

## Células CAR-T no Tratamento de Tumores Sólidos: Revisão Crítica da Literatura Atual

### *Cells in the Treatment of Solid Tumors: A Critical Review of the Current Literature*

Gustavo Trupl Menezes<sup>1,2</sup>; Marina Mesquita Simões<sup>1,2</sup>; Letícia da Silva Felipe<sup>1,2</sup>; Rodrigo Damasceno Dantas<sup>1,2</sup>; Marcus Fábio Simões<sup>2</sup>; João de Sousa Pinheiro Barbosa<sup>3</sup>.

#### **RESUMO**

A terapia com Células T portadoras de Receptor de Antígeno Quimérico (CAR-T) transformou o tratamento das neoplasias hematológicas, alcançando eficácia notável e remissões duradouras em leucemia pediátrica. Contudo, sua aplicação em tumores sólidos enfrenta grandes desafios, resultando em sucesso clínico limitado em estudos iniciais. Tais restrições são amplamente atribuídas ao microambiente tumoral imunossupressor (TME) e à fraca infiltração de linfócitos T, o que impulsiona o desenvolvimento de células CAR-T de nova geração com engenharia genética para reforçar a imunidade antitumoral. Esta revisão integrativa buscou analisar criticamente avanços recentes em terapias celulares contra tumores sólidos, com foco em inovações CAR-T, otimização de entrega e modificações genéticas. As buscas foram feitas nas bases PubMed e BVS com os termos “Pacientes com tumores sólidos metastáticos” e “Terapias celulares adotivas com CAR-T”. Dos 331 estudos, 15 preencheram os critérios de inclusão, abrangendo ensaios clínicos e pré-clínicos. Os alvos avaliados incluíram mesotelina, GD2, CD70, B7-H3, PRAME e MAGEA1. Ensaios iniciais mostraram segurança favorável, com baixas taxas de síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade, porém eficácia modesta. O TCR-T anti-PRAME obteve 28,9% de resposta, e CAR-T locorregional anti-B7-H3 em glioma pontino intrínseco difuso alcançou sobrevida mediana de 19,8 meses. Apesar da segurança e viabilidade promissoras, eficácia sustentada exigirá maior persistência das células T, modulação do TME e otimização da afinidade do receptor para o avanço da imunoterapia.

**Palavras-chave:** Terapia CAR-T; Tumores sólidos; Microambiente tumoral; Imunoterapia.

<sup>1</sup>Liga Acadêmica de Oncologia do Distrito Federal (LION), Brasília, Distrito Federal, Brasil;

<sup>2</sup>Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB), Brasília, Distrito Federal, Brasil;

<sup>3</sup> Docente do curso de medicina do Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB), Brasília, Distrito Federal, Brasil;

\* menes.trupl@sempreceub.com

## ABSTRACT

Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR-T) therapy has revolutionized the treatment of hematologic malignancies, achieving remarkable efficacy and durable remissions in pediatric leukemia. However, its application in solid tumors has faced significant challenges, resulting in limited clinical success in early-phase trials. These limitations are largely attributed to the immunosuppressive tumor microenvironment (TME) and poor T-cell infiltration, prompting the development of next-generation CAR-T cells incorporating genetic engineering strategies to enhance antitumor immunity. This integrative literature review aimed to critically analyze recent advances in cellular therapies for solid tumors, focusing on CAR-T innovations, delivery optimization, and genetic modifications. Literature searches were conducted in PubMed and BVS databases using the terms “Patients with metastatic solid tumors” and “Adoptive cell therapies with CAR-T.” Of 331 identified studies, 15 met inclusion criteria, including clinical and preclinical trials. Investigated targets included mesothelin, GD2, CD70, B7-H3, PRAME, and MAGEA1. Early-phase trials demonstrated favorable safety profiles, with low cytokine release syndrome and neurotoxicity rates, yet modest efficacy. Notably, PRAME-targeted TCR-T achieved a 28.9% overall response rate, and locoregional B7-H3 CAR-T therapy in diffuse intrinsic pontine glioma reached 19.8 months of median survival. Despite promising safety and feasibility, sustained efficacy will require improved T-cell persistence, TME modulation, and receptor affinity optimization to advance solid tumor immunotherapy.

**Key-words:** CAR-T therapy; Solid tumors; Tumor microenvironment; Immunotherapy.

## Resumo expandido:

### Introdução

A terapia com células T com receptor de antígeno químérico (CAR-T) revolucionou o tratamento de malignidades hematológicas, demonstrando eficácia substancial e remissões sustentadas em leucemia pediátrica<sup>1,2</sup>. No entanto, sua aplicação em tumores sólidos têm enfrentado desafios consideráveis, resultando em eficácia clínica limitada em muitos ensaios de fase inicial. Essas limitações são amplamente atribuídas a fatores como o microambiente tumoral (TME) imunossupressor e a limitada infiltração das células T no tumor, o que tem levado ao desenvolvimento de células CAR-T de próxima geração, que podem incluir estratégias de engenharia genética para auxiliar na formação de uma resposta imunológica<sup>3-5</sup>. Este trabalho tem como objetivo analisar criticamente os avanços e inovações nas terapias celulares aplicadas a tumores sólidos, com foco nas modificações genéticas, otimização da entrega e terapias CAR-T, visando orientar futuras pesquisas clínicas e translacionais.

<sup>1</sup>Liga Acadêmica de Oncologia do Distrito Federal (LION), Brasília, Distrito Federal, Brasil;

<sup>2</sup>Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB), Brasília, Distrito Federal, Brasil;

<sup>3</sup> Docente do curso de medicina do Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB), Brasília, Distrito Federal, Brasil;

\* menes.trupl@sempreceub.com

## Metodologia

Revisão integrativa da literatura com base na pergunta PICO: pacientes com tumores sólidos metastáticos (P), submetidos a terapias celulares CAR-T (I), comparados a tratamentos convencionais ou outros protocolos celulares (C), com desfechos de eficácia, segurança e viabilidade clínica (O). Buscas foram realizadas nas bases PubMed e BVS dos últimos cinco anos, com os descritores “Patients with metastatic solid tumors” e “Adoptive cell therapies with CAR-T” combinados por AND. A seleção, conduzida na plataforma Rayyan, identificou 331 estudos, dos quais 15 atenderam aos critérios de inclusão para análise final.

## Resultados

Ensaios clínicos têm explorado múltiplas neoplasias refratárias, como gliomas difusos intrínsecos de ponte (DIPG), melanoma, sarcomas, carcinomas hepatocelular, renal, pancreático, ovariano e mesotelioma<sup>2,6,11</sup>. Os alvos mais estudados incluem mesotelina, GD2, CD70, B7-H3 e抗ígenos intracelulares como PRAME e MAGEA1<sup>1,3</sup>. De modo geral, os estudos de fase inicial relatam perfil de segurança favorável, com baixa incidência de síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade, mesmo em terapias alogênicas<sup>2,6</sup>. Entretanto, a eficácia clínica permanece limitada: o CAR-T anti-cMET apresentou Taxa de Resposta Global (ORR) de 0% e Sobrevida Livre de Progressão (PFS) mediana de 0,9 mês, enquanto o TCR-T anti-MAGEA1 resultou apenas em doença estável<sup>7,10</sup>. Em contraste, o TCR-T anti-PRAME (IMA203) obteve ORR de 28,9% com maior infiltração tumoral, e a administração locorregional de CAR-T B7-H3 em DIPG mostrou sobrevida de 19,8 meses desde a data de diagnóstico<sup>2,3</sup>.

## Discussão

Os estudos ressaltam a alta taxa de resposta e estabilidade da doença, exaltando a viabilidade e segurança quanto ao tratamento, com um baixo índice referente a neurotoxicidade, representando menos que 5% dos casos<sup>3</sup>. Outro resultado importante foi a sobrevida mediana de 19,8 meses é considerada superior à sobrevida mediana histórica de 11,2 meses para pacientes com DIPG2. Esses dados, evidenciam uma perspectiva positiva mediante à sobrevida do paciente, e resposta ao microambiente tumoral imunossupressor, com a estratégia de “arming” celular, capaz de superar e neutralizar a imunossupressão<sup>9-11</sup>. Já os principais desafios continuam ligados à infiltração insuficiente das células T e à perda de persistência *in vivo*<sup>12</sup>. Estratégias de engenharia que modulam o microambiente, como a

<sup>1</sup>Liga Acadêmica de Oncologia do Distrito Federal (LION), Brasília, Distrito Federal, Brasil;

<sup>2</sup>Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB), Brasília, Distrito Federal, Brasil;

<sup>3</sup> Docente do curso de medicina do Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB), Brasília, Distrito Federal, Brasil;

\* menes.trupl@sempreceub.com

inibição de TGF $\beta$  e o bloqueio de PD-1, mostram potencial, mas modificações isoladas ainda são limitadas<sup>13-15</sup>.

### Conclusão

Portanto, os estudos analisados demonstram segurança e viabilidade, reforçando o potencial clínico da abordagem. Contudo, a eficácia sustentada dependerá da integração entre avanços moleculares, otimização da persistência celular e personalização terapêutica. Assim, o futuro esperado da terapia celular oncológica está entre a inovação biotecnológica e compreensão profunda da imunobiologia tumoral.

**Palavras-chave:** Terapia CAR-T; Tumores sólidos; Microambiente tumoral; Imunoterapia.

### Referências

1. Adusumilli PS, et al. A phase I trial of regional mesothelin-targeted CAR T-cell therapy in patients with malignant pleural disease, in combination with the anti-PD-1 agent pembrolizumab. **Cancer Discov.** 2021;11(11):2748–2763. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0407. Acessado em 24 set. 2025.
2. Chen N, Zhao, Li, et al. GCC19CART for metastatic colorectal carcinoma (Título derivado do contexto). **JAMA Oncol.** 2024;10(11):1532-1536. DOI: 10.1001/jamaoncol.2024.3891. Acessado em 24 set. 2025.
3. Gargett T, Truong NTH, Gardam B, et al. Safety and biological outcomes following a phase 1 trial of GD2-specific CAR-T cells in patients with GD2-positive metastatic melanoma and other solid cancers. **J Immunother Cancer.** 2024;12:e008659. DOI: 10.1136/jitc-2023-008659. Acessado em 24 set. 2025.

<sup>1</sup>Liga Acadêmica de Oncologia do Distrito Federal (LION), Brasília, Distrito Federal, Brasil;

<sup>2</sup>Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB), Brasília, Distrito Federal, Brasil;

<sup>3</sup> Docente do curso de medicina do Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB), Brasília, Distrito Federal, Brasil;

\* menes.trupl@sempreceub.com

4. Meyer T, Finn RS, Borad M, et al. Phase I trial of ADP-A2AFP TCR T-cell therapy in patients with advanced hepatocellular or gastric hepatoid carcinoma. **J Hepatol.** 2025; DOI: 10.1016/j.jhep.2025.07.033. Acessado em 24 set. 2025.
5. Narayan V, Burness JS, Johnson I, et al. A phase I trial of regional mesothelin-targeted CAR T-cell therapy in patients with malignant pleural disease, in combination with the anti-PD-1 agent pembrolizumab. **Nat Med.** 2022;28(4):724–734. DOI: 10.1038/s41591-022-01726-1. Acessado em 24 set. 2025.
6. Okumura S, Ishihara M, Kiyota N, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy targeting a MAGE A4 peptide and HLA-A02:01 complex for unresectable advanced or recurrent solid cancer: protocol for a multi-institutional phase 1 clinical trial. **BMJ Open.** 2022;12:e065109. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-065109. Acessado em 24 set. 2025.
7. Pal SK, Tran B, Haanen JBG, et al. CD70-Targeted Allogeneic CAR T-Cell Therapy for Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. **Cancer Discov.** 2024;14:1176–89. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-24-0102. Acessado em 24 set. 2025.
8. Pang N, Shi J, Qin L, et al. IL-7 and CCL19-secreting CAR-T cell therapy for tumors with positive glypican-3 or mesothelin. **J Hematol Oncol.** 2021;14:118. DOI: 10.1186/s13045-021-01128-9. Acessado em 24 set. 2025.
9. Poirot L, Philip B, Schiffer-Mannioui C, et al. Multiplex genome-edited T-cell manufacturing platform for “Off-the-Shelf” adoptive T-cell immunotherapies. **Cancer Res.** 2015;75:3853–64. Acessado em 24 set. 2025.

<sup>1</sup>Liga Acadêmica de Oncologia do Distrito Federal (LION), Brasília, Distrito Federal, Brasil;

<sup>2</sup>Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB), Brasília, Distrito Federal, Brasil;

<sup>3</sup> Docente do curso de medicina do Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB), Brasília, Distrito Federal, Brasil;

\* menes.trupl@sempreceub.com

10. Shah PD, Huang AC, Xu X, et al. Phase I Trial of Autologous RNA-electroporated cMET-directed CAR T Cells Administered Intravenously in Patients with Melanoma and Breast Carcinoma. **Cancer Res Commun.** 2023;3(5). DOI: 10.1158/2767-9764.CRC-22-0486. Acessado em 24 set. 2025.
11. Tsimberidou AM, Guenther K, Andersson BS, et al. Feasibility and Safety of Personalized, Multi-Target, Adoptive Cell Therapy (IMA101): First-In-Human Clinical Trial in Patients with Advanced Metastatic Cancer. **Cancer Immunol Res.** 2023;11(7):925–945. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-22-0444. Acessado em 24 set. 2025.
12. Vitanza NA, Ronsley R, Choe M, et al. Intracerebroventricular B7-H3-targeting CAR T cells for diffuse intrinsic pontine glioma: a phase 1 trial. **Nat Med.** 2025. DOI: 10.1038/s41591-024-03451-3. Acessado em 24 set. 2025.
13. Wang Z, Li N, Feng K, et al. Phase I study of CAR-T cells with PD-1 and TCR disruption in mesothelin-positive solid tumors. **Cell Mol Immunol.** 2021. DOI: 10.1038/s41423-021-00749-x. Acessado em 24 set. 2025.
14. Wermke M, Araujo DM, Chatterjee M, et al. Autologous T cell therapy for PRAME+ advanced solid tumors in HLA-A 02+ patients: a phase 1 trial. **Nat Med.** 2025. DOI: 10.1038/s41591-025-03650-6. Acessado em 24 set. 2025.
15. Wermke M, Holderried TAW, Luke JJ, et al. First-in-human dose escalation trial to evaluate the clinical safety and efficacy of an anti-MAGEA1 autologous TCR-transgenic T cell therapy in relapsed and refractory solid tumors. **J Immunother Cancer.** 2024;12:e008668. DOI: 10.1136/jitc-2023-008668. Acessado em 24 set. 2025.

<sup>1</sup>Liga Acadêmica de Oncologia do Distrito Federal (LION), Brasília, Distrito Federal, Brasil;

<sup>2</sup>Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB), Brasília, Distrito Federal, Brasil;

<sup>3</sup> Docente do curso de medicina do Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB), Brasília, Distrito Federal, Brasil;

\* menes.trupl@sempreceub.com