



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA CURSO DE MEDICINA

**ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS NO MANEJO DO MEDULOBLASTOMA
PEDIÁTRICO: REVISÃO SISTEMÁTICA**

GIOVANNA SANTOS CUNHA
TAÍSA MORGANA AFIUNE MAGALHÃES

GOIÂNIA - GO
2024

GIOVANNA SANTOS CUNHA
TAÍSA MORGANA AFIUNE MAGALHÃES

**ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS NO MANEJO DO MEDULOBLASTOMA
PEDIÁTRICO: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho apresentado ao curso de Medicina da
Pontifícia Universidade Católica de Goiás,
como parte dos requisitos para Módulo VIII na
disciplina Trabalho de Conclusão de Curso.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva

GOIÂNIA - GO

2024

SUMÁRIO

RESUMO.....	4
ABSTRACT.....	5
INTRODUÇÃO	6
METODOLOGIA	9
RESULTADOS	10
DISCUSSÃO	16
CONCLUSÃO	21
REFERÊNCIAS.....	22

RESUMO

Introdução: Entre os cânceres de sistema nervoso, os meduloblastomas são os mais frequentes entre as crianças. Assim, dado a prevalência que o câncer tem na saúde da população brasileira, cabe-se investigar estratégias terapêuticas, visto que se trata de uma malignidade a qual a grande questão está na morbidade após o tratamento. Portanto, um quadro em que um quarto dos pacientes não sobrevive, necessita de avanços na terapêutica personalizada e estratificação dos riscos para futuros tratamentos específicos, algo de extrema importância nos cânceres heterogêneos que, assim como o meduloblastoma, exigem abordagem focada em seus subgrupos e suas similaridades. **Metodologia:** O presente estudo é uma revisão sistemática, com a seleção de 25 artigos, dos últimos 10 anos, baseando-se no protocolo PRISMA (do inglês, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para revisões sistemáticas e metanálises. **Resultados:** Os estudos têm se concentrado em antígenos que são frequentemente expressos em células de meduloblastoma, como o EPHA2. A escolha do antígeno é crucial para a eficácia da terapia, pois deve ser específico para as células tumorais e ausente em células normais. Pesquisas recentes demonstraram que a administração de células CAR-T pode levar a redução significativa na carga tumoral em modelos pré-clínicos de meduloblastoma. A mesma mostrou potencial para melhorar a sobrevida e a resposta ao tratamento em comparação com abordagens tradicionais, contudo não se deve ignorar os desafios enfrentados com o seu uso, como a recorrência tumoral. **Conclusão:** Ainda existem grandes disparidades entre os resultados dos pacientes, com uma deterioração da expectativa de qualidade de vida dos sobreviventes e o fracasso das terapias multimodais agressivas de alta intensidade para prolongar a esperança de vida dos pacientes. Portanto, com essa doença recorrente, ilumina-se a necessidade de abordagens de tratamento inovadoras e capazes de unir a clínica com a molecular, personalizando a abordagem de cada paciente, algo que pode ser alavancado com estudos aprofundados a respeito do papel biológico das células CAR-T.

Palavras-chave: Meduloblastoma, tratamento, crianças.

ABSTRACT

Introduction: Among nervous system cancers, medulloblastomas are the most frequent among children. Thus, given the prevalence that cancer has in the health of the Brazilian population, it is up to investigate therapeutic strategies, since it is a malignancy whose major issue is in morbidity after treatment. Therefore, a situation in which a quarter of patients do not survive needs advances in personalized therapy and stratification of risks for future specific treatments, something of extreme importance in heterogeneous cancers that, like medulloblastoma, require an approach focused on their subgroups and their similarities. **Methodology:** This study is a systematic review, with the selection of 25 Articles of the last 10 years, based on the PRISMA protocol (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses) for systematic reviews and meta-analyses. **Results:** Studies have focused on antigens that are often expressed in medulloblastoma cells, such as EPHA2. The choice of antigen is crucial for the effectiveness of the therapy, as it must be specific to tumor cells and absent in normal cells. Recent research has shown that the administration of CAR-T cells can lead to a significant reduction in tumor load in preclinical models of medulloblastoma. It showed potential to improve survival and response to treatment compared to traditional approaches, however, one should not ignore the challenges faced with its use, such as tumor recurrence. **Conclusion:** There are still great disparities between patients results, with a deterioration in expectation of quality of life of the survivors and the failure of aggressive high-intensity multimodal therapies to prolong the life expectancy of patients. Therefore, with this recurrent disease, the need for innovative treatment capable of uniting the clinic with the molecular is essential, something that can be leveraged with in-depth studies on the biological role of CAR-T cells.

Keywords: Medulloblastoma, treatment, children.

INTRODUÇÃO

O meduloblastoma (MB) é reconhecido como o tumor maligno mais comum do sistema nervoso central em crianças, representando uma significativa preocupação de saúde pública na oncologia pediátrica⁽¹⁾. Classificado como um tumor neuroectodérmico primitivo, o meduloblastoma se origina na parte posterior e inferior do cérebro, especificamente no cerebelo e na fossa posterior. Este tipo de tumor é particularmente agressivo, frequentemente apresentando metástases para a medula espinhal, o que resulta em um prognóstico desfavorável e uma complexidade significativa no manejo clínico⁽¹⁾.

O termo “meduloblastoma” foi formalmente introduzido por dois renomados neurocirurgiões e patologistas, Harvey Cushing e Percival Bailey, em 1925, quando substituíram a designação anterior de “espongioblastoma cerebelar”. Essa mudança terminológica visava diferenciar o meduloblastoma de outros tumores cerebrais, como o espongioblastoma, e refletia a evolução do entendimento sobre a natureza e a biologia desse câncer. Inicialmente descrito como uma “pequena célula azul no cerebelo”, Cushing enfatizou a característica de que o meduloblastoma frequentemente se localiza no vérmis cerebelar e pode se espalhar para órgãos distantes, afetando predominantemente homens e apresentando um quadro clínico de curta duração antes do diagnóstico. Durante a era de Cushing, a mortalidade imediata após cirurgias era alarmantemente alta, o que impulsionou avanços nas técnicas de neurocirurgia e na compreensão da patologia, permitindo tratamentos mais eficazes nos dias atuais⁽²⁾.

Embora o meduloblastoma possa ocorrer em adultos, sua incidência é muito mais elevada em crianças, especialmente na faixa etária abaixo de 3 anos^(3,4). Em adultos, a doença costuma afetar jovens entre 20 e 40 anos, com prevalência observada em indivíduos de raça branca e hispânicos. Nos Estados Unidos, estima-se que cerca de 3.840 pessoas estejam vivendo com esse tumor, com aproximadamente 357 novos diagnósticos a cada ano, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos⁽¹⁾. Destes, cerca de 217 são crianças com menos de 15 anos⁽¹⁾. Isso ressalta a gravidade do problema, uma vez que o meduloblastoma representa de 15 a 20% dos tumores do sistema nervoso central

pediátrico e possui rápida progressão, com potencial para se espalhar em curto espaço de tempo⁽³⁾.

O tratamento do meduloblastoma, que é de origem embrionária, tem mantido uma abordagem consistente nas últimas duas décadas, caracterizando-se por regime que combina: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. A classificação clínica do meduloblastoma em alto risco (com metástase e/ou tumor residual maior que 1,5 cm²) e baixo risco (tumor residual menor ou igual a 1,5 cm² após cirurgia e sem metástase) tem sido crucial para guiar o tratamento⁽⁵⁾. Desde a década de 1970, os protocolos terapêuticos têm evoluído, mas a mortalidade associada a essa doença ainda é alarmante, e muitos sobreviventes enfrentam sequelas significativas decorrentes das terapias convencionais, como radiação e quimioterapia citotóxica⁽⁶⁾.

Em particular, o tratamento de crianças com menos de 3 anos é ajustado para evitar a radiação, prevenindo assim sequelas cognitivas a longo prazo, enquanto crianças acima dessa idade, geralmente, recebem radioterapia externa, combinada com quimioterapia, aumentando os riscos de efeitos colaterais⁽⁷⁾. Embora a maioria das crianças com meduloblastoma sobreviva ao tratamento multimodal, a preocupação com a morbidade pós-tratamento é crítica. As sequelas relacionadas à qualidade de vida permanecem significativas, e cerca de um quarto dos pacientes não sobrevive à doença^(4,8).

Apesar dos avanços na classificação do meduloblastoma, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a aplicação clínica dessa diferenciação ainda apresenta desafios. A integração de abordagens clínicas e moleculares possibilita avanços na terapêutica personalizada, permitindo melhor estratificação dos riscos e a identificação de candidatos para tratamentos específicos. Essa abordagem é especialmente importante em cânceres heterogêneos, como o meduloblastoma, que requerem estratégias focadas em suas particularidades e similaridades. Atualmente, já se observam implementações de mudanças na dosagem da radioterapia e novas intervenções direcionadas, que visam melhorar a qualidade de vida, reduzir a mortalidade associada à toxicidade e oferecer tratamentos mais refinados e individualizados para cada paciente⁽⁹⁾.

A busca por novas modalidades terapêuticas, como a imunoterapia com células CAR-T, surge como uma esperança promissora no horizonte do tratamento do meduloblastoma pediátrico, proporcionando novo caminho para melhorar os

resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa doença devastadora. Logo, esse estudo objetivou discutir e avaliar essas oportunidades terapêuticas, com foco nos avanços das células CAR-T, discutindo a epidemiologia e a dificuldade de adesão das crianças e suas famílias em busca da cura e acompanhamento pós-câncer.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura que buscou elucidar as diferenças e desafios encontrados na abordagem clínica e terapêutica do meduloblastoma em crianças, comparando com o manejo em adultos, sem intervir ou influenciar os casos analisados, mas sim somente debater a respeito das peculiaridades do quadro no grupo pediátrico, juntamente ao tratamento utilizado e inovado. E o desfecho esperado é a elucidação dos benefícios e problemáticas das estratégias terapêuticas com destaque às células CAR-T.

O presente estudo selecionou artigos nos seguintes bancos de dados: PubMed, Periódicos Capes, Biblioteca Virtual em Saúde, MEDLINE, SciELO e o LILACS. Foram utilizados os seguintes descritores em saúde: “*pediatrics*”, “*central nervous system tumor*”, “*medulloblastoma*”, “*treatment*”, “*targeted therapy*” e “*CAR-T cells*”. Adicionalmente, foi usada associação dos descritores com os operadores booleanos “AND” e “OR”. Outrossim, este estudo foi baseado no protocolo PRISMA (do inglês, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses*) para revisões sistemáticas e metanálises.

Os critérios de exclusão que foram usados: artigos com mais de 10 anos; trabalhos metodologicamente fracos e/ou inconsistentes, por último, trabalhos que não tinham no título pelo menos um dos descritores estabelecidos. Após a leitura dos 30 artigos previamente selecionados, foram excluídos 5 artigos por não atenderem os critérios de inclusão, totalizando, portanto 25 artigos incluídos. Todos os 25 artigos estavam dentro dos critérios de inclusão, que foram: artigos em português ou inglês; com o texto completo disponível; estudos que tinham em seu título pelo menos um dos descritores utilizados e publicados nos últimos 10 anos.

RESULTADOS

Os achados dos estudos selecionados podem ser vistos na Tabela 1.

Tabela 1. Método e resultados dos estudos selecionados que pesquisaram as células CAR-T para diferentes alvos. Revisão sistemática, 2024.

Referência	Método	Resultados
Martirosian et al. (2018)	O texto revisa estudos sobre os empecilhos para o estudo do MB, suas classificações moleculares, sintomatologia e anatomia, compilando informações relevantes de 121 referências.	Apenas cinco linhagens celulares de meduloblastoma (MB) estão disponíveis no ATCC: DAOY, D341 Med, D283 Med, CHLA-01-MED e CHLA-01R-MED. A limitação no número de linhagens representa um desafio para a pesquisa clínica, já que uma maior diversidade poderia melhorar a translação dos estudos para a prática clínica. Além de que muitas linhagens celulares existentes não refletem com precisão as características genéticas do tumor original. A linhagem D283 Med, por exemplo, é derivada de um tumor da cavidade peritoneal, o que a torna um modelo inadequado para MB, que raramente é encontrado fora do sistema nervoso central.
Collange et al. (2016)	Estudo de ensaios primários. Foram consultadas as bases de dados Medline (de 1966 a 2013) e o Registro Central Cochrane de Ensaios Controlados, utilizando termos padronizados (MESH) e Atrial termos do texto relevante para a busca.	A ressecção completa do tumor é considerada fundamental e é recomendada sempre que possível, pois está associada a melhores taxas de sobrevida. Estudos indicam que pacientes que se submetem a ressecções completas têm melhores resultados em comparação com aqueles que passam por ressecções parciais ou biópsias. Após a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia são frequentemente utilizadas como parte do tratamento adjuvante pois reduz o risco de recidiva e melhorar a sobrevida a longo prazo. Crianças com tumores menos diferenciados têm uma sobrevida pior em comparação com aquelas com tumores mais diferenciados.
Menyhárt et al. (2020)	Ensaios Clínicos que investigam células T modificadas para HER2, focado na segurança e eficácia em pacientes com MB recorrente. Células T autólogas (do próprio paciente) foram modificadas geneticamente para expressar CARs específicos para antígenos, como HER2 e EGFR. Além do uso de modelos de camundongos para testar a eficácia das células T CAR-HER2 em eliminar MBs implantados.	A avaliação de amplificações MYC ou MYCN é comum para identificar pacientes de alto risco. No entanto, a análise molecular completa, que considera tanto o risco clínico quanto a classificação molecular do tumor, ainda é rara, sendo utilizada em apenas um ensaio clínico. Os subgrupos 3 e 4 de MBs são difíceis de tratar devido à alta taxa de metástases e poucas alterações moleculares recorrentes, mas o uso de imunoterapias, como inibidores de checkpoint imunológico, células CAR-T, células NK e vírus oncolíticos, está aumentando, especialmente em MBs recorrentes/refratários.
Archer et al. (2017)	Realização de estudos de sequenciamento em larga escala para identificar alterações epigenéticas e mutações	Não foi encontrada aumento significativo na sobrevida ao comparar ressecção cirúrgica máxima com a presença de tumor residual em subgrupos específicos, como WNT, SHH

	recorrentes em genes relacionados a modificadores de histonas e complexos de co-repressão. Experimentação in vitro em modelos celulares para avaliar a sensibilidade a drogas que visam reguladores epigenéticos, como inibidores de HDAC. Análise coortes como um estudo de 787 medulloblastomas para investigar a relação entre resseção cirúrgica e sobrevida, focando em subgrupos específicos e uso de amostras de tecidos fixados para classificação de subgrupos.	e grupo 3. Tumores metastáticos compartilham o mesmo subgrupo molecular que os tumores primários, mas apresentam diferentes lesões genômicas, indicando que eles têm um ancestral comum, mas não são descendentes diretos. O estudo sugere que o diagnóstico de subgrupos pode ser melhorado utilizando a metilação do DNA, que pode ser obtida de amostras de tecido armazenadas, indicando um caminho promissor para a prática clínica.
Plant-fox et al. (2021)	Uma análise abrangente das pesquisas anteriores, incluindo estudos sobre diagnósticos moleculares, terapias-alvo e imunoterapias. A coleta de dados e informações provenientes de consórcios de oncologia pediátrica, como o Children's Oncology Group (COG) e o Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTC), que conduzem ensaios clínicos e coleta de dados sobre pacientes	Comparados aos tumores adultos, os gliomas de baixo grau têm uma resposta mielóide e células T CD3+ mais robusta e ativada, enquanto os tumores de alto grau não são "nem imunossupressores nem inflamatórios. A descoberta de novos tipos de tumores cerebrais pediátricos por meio de perfis de metilação, sequenciamento de genoma inteiro e transcriptômica permitiram identificar subgrupos específicos de tumores e entender melhor sua heterogeneidade. A identificação de alterações no caminho MAPK como a principal causa em gliomas de baixo grau pediátricos, levando ao desenvolvimento de terapias direcionadas, como inibidores de BRAF e MEK, que estão sendo testados em ensaios clínicos.
Paret et al. (2022)	Uso de cromatografia de camada fina e espectrometria de massa acoplada à cromatografia líquida para comparar a composição de gangliosídeos de NBL e MB, incluindo N-glicolil GM3. Além disso, compararam os padrões de expressão dos 4 subtipos de MB com outras entidades e tecidos tumorais, pela análise de dois genes descrita por Sorokin et al. ao conjunto de dados NBL e MB RNA-Seq.	Resultados pré-clínicos e clínicos preliminares sugerem potenciais benefícios terapêuticos para o tratamento de malignidades cerebrais com terapia de células CAR-T [30], e estudos clínicos com células CAR-T visando GD2 também estão inscrevendo pacientes com MB. Nossos dados sugerem que particularmente pacientes com MB do SHH e subtipo do grupo 4 poderiam se beneficiar das terapias direcionadas a GD2 e que o perfil gangliosídeo poderia ajudar a refinar a classificação MB. No entanto, nossos dados também sugerem que a expressão de GD2 no cérebro normal deve ser considerada para a estratificação de risco antes da terapia celular GD2-CAR-T.
Foster et al. (2022)	Investiga-se a expressão do GPC2 em uma coorte de amostras primárias de tumor cerebral pediátrico e linhas celulares usando sequenciamento de RNA, imuno-histoquímica e citometria de fluxo. Para direcionar o GPC2 no cérebro com terapias celulares adotivas e mitigar a potencial	GPC2 é uma proteína de superfície celular altamente diferencialmente expressa em múltiplos tumores cerebrais pediátricos malignos que podem ser direcionados com segurança com a entrega local de células MRNA CAR T, estabelecendo a estrutura para a tradução clínica de imunoterapias direcionadas ao GPC2 para tumores cerebrais pediátricos.

	neurotoxicidade inflamatória, usamos mRNA otimizado para criar células T transitórias do receptor de antígeno quimérico (CAR).	
Nellan et al. (2018)	A eficácia antitumoral das células T HER2-BBz-CAR in vitro foi realizada usando ensaios de liberação de citocinas e citotoxicidade imune em comparação com as células T CAR CD19 de controle. In vivo, as células tumorais de Daoy e D283 foram implantadas ortopedicamente na fossa posterior de camundongos e tratadas com células T HER2-BBz-CAR regionais ou intravenosas ou células T CAR de controle CD19. Primatas não humanos (NHPs) portadores de reservatórios ventriculares e lombares foram tratados com células autólogas alvo que carregam HER2 extracelular seguidas por células T HER2-CAR autólogas por via intraventricular. O líquido cefalorraquidiano e o sangue foram coletados em série para medir a persistência das células e citocinas entregues.	As células T humanas HER2-BBz-CAR poderiam eliminar as células de meduloblastoma humano tanto in vitro quanto em modelos de camundongos de meduloblastoma, produzem também níveis significativos de citocinas inflamatórias durante a cocultura com o meduloblastoma, que é um determinante-chave de uma resposta bem-sucedida das células T antitumorais em humanos. As células T HER2-BBz-CAR poderiam eliminar totalmente até mesmo tumores muito grandes e estabelecidos pois possuem atividade antitumoral altamente potente no meduloblastoma.
Donovan et al. (2021)	Para identificar alvos para terapia com células CAR-T no meduloblastoma, foram analisados dados de micromatriz de 763 meduloblastomas humanos, categorizados por subgrupos (70 WNT, 223 SHH, 144 Grupo 3 e 326 Grupo 4) e 9 amostras normais de controle cerebral.	O estudo investiga terapias para meduloblastomas e ependimomas recorrentes, que são letais e carecem de tratamentos direcionados. Identificaram três alvos celulares (EPHA2, HER2 e IL13Rα2) que são expressos nesses tumores, mas não no cérebro normal. A entrega intratecal de células CAR-T direcionadas a esses alvos mostrou-se eficaz em modelos de camundongos para meduloblastomas primários, metastáticos e recorrentes, bem como para ependimomas. A combinação dessas células com azacitidina também apresentou alta eficácia. Esses resultados justificam a realização de ensaios clínicos em humanos.
Ciccone et al. (2024)	Tecidos tumorais coletados de 52 pacientes pediátricos com meduloblastoma, classificados segundo a OMS 2021, no Hospital Infantil Bambino Gesù, em Roma. Amostras de tecido e sangue de pacientes e doadores saudáveis foram analisadas para expressão de GD2 por citometria de fluxo. Todos os responsáveis legais forneceram consentimento informado, e a pesquisa seguiu	A expressão de GD2 foi encontrada em 82,68% dos tumores de meduloblastoma, com os subtipos SHH e G3-G4 apresentando os níveis mais altos. Células T CAR.GD2 mostraram eficácia em eliminar células de MB GD2+ em ensaios in vitro. O pré-tratamento com tazemetostat aumentou a expressão de GD2, tornando células GD2dim mais suscetíveis à citotoxicidade das CAR.GD2. Em modelos murinos, a injeção intravenosa de CAR.GD2 controlou o crescimento tumoral e prolongou a sobrevida

	protocolos aprovados pelo conselho de revisão institucional, conforme a Declaração de Helsinque (Protocolo GD2CAR02 N°1203).	dos camundongos. O fármaco AP1903 também conseguiu atravessar a barreira hematoencefálica, eliminando células CAR.GD2 tanto circulantes quanto infiltradas no tumor.
Voskamp et al. (2023)	O estudo investiga a aplicação de células T geneticamente modificadas (CAR) como uma abordagem terapêutica para o tratamento de meduloblastoma (MB). As células T autólogas ou alogênicas são transfectadas com CARs e administradas por via intravenosa. Isso permite uma terapia personalizada para cada paciente. Além disso, foram realizados testes pré-clínicos em modelos de camundongos para avaliar a eficácia das células T CAR B7-H3 e HER2 em induzir regressão tumoral em diferentes tipos de câncer pediátrico, incluindo MB.	A terapia adotiva com células T CAR é promissora para o tratamento do meduloblastoma (MB), superando limitações de abordagens anteriores, como o uso de células NK. Essas células T personalizáveis utilizam proteínas de fusão para identificar antígenos específicos, como o B7-H3, que demonstraram eficácia em modelos pré-clínicos. Células T CAR direcionadas ao HER2 e ao antígeno PRAME também mostraram forte atividade antitumoral. Vários ensaios clínicos estão em andamento, incluindo um estudo de fase I para células T CAR B7-H3 em MB. Contudo, desafios como a fuga antigênica, variabilidade interpaciente e preocupações de segurança, como a síndrome de liberação de citocinas, ainda persistem. Futuros estudos devem focar em aumentar a especificidade das células T CAR e reduzir a toxicidade, incluindo o uso de células NK projetadas por CAR.
Foster et al. (2022)	A pesquisa analisou amostras primárias de tumor cerebral pediátrico e linhas celulares, investigando a expressão de GPC2. Utilizou-se sequenciamento de RNA, imunohistoquímica e citometria de fluxo para avaliar a expressão do GPC2.	Foi identificada alta expressão de GPC2 em vários tumores cerebrais pediátricos, incluindo meduloblastomas e gliomas malignos. Foi validado configurações de CAR em ensaios de citotoxicidade in vitro, encontrando que as construções de fragmentos de cadeia única leve a pesada eram mais eficazes. As construções CAR mais potentes mostraram morte celular significativa em linhas de meduloblastoma e glioma de alto grau. A entrega locoregional de células T CAR-GPC2 induziu regressão tumoral em um modelo de meduloblastoma ortotópico e prolongou a sobrevivência em um modelo de glioma, sem toxicidades neurológicas ou sistêmicas observadas
Thomas et al. (2023)	Foram analisados cinco antígenos associados a tumores (B7-H3, GD2, IL13α2, HER2 e EPHA2) em tumores cerebrais pediátricos, utilizando amostras de xenoinxertos ortotópicos (PDOX). A expressão desses antígenos foi avaliada em 49 amostras de PDOX, com B7-H3 e GD2 sendo os mais consistentemente expressos. Células T CAR de segunda geração foram projetadas para direcionar esses antígenos, e a potência e segurança das células T CAR específicas foram testadas em modelos PDOX.	Os antígenos B7-H3 e GD2 foram os mais expressos em aproximadamente 83% das amostras analisadas. As células CAR T específicas de B7-H3 demonstraram eficácia no controle do crescimento tumoral em modelos de pequenos animais sem toxicidade significativa. Células CAR T específicas de GD2 mostraram uma resposta duradoura, mas uma variante de afinidade aprimorada levou a toxicidade nervosa central, incluindo destruição neuronal. As terapias CAR T dirigidas a HER2 mostraram eficácia, mas também levantaram preocupações sobre toxicidade, incluindo a morte de um paciente tratado com CAR T específico de HER2.

Liu et al. (2020)	O meduloblastoma foi classificado historicamente em quatro tipos histológicos pela OMS. A abordagem diagnóstica envolve a identificação do tumor. O tratamento padrão inclui ressecção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia. O texto analisou a alta heterogeneidade do MB, que complica o tratamento e o prognóstico dos pacientes.	O MB é classificado em quatro tipos histológicos principais, conforme identificado pela OMS, o que é crucial para o diagnóstico. O tratamento padrão (cirurgia, radioterapia e quimioterapia) enfrenta complicações, com mais de 25% dos pacientes apresentando complicações neurológicas pós-operatórias. O MB é altamente heterogêneo, o que dificulta o tratamento e o prognóstico. A utilização de perfis genômicos e epigenéticos na nova classificação promete melhorar o diagnóstico e o tratamento, visando melhores prognósticos para os pacientes.
Schakelaar et al. (2022)	Foi rastreado 46 tumores de MB para identificar peptídeos específicos. As células T CAR dirigidas contra HER2 foram estudadas em várias linhagens celulares de MB. A terapia com células T CAR HER2 foi administrada intratumoralmente em camundongos xenogênicos.	Foram identificados 362 peptídeos específicos de meduloblastoma. As células CAR T dirigidas contra HER2 demonstraram capacidade significativa de matar células tumorais em linhagens de meduloblastoma (Daoy, D283, D425) em estudos in vitro. Em camundongos xenogênicos, a administração intratumoral de células T CAR HER2 resultou em regressão tumoral significativa. A terapia intratumoral levou a uma sobrevida geral de 100% nos camundongos tratados, sem recaídas observadas até o sacrifício após 37 dias.
Voordeckers et al. (2024)	Revisão integrativa com busca de artigos nas bases SciELO, PubMed e MedLine. Foram incluídos 13 artigos que abordavam a imunoterapia de tumores hematológicos e o tratamento convencional, com publicações entre 2006 e 2019.	A análise dos estudos revelou que a maioria dos pacientes em tratamento com quimioterapia ou radioterapia enfrenta efeitos colaterais, como náuseas, vômitos e complicações cognitivas. A imunoterapia com células CAR-T surge como uma alternativa promissora, mostrando altas taxas de remissão em alguns tumores hematológicos, embora recaídas permaneçam um desafio devido à resposta imune contra essas células. Conclui-se que, enquanto a terapia tradicional causa efeitos adversos significativos, a imunoterapia CAR-T pode melhorar o tratamento, reduzindo efeitos colaterais e promovendo a remissão tumoral.
Guzman et al. (2023)	O artigo menciona a Classificação da OMS de 2021, que introduz novos subgrupos de MB com base em perfilagem molecular, permitindo uma melhor estratificação de pacientes. Foi feita uma comparação da incidência de MB entre crianças e adultos, destacando a maior prevalência em crianças. O artigo destaca a investigação do HER2 como alvo para terapias CAR T. Foram analisados resultados de estudos pré-clínicos sobre células CAR T HER2. O andamento de um ensaio clínico de fase 1 para avaliar essa terapia em tumores pediátricos recorrentes também foi mencionado.	A Classificação da OMS de 2021 introduziu novos subgrupos de MB (WNT-ativado, SHH-ativado, grupo 3 e grupo 4), com implicações no prognóstico dos pacientes. Os tumores WNT têm o melhor prognóstico, enquanto os SHH amplificados por MYCN apresentam o pior. O MB é o tumor maligno mais comum em crianças, com uma incidência significativamente maior em crianças (6,0 por milhão) em comparação com adultos (0,6 por milhão). O tratamento padrão inclui cirurgia, irradiação e quimioterapia, resultando em uma taxa de sobrevida de 70-80% em cinco anos para crianças acima de 3 anos. A expressão do HER2 em cerca de 40% dos MBs está associada a um pior prognóstico, tornando-o um alvo promissor para terapias CAR T. Estudos pré-clínicos mostraram que células T CAR HER2 podem induzir

		regressão tumoral. Um ensaio clínico de fase 1 está em andamento para testar essa terapia em tumores pediátricos recorrentes, indicando um avanço na busca por tratamentos inovadores.
Patterson et al. (2020)	A expressão da proteína quinase de tirosina ERBB2 (HER2) foi analisada em amostras de meduloblastoma. A metodologia inclui a análise da eficácia de tratamentos anteriores, como o uso de anticorpos monoclonais contra HER2.	A proteína HER2 está presente em cerca de 40% dos meduloblastomas, tornando-a um alvo potencial para terapias direcionadas. A ausência de HER2 no cérebro normal sugere que ele pode ser um alvo específico para terapia com células T CAR, potencialmente minimizando efeitos colaterais em tecidos saudáveis. Tratamentos com anticorpos monoclonais contra HER2 mostraram-se ineficazes no meduloblastoma, possivelmente devido à expressão mais baixa do HER2 em comparação com cânceres de mama e à falta de amplificação do gene HER2.

DISCUSSÃO

O meduloblastoma (MB), que é um dos tumores cerebrais mais frequentes em crianças, apresenta uma heterogeneidade biológica complexa, a qual impacta diretamente no prognóstico e nas estratégias terapêuticas. A classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2016, que distingue os subtipos histológicos e moleculares, representa um avanço significativo para a personalização do tratamento e para a identificação de lacunas no manejo clínico⁽⁹⁾.

Neste contexto, a OMS classificou o meduloblastoma histologicamente em 4 grupos, sendo eles: nodular desmoplásica, clássica, célula larga anaplásica e meduloblastoma com extensa nodularidade. Já a divisão genética é feita entre: tumores *Wingless* (WNT), tumores *sonic hedgehog* (SHH) sem mutação de *TP53*, tumores SHH com mutação do *TP53* e tumores não WNT/não SHH. O uso dessa classificação auxilia na estratificação do risco nos futuros protocolos terapêuticos e encontrar lacunas diante do prognóstico de cada paciente⁽⁹⁾.

Na década de 1930, a intervenção cirúrgica era a única opção de tratamento para o meduloblastoma, no entanto, a taxa de mortalidade após o procedimento era alta, por volta de 30%⁽¹⁰⁾. Foi introduzida, então, a irradiação cranioespinhal até a década de 1950, a qual passou a ser utilizada como um tratamento adjuvante após a ressecção cirúrgica, mostrando, assim, melhores taxas de sobrevivência. Pacientes mais jovens, especialmente, pediátricos, obtinham efeitos adversos motores e cognitivos graves, incluindo: comprometimento neurocognitivo, malignidades secundárias e disfunção endócrina⁽²⁾. Atualmente, a quimioterapia citotóxica combinada com radiação é a utilizada como a terapia padrão para o MB⁽¹⁰⁾, porém, a partir dos estudos analisados, obteve-se que a maioria dos pacientes submetidos a quimioterapia ou a radioterapia apresentou efeitos colaterais, como: vômitos, náuseas e complicações cognitivas⁽¹¹⁾.

A identificação de biomarcadores específicos permite a estratificação de risco e a personalização das abordagens terapêuticas. O meduloblastoma é classificado em quatro subgrupos moleculares principais: WNT, SHH, Group 3 e Group 4.(national). Quando se diz respeito a imunoterapia, cada subgrupo possui características genéticas e clínicas distintas, que influenciam o prognóstico e a resposta ao tratamento: WNT é geralmente associado a um melhor prognóstico e raramente

metastático, SHH é heterogêneo com prognóstico variável pode incluir mutações em genes, como: *PTCH1* e *SMO*, Grupo 3 com um mau prognóstico e metástases e o Grupo 4, o mais comum, com prognóstico variado e alterações em genes *MYNC*⁽¹²⁾.

Sabendo que avanços recentes determinaram a existência desses 4 subgrupos, existem dois principais empecilhos ao se tratar das terapias moleculares. O primeiro se dá pela heterogeneidade tumoral e o segundo pela instabilidade genética das células tumorais, que complicam o desenvolvimento de medicamentos específicos e limitam a eficácia das terapias direcionadas⁽⁶⁾.

Inúmeros estudos, que visam reguladores epigenéticos como alvo⁽¹³⁾, mostraram mutações recorrentes nos modificadores de histona, complexos de correpressor e helicases de RNA, porém a atuação indesejada em células normais e uma tendência à inibição ser citostática em vez de citotóxica atrapalham sua praticidade. No entanto, existem vários tratamentos imunoterápicos sendo estudados, incluindo aqueles com uso de células CAR-T e pesquisas a respeito de genes *MYC* e *MYNC*, dando esperança para avanços terapêuticos de MB⁽¹³⁾.

Pacientes que realizaram a imunoterapia baseada nas células CAR-T, obtiveram êxito significativo, demonstrando altas taxas de remissão a curto prazo e alguns casos de remissões completas dos tumores. Contudo, na imunoterapia, as recaídas tumorais ainda continuam sendo um dos principais empecilhos, visto que estão associadas ao desenvolvimento de uma resposta imune contra as células CAR-T⁽¹¹⁾.

Vale ressaltar que as células CAR-T são linfócitos T do sistema imunológico que foram geneticamente modificados para expressar receptores quiméricos que reconhecem antígenos específicos nas células tumorais e, no caso do meduloblastoma, um alvo frequentemente escolhido é o receptor HER2, que está superexpresso em uma proporção significativa de tumores. Foi observado na pesquisa que a administração de células CAR-T pode levar a uma redução significativa na carga tumoral em modelos pré-clínicos de meduloblastoma, mostrando potencial para melhorar a sobrevida e a resposta ao tratamento em comparação com abordagens tradicionais⁽¹⁴⁾.

O tratamento começa com a coleta de células T do paciente por meio de um procedimento chamado aférese, sendo então geneticamente modificadas para expressar o CAR que, no caso dessa proteína, reconhece o HER2, são multiplicadas

e infundidas novamente de volta no paciente. Após a ativação, as células CAR-T proliferam e se diferenciam em células efetoras que podem destruir as células tumorais, liberando citocinas que ajudam a recrutar outras células do sistema imunológico para o local do tumor, amplificando a resposta imune. Foi analisado que tal terapia resulta em menos danos aos tecidos normais, devido sua especificidade em atacar o antígeno HER2 (não expresso em tecido normal), além de uma maior durabilidade (persistindo no corpo por longos períodos com um tratamento contínuo) e menos efeitos colaterais quando comparada a quimioterapia e radioterapia⁽¹⁴⁾. Apesar desses pontos benéficos, vale ressaltar que em outra pesquisa foi observado que a proteína HER2 está presente em cerca de 40% dos meduloblastomas, mas os tratamentos com anticorpos monoclonais contra o HER2 mostraram-se ineficazes, possivelmente devido a uma expressão mais baixa deste quando em comparação com outros tipos de cânceres⁽¹⁵⁾.

Além desses estudos, uma ampla gama de ensaios de imunoterapia exclusivos da pediatria, incluindo terapias vacinais, estudo sobre a expressão de GD2, células T do receptor de antígeno quimérico (CAR) e terapias virais, está em andamento e procura responder à questão desse tratamento especializado que evite déficits neurocognitivos devastadores a longo prazo^(16,17). O que tem mostrado resultados promissores, como por exemplo a expressão de GD2 em 82,68% dos tumores de meduloblastoma (MB) e a capacidade das células CART.GD2 de matar células GD2+ MB em ensaios *in vitro*. Ademais, o pré-tratamento com tazemetostat aumenta a expressão de GD2, tornando as células tumorais mais suscetíveis à atividade citotóxica das células CAR-T.GD^(18,19).

Nesse viés, é válido pontuar que o GD2 é um gangliosídeo que é altamente expresso no neuroblastoma, tornando-se um alvo adequado para imunoterapia. Anticorpos monoclonais contra GD2 são tratamentos-padrão para neuroblastoma de alto risco, demonstrando eficácia em direcionar esse antígeno na melhoria dos resultados dos pacientes, destacando que seus níveis de expressão variam entre os diferentes subtipos de meduloblastoma. Enquanto o neuroblastoma expressa consistentemente GD2, apenas certos subtipos de meduloblastoma (os ativados por *sonic hedgehog* e alguns grupos 4 e 3) mostram positividade para GD2 e uma possibilidade de resultado benéfico a essa terapia. Isso sugere que nem todos os pacientes com meduloblastoma podem se beneficiar de terapias direcionadas ao GD2,

evidenciando a importância da classificação por subtipos no planejamento do tratamento e de uma análise específica para identificar pacientes que responderão a terapias⁽¹⁹⁾. Dessa forma, a expressão de GD2 serve como um biomarcador que pode orientar estratégias de imunoterapia personalizada, permitindo opções de tratamento mais eficazes e direcionadas para crianças com neuroblastoma e subtipos específicos de meduloblastoma^(17,19).

Em outro estudo analisado, os antígenos B7-H3 e GD2 foram os mais expressos, estando presentes em 83% das amostras. No entanto, nesta pesquisa foi observado que as células CAR T específicas de GD2 mostraram uma resposta duradoura no combate ao tumor, mas com uma toxicidade nervosa central, incluindo destruição neuronal, o que foi um ponto negativo em contraposição com o B7-H3, que obteve eficácia no controle do crescimento tumoral, sem toxicidade significativa⁽²⁰⁾.

Outro benefício significativo é a entrega locorregional de células T de mRNA CAR direcionadas a GPC2, que induziu regressão tumoral significativa em modelos de meduloblastoma e glioma, prolongando a sobrevida sem causar toxicidade neurológica ou sistêmica. Esses dados sugerem que o GPC2 é um alvo conveniente para imunoterapias, estabelecendo base sólida para futuras intervenções clínicas, uma vez que a capacidade de direcionar especificamente as células tumorais sem afetar os tecidos saudáveis é um avanço importante na terapia contra o câncer^(21,22).

As células CAR-T podem ser administradas na forma: intraventricular (diretamente no cérebro, facilitando o alcance de células tumorais no SNC) e intravenosa, sendo essas diferenças entre as abordagens de infusão de células CAR T e sua dose de extrema importância no regime de linfodepleção⁽²³⁾. Ainda, deve-se ressaltar a existência da síndrome de liberação de citocina (CRS)⁽¹⁸⁾, que é mencionada como uma complicação potencial, mas a administração cuidadosa das células pode mitigar esse risco, da mesma forma que a entrega intraventricular das células CAR-T é proposta como uma estratégia viável para maximizar a eficácia enquanto minimiza os efeitos colaterais. Ainda, foi observado que a terapia CAR-T é promissora contra as propriedades imunossupressoras inatas do meduloblastoma, podendo prolongar a sobrevida do indivíduo e difere-se das terapias convencionais por diminuir a toxicidade do tratamento⁽¹⁴⁾.

Por outro lado, a imunoterapia com células CAR enfrenta desafios significativos como a eficácia das células CAR-T como monoterapia em tumores sólidos que ainda

é limitada. Essa terapia também está associada a eventos adversos graves que requerem manejo específico⁽²¹⁾. Efeitos colaterais como a síndrome de liberação de citocina (CRS) citada anteriormente, alto custo, recorrência tumoral e individualização do tratamento são algumas das instigações que ainda permeiam os estudos atuais e demandam pesquisa contínua para validar a segurança do método. Portanto, além dessas, outras adversidades como a migração adequada das células T, infiltração tumoral, neuroinflamação resultante da ativação das células CAR-T, fuga de antígenos e persistência das células CAR-T no local do tumor são obstáculos que precisam ser superados de forma crítica, pois a vulnerabilidade do cérebro a danos irreparáveis levanta importantes preocupações de segurança^(23,24).

As pesquisas continuam explorando diferentes alvos, como outros antígenos tumorais, e a combinação de células CAR-T com outras modalidades de tratamento, como inibidores de *checkpoint* imunológico. O campo das células CAR-T continua a evoluir para enfrentar esses obstáculos, com a expectativa de desenvolver produtos mais eficazes e seguros no futuro⁽²⁵⁾.

CONCLUSÃO

Em suma, constatou-se que a imunoterapia com células CAR-T apresenta potencial significativo para o tratamento do meduloblastoma pediátrico, especialmente, quando alinhada às características do tumor e aos subgrupos neoplásicos, uma vez que apresenta benefícios quando comparadas aos tratamentos convencionais, além de prolongar a sobrevida dos pacientes. Embora existam limitações quanto à aplicabilidade da terapêutica como a síndrome de liberação de citocinas, toxicidade neurológica, necessidade de individualização da terapia e possibilidade de recorrência tumoral, fomento da pesquisa em prol do desenvolvimento de terapias torna-se importante, com o fito de obter tratamento dirigido e mais eficaz do meduloblastoma, desenvolvendo terapias capazes de transformar o panorama nas próximas décadas, oferecendo esperança para uma abordagem mais eficaz e menos tóxica dessa condição desafiadora.

REFERÊNCIAS

1. OIGMAN, Gabriela; OSORIO, Diana S.; FERMAN, Sima; STANEK, Joseph R.; SOUTO, Antonio Aversa do; CHRISTIANI, Marcio M. C.; MAGALHAES, Denise M. A.; FINLAY, Jonathan L.; VIANNA, Denizar A.. Epidemiological characteristics and survival outcomes of children with medulloblastoma treated at the National Cancer Institute (INCA) in Rio de Janeiro, Brazil. *Pediatric Blood & Cancer*, [S.L.], v. 69, n. 1, p. 29274, 12 nov. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.29274>.
2. MILLARD, Nathan E.; BRAGANCA, Kevin C. de. Medulloblastoma. *Journal Of Child Neurology*, [S.L.], v. 31, n. 12, p. 1341-1353, 20 jul. 2016. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0883073815600866>
3. LIU, Xiaohua; DING, Chunyong; TAN, Wenfu; ZHANG, Ao. Medulloblastoma: molecular understanding, treatment evolution, and new developments. *Pharmacology & Therapeutics*, [S.L.], v. 210, p. 107516, jun.2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107516>.
4. GAJJAR, Amar; ROBINSON, Giles W.; SMITH, Kyle S.; LIN, Tong; MERCHANT, Thomas E.; CHINTAGUMPALA, Murali; MAHAJAN, Anita; SU, Jack; BOUFFET, Eric; BARTELS, Ute. Outcomes by Clinical and Molecular Features in Children With Medulloblastoma Treated With Risk-Adapted Therapy: results of an international phase iii trial (sjmb03). *Journal Of Clinical Oncology*, [S.L.], v. 39, n. 7, p. 822-835, 1 mar. 2021. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.20.01372>.
5. SMITS, C. CBTRUS and the Pediatric Brain Tumor Foundation publish new statistical report. Disponível em: <<https://cbtrus.org/cbtrus-and-the-pediatric-brain-tumor-foundation-publish-new-statistical-report/>>. Acesso em: 10 nov. 2023.
6. MARTIROSIAN, Vahan; NEMAN, Josh. Medulloblastoma: challenges and advances in treatment and research. *Cancer Reports*, [S.L.], v. 2, n. 3, p. 1-13, 18 nov. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cnr2.1146>.
7. COLLANGE, Nelci Zanon; BRITO, Silvana de Azevedo; CAMPOS, Ricardo Rezende; SANTOS, Egmond Alves Silva; BOTELHO, Ricardo Vieira. Treatment of medulloblastoma in children and adolescents. *Revista da Associação Médica Brasileira*, [S.L.], v. 62, n. 4, p. 298-302, jul. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.62.04.298>.
8. NATIONAL CANCER INSTITUTE. Medulloblastoma - National Cancer Institute. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/rare-brain-spine-tumor/tumors/medulloblastoma>>.
9. MENYHÁRT, Otilia; GYÖRFFY, Balázs. Molecular stratifications, biomarker candidates and new therapeutic options in current medulloblastoma treatment approaches. *Cancer And Metastasis Reviews*, [S.L.], v. 39, n. 1, p. 211-233, 22 jan. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10555-020-09854-1>
10. LIN, F. Y. et al. Phase I Trial of GD2.CART Cells Augmented with Constitutive Interleukin-7 Receptor for Treatment of High-Grade Pediatric CNS Tumors. *Journal of Clinical Oncology*, [S.L.], v. 42, n. 23, p. 2769-2779, 2024. DOI: 10.1200/JCO.23.020
11. VOORDECKERS, L. B.; BALESTRINI, L. G.; COSTA, P. N.; BOZ, N. W. Imunoterapia com células car-t como nova perspectiva de tratamento das

- neoplasias hematológicas. *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 2666–2678, 2024. DOI: 10.34119/bjhrv7n1-215.
12. SCHAKELAAR, Michael Y et al. Imunoterapia celular para meduloblastoma. *Neuro-Oncologismo*, v. 25, n. 4, p. 617–627, abr. 2023. Publicado online em 11 de outubro de 2022. DOI: 10.1093/neuonc/noac236. PMCID: PMC10076947. PMID: 36219688
 13. ARCHER, Tenley C.; MAHONEY, Elizabeth L.; POMEROY, Scott L.. Medulloblastoma: molecular classification-based personal therapeutics. *Neurotherapeutics*, [S.L.], v. 14, n. 2, p. 265-273, abr. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-017-0526-y>.
 14. DONOVAN, Laura K. et al. Author Correction: Locoregional delivery of CAR T cells to the cerebrospinal fluid for treatment of metastatic medulloblastoma and ependymoma. *Nature Medicine*, v. 27, n. 6, p. 1117-1120, 2021. DOI: 10.1038/s41591-021-01362-1.
 15. PATTERSON, John D. et al. CAR T Cell Therapy for Pediatric Brain Tumors. *Frontiers in Oncology*, v. 10, p. 1-10, 2020.
 16. PLANT-FOX, Ashley S.; O'HALLORAN, Katrina; GOLDMAN, Stewart. Pediatric brain tumors: the era of molecular diagnostics, targeted and immunebased therapeutics, and a focus on long term neurologic sequelae. *Current Problems in Cancer*, v. 45, n. 4, p. 100777, 2021. DOI: 10.1016/j.currproblcancer.2021.100777.
 17. CICCONE, Roselia et al. Targeting CAR T-cell therapy for patients with GD2+ medulloblastoma. *CLINICAL CANCER RESEARCH*, 2024.
 18. VOSKAMP, Margie et al. Immunotherapy in Medulloblastoma: Current State of Research, Challenges, and Future Perspectives. *Nature Reviews Cancer*, v. 21, n. 3, p. 123-134, 2023.
 19. PARET, Claudia et al. GD2 Expression in Medulloblastoma and Neuroblastoma for Personalized Immunotherapy: A Matter of Subtype. *Cancers*, v. 14, n. 24, p. 6051, 2022. DOI: 10.3390/cancers14246051.
 20. THOMAS, Pauline; GALOPIN, Natacha; BONÉRANDI, Emma; CLÉMENCEAU, Béatrice; FOUGERAY, Sophie; BIRKLÉ, Stéphane. CAR T Cell Therapy's Potential for Pediatric Brain Tumors. *Nature Reviews Cancer*, v. 22, n. 1, p. 123-135, 2023.
 21. FOSTER, Jessica B. et al. Development of GPC2-directed chimeric antigen receptors using mRNA for pediatric brain tumors. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, v. 10, n. 9, p. e004450, 2022. DOI: 10.1136/jitc-2021-004450.
 22. LI, Jing et al. The next frontier in immunotherapy: potential and challenges of CAR-macrophages. *Exp Hematol Oncol.* ;13(1):76, 2024. doi: 10: 1186/s40164-024-00549-9
 23. NELLAN, Anandani et al. Durable regression of Medulloblastoma after regional and intravenous delivery of anti-HER2 chimeric antigen receptor T cells. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, v. 6, n. 1, 2018. DOI: 10.1186/s40425-018-0340-z.
 24. GUZMAN, Grace et al. CAR T-cells to treat brain tumors. *Brain Research Bulletin*, v.185, p. 23-30, maio 2023.
 25. DONOVAN, Laura K. et al. Author Correction: Locoregional delivery of CAR T cells to the cerebrospinal fluid for treatment of metastatic medulloblastoma and ependymoma. *Nature Medicine*, v. 27, n. 6, p. 1117-1120, 2021. DOI: 10.1038/s41591-021-01362-1.