biespecíficos surgem como alternativa promissora. O estudo

MajesTEC-1 demonstrou que o teclistamabe apresenta elevada eficácia clínica sem necessidade de manipulação celular individualizada, permitindo início mais rápido do tratamento e potencial ampliação do acesso à imunoterapia. Embora associados à ocorrência de síndrome de liberação de citocinas, citopenias e infecções, esses eventos mostraram-se, em sua maioria, manejáveis com protocolos específicos (MOREAU *et al.*, 2022).

A comparação entre os estudos evidencia uma clara evolução do tratamento do mieloma múltiplo. Inicialmente, a incorporação do daratumumabe potencializou os esquemas terapêuticos convencionais. Posteriormente, as terapias CAR-T ofereceram novas perspectivas para pacientes fortemente tratados, enquanto os anticorpos biespecíficos ampliaram as opções disponíveis ao combinar elevada eficácia com maior praticidade de utilização. Esse conjunto de evidências demonstra a transição progressiva de estratégias baseadas predominantemente em quimioterapia para abordagens direcionadas ao sistema imunológico e à medicina de precisão (RAJKUMAR *et al.*, 2022; KUMAR *et al.*, 2024).

Entretanto, apesar dos avanços observados, o mieloma múltiplo permanece uma doença incurável para a maioria dos pacientes. A recorrência, o desenvolvimento de resistência terapêutica e as limitações relacionadas ao acesso às terapias inovadoras continuam representando desafios significativos. Além disso, permanece necessária a realização de estudos que definam a melhor sequência terapêutica entre as diferentes modalidades disponíveis, bem como a identificação de biomarcadores preditivos capazes de orientar estratégias cada vez mais individualizadas (RAJKUMAR *et al.*, 2022; KUMAR *et al.*, 2024).

Como limitação desta revisão, destaca-se a inclusão predominante de ensaios clínicos conduzidos em centros especializados, envolvendo populações altamente selecionadas, o que pode restringir a extrapolação dos resultados para a prática clínica cotidiana. Adicionalmente, o rápido desenvolvimento de novas terapias para o mieloma múltiplo torna necessária a atualização contínua das evidências científicas disponíveis (WHITEMORE; KNAFL, 2005; KUMAR *et al.*, 2024).

De forma geral, os estudos analisados demonstram que a incorporação dos anticorpos monoclonais anti-CD38, das terapias celulares CAR-T e dos anticorpos biespecíficos redefiniu o tratamento do mieloma múltiplo. Associadas à avaliação da doença residual mínima e à estratificação citogenética, essas estratégias consolidam um modelo terapêutico cada vez mais individualizado, capaz de proporcionar respostas mais profundas, maior sobrevida livre de progressão e melhores perspectivas para pacientes acometidos por essa neoplasia hematológica (RAJKUMAR *et al.*, 2022; KUMAR *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa evidenciou que o tratamento do mieloma múltiplo sofreu uma transformação expressiva nas últimas décadas, impulsionada pela incorporação de terapias imunológicas e de novos esquemas terapêuticos combinados. A análise dos ensaios clínicos Maia, Cassiopeia, Griffin, KarMMa, CARTITUDE-1 e MajesTEC-1 demonstra que essas estratégias promoveram respostas terapêuticas mais profundas, maiores taxas de negatividade da doença residual mínima e prolongamento da sobrevida livre de progressão em diferentes cenários clínicos (FACON *et al.*, 2019; MOREAU *et al.*, 2019; VOORHEES *et*

al., 2020; MUNSHI *et al.*, 2021; BERDEJA *et al.*, 2021; MOREAU *et al.*, 2022).

Os estudos envolvendo o daratumumabe consolidaram esse anticorpo monoclonal anti-CD38 como componente fundamental do tratamento de primeira linha, tanto para pacientes elegíveis quanto para aqueles inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hematopóéticas. A associação do daratumumabe aos esquemas convencionais resultou em maior profundidade de resposta, aumento da negatividade da doença residual mínima e melhora consistente da sobrevida livre de progressão (FACON *et al.*, 2019; MOREAU *et al.*, 2019; VOORHEES *et al.*, 2020).

Nos pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, as terapias celulares CAR-T direcionadas ao BCMA representam um dos maiores avanços da hematologia contemporânea. Os estudos KarMMa e CARTITUDE-1 demonstraram elevadas taxas de resposta clínica mesmo em indivíduos previamente expostos às principais classes terapêuticas, evidenciando o potencial da imunoterapia celular para superar mecanismos de resistência tumoral (MUNSHI *et al.*, 2021; BERDEJA *et al.*, 2021).

Paralelamente, os anticorpos biespecíficos ampliaram significativamente as possibilidades terapêuticas para pacientes multirrecidivados. O estudo MajesTEC-1 demonstrou que o teclistamabe apresenta elevada eficácia clínica associada a um perfil de segurança aceitável, constituindo uma alternativa promissora por permitir administração imediata, sem necessidade de

manipulação celular individualizada (MOREAU *et al.*, 2022).

Outro aspecto relevante identificado nesta revisão foi a crescente importância da doença residual mínima (DRM) como marcador prognóstico. A avaliação da DRM, associada à estratificação citogenética e às características clínicas dos pacientes, contribui para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas cada vez mais individualizadas, alinhadas aos princípios da medicina de precisão (RAJKUMAR *et al.*, 2022; KUMAR *et al.*, 2024).

Apesar dos avanços observados, o mieloma múltiplo permanece uma doença incurável para a maioria dos pacientes. A recorrência da doença, o desenvolvimento de resistência terapêutica, os elevados custos das novas tecnologias e as limitações relacionadas ao acesso às terapias inovadoras continuam representando desafios importantes para sua ampla implementação, especialmente em sistemas públicos de saúde (KUMAR *et al.*, 2024).

Conclui-se que a incorporação dos anticorpos monoclonais anti-CD38, das terapias celulares CAR-T e dos anticorpos biespecíficos redefiniu o paradigma terapêutico do mieloma múltiplo. Espera-se que a continuidade dos ensaios clínicos, a identificação de novos biomarcadores preditivos e a ampliação do acesso às terapias inovadoras contribuam para aumentar a sobrevida, melhorar a qualidade de vida e tornar o tratamento progressivamente mais individualizado (RAJKUMAR *et al.*, 2022; KUMAR *et al.*, 2024).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERSON, K.C.; CARRASCO, R.D. Pathogenesis of myeloma. *Annual Review of Pathology*, v. 6, p. 249, 2011. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130249.
- BERDEJA, J.G. *et al.* Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed CAR T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *The Lancet*, v. 398, p. 314, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8.
- FACON, T. *et al.* Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *The New England Journal of Medicine*, v. 380, p. 2104, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1817249.
- KUMAR, S.K. *et al.* Multiple myeloma, version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, v. 22, p. 43, 2024. doi: 10.6004/jnccn.2023.0061.
- MOREAU, P. *et al.* Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*, v. 394, p. 29, 2019. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31240-1.
- MOREAU, P. *et al.* Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*, v. 387, p. 495, 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2203478.
- MUNSHI, N.C. *et al.* Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*, v. 384, p. 705, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2024850.
- RAJKUMAR, S.V. *et al.* International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*, v. 15, e538, 2014. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- RAJKUMAR, S.V. *et al.* Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology*, v. 97, p. 1086, 2022. doi: 10.1002/ajh.26590.
- VOORHEES, P.M. *et al.* Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*, v. 136, p. 936, 2020. doi: 10.1182/blood.2020005288.
- WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, v. 52, p. 546, 2005. doi: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x.