



The CLEAN PAPER

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Három fiatal beteg évekkel a kísérleti T-sejtek beadása után is betegség nélkül élt. Az 1. fázisú vizsgálat nem mutathatja meg, mi okozta ezeket a kimeneteleket

A ReMIND 33, magas kockázatú agydaganattal élő gyermeknek és fiatal felnőttnek adott laboratóriumban szaporított, a beteg saját véréből készült T-sejteket. A sejteket úgy szaporították, hogy három, ráksejtekben jelen levő fehérjére reagáljanak. Három betegnek az első infúziótól számítva több mint 31,8, 41,2 és 51,6 hónapos betegségmentes időszaka volt, köztük egy, a képalkotási kritériumok szerinti teljes válasz. Az agresszív agytörzsi daganatok csoportjában egyetlen képalkotás sem mutatott elég zsugorodást vagy eltűnést a vizsgálat előre meghatározott válaszküszöbéhez. Ugyanez a korai biztonsági és dóziszvizsgálat egy olyan halálesetet is rögzített, amely saját szabályai szerint elég súlyos volt ahhoz, hogy a dózisemelés ellen számítsen. Összehasonlító csoport nélkül a vizsgálat nem mutathatja meg, hogy a T-sejtek okozták-e a három kimenetelt.

Written by Cinzia Vaglio · Cross-checked by Laura Nesso and Matteo · Edited by Laura Nesso and Michele Renda
· Figures by Cinzia Vaglio and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *Multi-antigen-targeting T cells in pediatric central nervous system tumors: a phase 1 trial*, Stephanie Gomez, Rachel A. DiCioccio, Ashley E. Geiger, Melanie L. Grant, Emily Reynolds, Anushree Datar, Chase D. McCann, Jay Tanna, Divyesh Kukadiya, Fahmida Hoq, Anqing Zhang, Patrick J. Hanley, Jennifer L. Webb, Lindsay B. Kilburn, Brian R. Rood, Adriana Fonseca, Holly J. Meany, L. Gilbert Vezina, Roger J. Packer, Conrad Russell Y. Cruz, Catherine M. Bollard & Eugene I. Hwang, Nature Medicine 32, 2481-2493 (2026) · DOI: 10.1038/s41591-026-04449-9

Author Correction

A Nature Medicine 2026. július 22-én Author Correctiont adott ki az összeférhetetlenségi nyilatkozat megfogalmazásának pontosítására. Itt a javított cikket használjuk; a klinikai adatokat és következtetéseket nem változtatták meg.

Author Correction →

Három fiatal beteg évekkel a kísérleti T-sejtek beadása után is betegség nélkül élt. Az 1. fázisú vizsgálat nem mutathatja meg, mi okozta ezeket a kimeneteleket

Több mint 31,8 hónap. Több mint 41,2 hónap. Több mint 51,6 hónap.

Ez három, az első kísérleti T-sejt-kezelés infúziójától számított, dokumentált betegségmentes időszak. Az első egy 14 éves betegé volt, akinek medulloblasztómája többször kiújult; a megfigyelés akkor ért véget, amikor a beteg kilépett a vizsgálatból. A második egy ritka asztroblasztómában szenvedő 8 éves betegé volt, és a tanulmány adatlezárásakor még tartott. A harmadik egy 14 éves betegé volt, akinek glioblasztómája kiújult, és ez az időszak szintén még tartott.

A hónapok száma klinikainak és távolinak hangozhat. Itt ez az egyetlen őszinte módja annak, hogy szem előtt tartsuk az emberi tényt. A tanulmány nem mondja meg, milyennek érezték ezeket az éveket. Azt viszont igen, hogy három, magas kockázatú agydaganattal élő fiatal beteg a sejtek beadása után éveken át élt dokumentált betegség nélkül.

Azt **nem** mondja meg, hogy ezeket a kimeneteleket a sejtek okozták.

Ez a különbség a történet gerince. A ReMIND nyílt vizsgálat volt, vagyis a családok és a klinikusok tudták, milyen kezelést adtak. Nem volt randomizált sem: nem volt kijelölt összehasonlító csoport. És 1. fázisú vizsgálat volt, egy korai tanulmány, amelyet elsősorban annak tesztelésére terveztek, hogy a több célpontot felismerő T-sejtek előállíthatók-e, beadhatók-e és vizsgálhatók-e tolerálható dózisban – nem annak eldöntésére, hogy javítják-e a túlélést. Három kivételes klinikai történetet dokumentált. Ugyanakkor az agresszív agytörzsi daganatok csoportjában egyetlen vizsgálat sem mutatott akkora zsugorodást vagy eltűnést, amely elérte volna a protokoll előre meghatározott válaszküszöbét; két, feltehetően kezeléssel összefüggő súlyos eseményt is rögzített daganatduzzanattal, valamint egy halálos eseményt, amely a vizsgálat szabályai szerint elég súlyos volt ahhoz, hogy beleszámítson a dózisemelés ellen.

Az évek valóságok. Az ok hozzárendelése bizonytalan. Mindkét igazság megérdemli a fő történetet.

Kezelés minden beteg saját véréből

A kezelés neve **TAA-T terápia**, a tumor-associated-antigen-specific T cells, vagyis daganathoz társuló antigénekre specifikus T-sejtek rövidítése. A T-sejtek olyan immunsejtek, amelyek bizonyos molekuláris töredékeket képesek felismerni. A kutatók minden résztvevőtől vért vettek, majd az illető saját T-sejtjeit laboratóriumban szaporították, miközben három daganathoz társuló fehérje darabjainak tették ki őket: **WT1** (Wilms tumor 1), **PRAME** (preferentially expressed antigen in melanoma) és **survivin**, egy sejt túlélésben és sejtosztódásban részt vevő fehérje. Ezek a fehérjék jelen lehetnek gyermekkori agydaganatokban és jelzőként szolgálhatnak az immunsejtek számára, de nem kizárólag a rákra jellemzők.

Ezek nem **CAR-T-sejtek** voltak, amelyek genetikailag módosított T-sejtek, laboratóriumban tervezett receptorról – egy új érzékelővel egy kiválasztott célponthoz. A ReMIND más megközelítést használt: genetikailag nem módosított, természetesen előforduló T-sejteket választott ki és szaporított fel, amelyek reagáltak a három fehérjetöredék-célpontra. A sejteket megvizsgálták, lefagyasztották, majd később vénába adták. Azzal, hogy egy helyett három célpontra irányultak, a kutatók azt remélték, csökkentik annak esélyét, hogy a különböző típusú sejtekből álló daganat azért meneküljön el, mert bármely egyedi célpont csak a sejtek egy részén van jelen.

Miben különbözik ez a CAR-T-től?

A CAR-T előállításakor a T-sejtek új, mesterséges receptort kapnak, hogy közvetlenül felismerjenek egy kiválasztott markert. A TAA-T előállítása nem ad új receptort. Olyan módosítatlan T-sejtek vegyes populációját szaporítja fel, amelyek meglévő receptorai WT1-, PRAME- vagy survivinhez társuló fehérjetöredékekre reagálnak. Ezek eltérő módjai egy immunsejt-kezelés létrehozásának; az egyik megközelítés adott daganatban mutatott hatásosságára vonatkozó bizonyíték nem vihető át a másikkra.

Ez hihető stratégia, nem bizonyított klinikai mechanizmus. A vizsgálat nem mutatta ki, hogy a beadott sejtek beléptek egy adott daganatba, ott fennmaradtak vagy elpusztították azt. Elsődleges kérdései alapvetőbbek voltak: előállítható-e használható termék, beadható-e, melyik dózissal érdemes továbblépni, és milyen toxicitások jelennek meg?

A ReMIND három csoportot vont be a Children's National Hospitalban. Az **A kar** újonnan diagnosztizált **diffúz intrinsic pontine gliomában (DIPG)** szenvedő betegeket tartalmazott; ez agresszív daganat, amely az agytörzs részét képező hídban terjed, és sebészileg nehezen távolítható el. A **B kar** olyan, agytörzsön kívüli agy- és gerincvelő-daganatokat tartalmazott, amelyek kiújultak, ellenálltak a kezelésnek vagy rosszabbodtak. Egyik csoport sem kapott limfodepleciót, vagyis olyan rövid kemoterápiát, amely egy immunsejt-infúzió előtt átmenetileg csökkenti a szervezet egyes meglévő immunsejtjeinek számát. A **C kar** négybeteges kiterjesztés volt kiújult, nem agytörzsi daganatokban, és fludarabinnal, valamint ciklofoszfammal végzett infúzió előtti kemoterápiát adott hozzá.

Three arms, two disease settings, two starting points for survival

The groups provide different kinds of information.

ARM A | 11 infused

Newly diagnosed aggressive brainstem tumor (DIPG)

No pre-infusion
immune-cell-reducing chemo
Survival counted
from diagnosis

ARM B | 18 infused

Returned / resisted treatment /
worsened outside the brainstem

No pre-infusion
immune-cell-reducing chemo
Survival counted
from first infusion

ARM C | 4 infused

Returned outside
the brainstem

Immune-cell-reducing
chemo before first infusion
Survival counted
from first infusion

DO NOT COMPARE THE SURVIVAL ESTIMATES DIRECTLY

- arm A starts at diagnosis; arms B/C start at first infusion

Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

A ReMIND három kart használt eltérő betegségekkel és eltérő infúzió előtti kemoterápia-használattal. Az A kar túlélését a diagnózistól, a B és C karét az első TAA-T-infúziótól számították, ezért a becslések közvetlenül nem hasonlíthatók össze.

The Clean Paper CC BY 4.0

Ötvenegyen beleegyeztek; harminchárman kaptak infúziót

A betegek száma minden gyakorlati lépésnél szűkült.

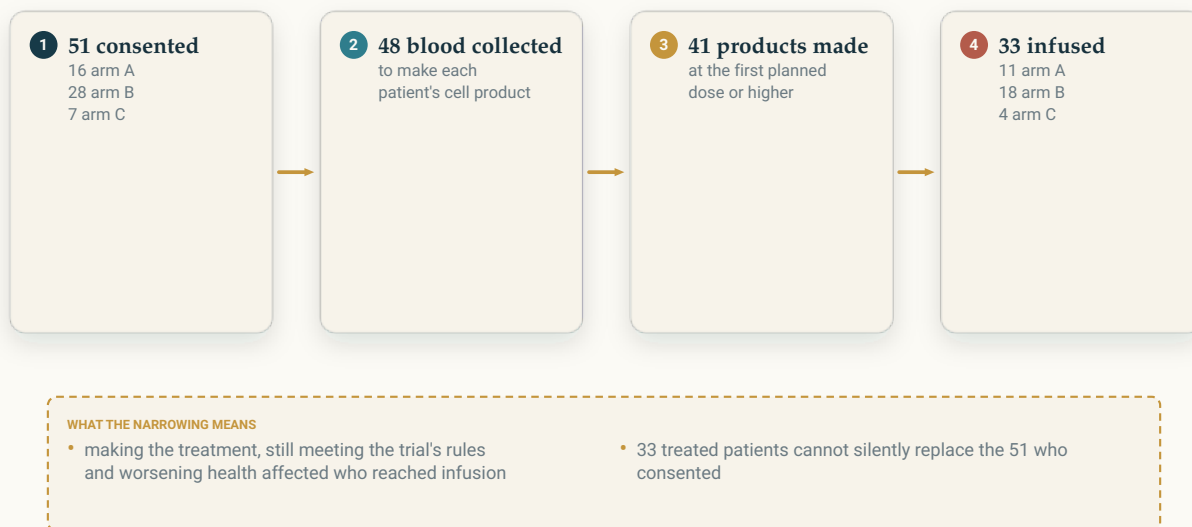
Ötvenegy beteg adott beleegyezést. Negyvennyolctól vettek vért. E 48 beteg közül negyvenegynél, vagyis 85,4%-nál sikerült a vizsgálat első tervezett dózisában vagy annál magasabb dózisban TAA-T-terméket előállítani. Harminchárman kaptak legalább egy infúziót: 11 az A karban, 18 a B karban és 4 a C karban.

Néhány beteg a kezelés előtt alkalmatlanná vált vagy meghalt. Hét olyan beteg, akitől vért vettek, nem jutott használható termékhez a vizsgálat első tervezett dózisszintjén: hatnál azért, mert a sejtek nem szaporodtak eléggé a laboratóriumban, egynél pedig azért, mert a termék nem felelt meg egy kötelező minőségellenőrzésen. Kilenc beteget, akinek az első sejthozama elégtelen volt, alacsonyabb dózissra kellett átállítani.

A folyamat a vizsgálat során javult. Nagyobb vérvételek és a sejtenyésztes módosítása után mind a 14 beteg, akitől e változtatásokat követően vettek vért, legalább egy kezelési dózist adott a vizsgálat első tervezett dózisán vagy afölött. Ez valódi bizonyíték a kezelés előállíthatóságáról. Nem betegkimeneteli eredmény.

The treated group was smaller than the consented group

Every step tests whether the treatment can be made and delivered.



Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

A vizsgálat 51 beleegyező beteggel indult, és 33 kapott infúziót. A hiányzó 18 is az evidencia része: a vérvétel, a kezelés előállítása, a vizsgálati feltételek további teljesítése és az egészségi állapot romlása mind befolyásolta, ki jutott el a kezelésig.

The Clean Paper CC BY 4.0

Statisztikai dózis-biztonsági modelljével a vizsgálat **80 millió sejtet választott dózisonként az estimated body surface area minden négyzetméterére (8×10^7 sejt/m²)**. A testfelszín klinikai becslés a teljes testméretre, amelyet magasságból és testsúlyból számítanak; nem azt jelenti, hogy az orvosok egy bőrfelületet, az agyat vagy a daganatot mérték meg. Onkológiai és gyermekgyógyászati vizsgálatok ezt használják arra, hogy különböző testméretű betegek között skálazzák a tervezett dózist — például egy 1,2 m² becsült testfelszínű beteg céladagja egy infúzióhoz 96 millió sejt lenne. A modell a 80 millió sejt/m² dózist a becsült maximálisan tolerálható dózishoz is nevezte: annak a legmagasabb dózishoz, amely várhatóan a vizsgálat elfogadhatatlan toxicitási küszöbe alatt marad. A megfogalmazás fontos: a ténylegesen kezelt betegek soha nem érték el megfigyelt toxicitási plafont. Ez modellalapú ajánlás volt egy 2. fázisú vizsgálatához, nem bizonyították arra, hogy a dózis általánosan biztonságos.

A legtöbb rögzített mellékhatás enyhe vagy közepes volt. Egy halálos esemény megfelelt a dóziskorlátozó toxicitás szabályának

Nemkívánatos esemény minden, a vizsgálat során rögzített egészségügyi probléma; nem automatikusan a kezelés okozza. Az 1. és 2. fokozat enyhe vagy közepes, a 3. súlyos, a 4. életveszélyes, az 5. pedig halált jelent. A ReMIND során a 332 rögzített nemkívánatos eseményből 293, vagyis 88% 1. vagy 2. fokozatú volt. Gyakori volt a fejfájás, fáradtság vagy levertség, hányinger és hányás. A 33 infúziót kapott betegből háromnál jelentkezett vagy rosszabbodott a kezelés után 3. vagy magasabb fokozatú esemény, amelyet legalább lehetséges kapcsolatba hoztak a TAA-T-terápiával. Két betegnél lehetséges kapcsolatba hozott súlyos eseményként ödéma – az agyban vagy a daganat körül kialakuló duzzanat – jelentkezett.

Egyikük **P27**, egy DIPG-s beteg volt. Tíz nappal az infúzió után P27-nél hydrocephalus, vagyis veszélyes folyadékfelfaporodás alakult ki az agyban, daganatduzzanattal és légzési nehézséggel együtt. A beteg nem javult azután sem, hogy az orvosok egy söntnek nevezett elvezető csövet helyeztek be, és megemelték a duzzanat csökkentésére adott szteroidkezelést. A halálos eseményt **5. fokozatú dóziskorlátozó toxicitásnak** minősítették: a protokoll szerint elég súlyos volt ahhoz, hogy a további dózisemelés ellen számítson.

A vizsgálat saját biztonsági nyilvántartása egyszerre őriz két oksági megítélést: az eseményt lehetséges kapcsolatba hozták a TAA-T-terápiával, és valószínűleg az alaphetegséggel is összefüggőnek tartották. A képalkotás összhangban volt a daganat progressziójával. A vizsgálat nem tud egyetlen okot kiválasztani, és egy róla szóló cikknek sem szabad ezt megtennie.

A haláleset miatt a bevonást szüneteltették. A protokollt úgy módosították, hogy hosszabb neurológiai stabilitási időszakot és a sugárkezelés, valamint az első infúzió között rövidebb időt követeljen meg. Ezután további öt A karos beteget kezeltek azonos vagy magasabb tervezett dózisokkal anélkül, hogy újabb, a dóziskorlátozó szabálynak megfelelő esemény történt volna.

A második súlyos esemény **P42**-nél történt, akinek a thalamusban, az agy mélyén levő diffúz középvnali gliomája rosszabbodott. Tizenhat nappal az infúzió után a mágneses rezonancia-vizsgálat (MRI) agyduzzanatot mutatott fejfájással és más neurológiai tünetekkel együtt. A tünetek bevacizumab, a daganathoz társuló duzzanatot csökkenteni képes gyógyszer adása után visszatértek korábbi szintjükre. Ez az esemény nem felelt meg a dóziskorlátozó szabálynak.

A C kar mind a négy betegénél átmeneti 3. fokozatú cytopenia – alacsony vérsejtszám – alakult ki, amely az infúzió előtti kemoterápiától várható volt; ezeket az eseményeket kizárták az összesített TAA-T-biztonsági elemzésből. A vizsgálatban egy résztvevő visszamenőleg megfelelt az enyhe citokinfelszabadulási szindróma kritériumainak, amely az immunsejtek aktiválódásakor kialakuló, egész testre kiterjedő gyulladásos reakció lehet.

A kalibrált következtetés az, hogy a TAA-T-kezelés általában tolerálható volt ebben a kis 1. fázisú kohorszban. A korlátozás nélküli **biztonságos** szó eltüntetné a vizsgálat kis méretét, a két súlyos duzzanatos eseményt és a halálos dóziskorlátozó toxicitást.

Mi történt a kohorszokban?

A két klinikai populációt külön kell tartani.

Az A karban, a DIPG-csoportban a medián progressziómentes túlélés — az az idő, amíg a daganat rosszabbodott vagy a beteg meghalt — **10,5 hónap volt a diagnózistól**. A medián teljes túlélés — ameddig a betegek életben maradtak — **13,7 hónap volt a diagnózistól**. Tíz betegnél volt olyan képalkotás, amelyet a protokoll előre meghatározott válaszsabályai szerint értékelni lehetett: hatnál stabil betegség volt, vagyis sem elég zsugorodás a válaszhoz, sem elég növekedés a progresszióhoz, négynél pedig progresszív betegség. **Egyetlen vizsgálat sem mutatott elég zsugorodást vagy eltűnést ahhoz, hogy elérje a vizsgálat előre meghatározott objektív válaszküszöbét.**

A B és C kar több kiújult, kezelésnek ellenálló vagy rosszabbodó, nem agytörzsi daganatot vont össze, mert a C kar önmagában túl kicsi volt érdemi összehasonlításhoz. Itt a túlélést az **első infúziótól**, nem a diagnózistól számították. A daganat rosszabbodásáig vagy haláláig eltelt medián idő **5,0 hónap**, a medián túlélési idő pedig **12,7 hónap** volt, mindkettő az infúziótól számítva. Ezek a becslések nem hasonlíthatók közvetlenül az A kar diagnózistól számított értékeihez.

A B és C kar tíz, mérhető betegséggel rendelkező betege közül — legalább egy olyan daganatterülettel, amelynek mérete megbízhatóan mérhető volt a felvételeken — ötnek stabil, ötnek progresszív betegsége volt. Az öt stabil betegségűnek minősített beteg egyike, P37, több mint 90%-os elváltozáscsökkenést mutatott, de állapota romlott, mielőtt egy második vizsgálat megerősíthette volna ezt. A részleges válaszhoz elegendő zsugorodás kellett az előre meghatározott protokollküszöb átlépéséhez, majd egy későbbi felvétellel való megerősítés, ezért a protokoll P37 eredményét nem minősítette részleges válasznak.

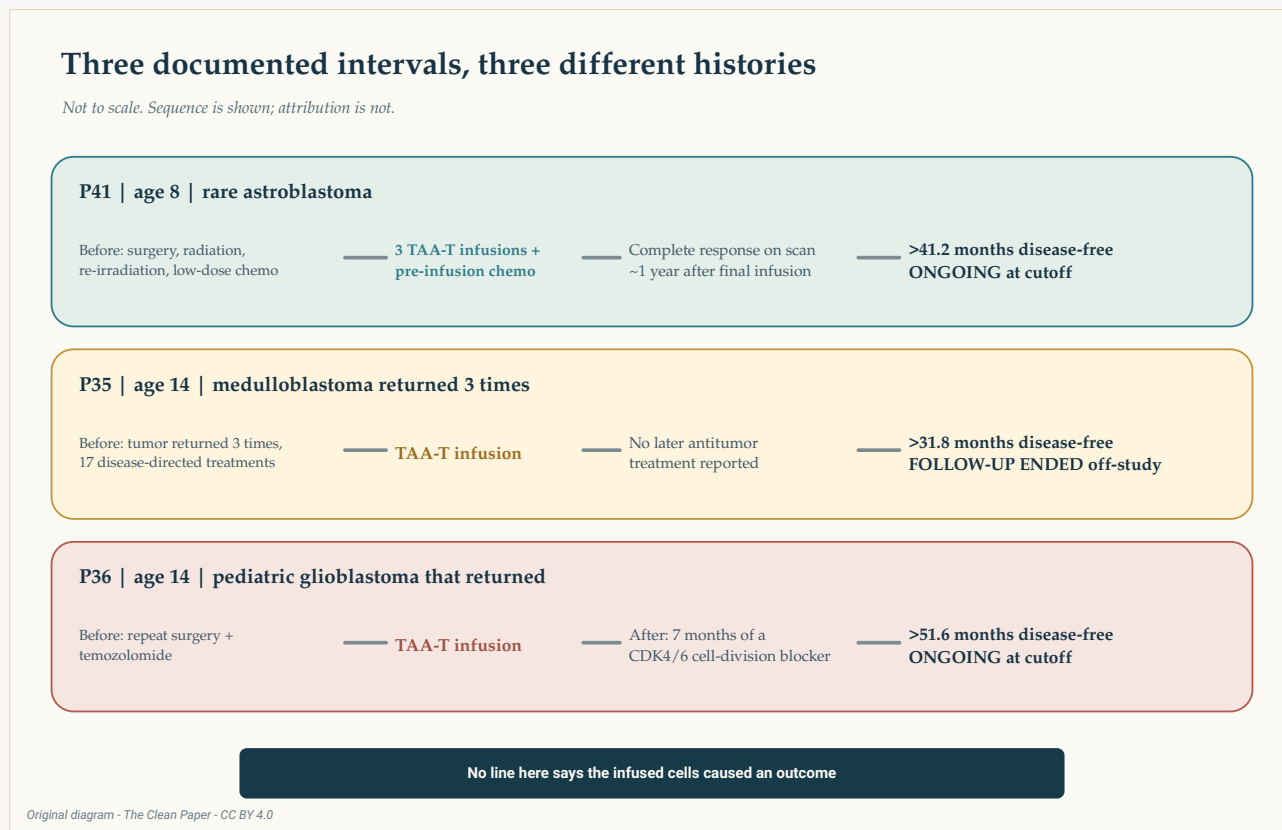
További öt beteg betegsége nem volt mérhető, de értékelhető volt: az orvosok a felvételeken megtudták ítélni a változást, de egyetlen daganatterület sem felelt meg a megbízható méretmérés feltételeinek. Legjobb válaszuk egy teljes válasz, három stabil betegség és egy progresszív betegség volt. A teljes válasz P41-é volt. A protokoll képalkotási szabályai szerint a „teljes válasz” azt jelentette, hogy a látható nem célelváltozás eltűnt; nem a gyógyulás bizonyítékát. Nem megbízható százalékos csökkenés volt egy mérhető célelváltozásban, ezért nem tartozik a tíz mérhető betegséggel rendelkező beteg számába.

Hogyan osztályozzák a radiológusok a választ?

Kezelés előtt a radiológusok olyan „célelváltozásokat” azonosítanak, amelyek elég nagyok és egyértelműek ahhoz, hogy ismételten megmérhetők legyenek. Más látható betegség „nem célelváltozásként” követhető anélkül, hogy megbízható százalékos változást rendelnének hozzá. A részleges válaszhoz elegendő zsugorodás kell a mért célelváltozásokban, és általában későbbi felvétel a megerősítéséhez. A teljes válasz az alkalmazandó képalkotási kritériumok szerint eltűnést jelent. Ezek a címkék adott időpontokban készült képeket írnak le; önmagukban nem bizonyítanak gyógyulást, és nem azonosítják, melyik kezelés okozta a változást.

Három élet, három különböző bizonyítéktörténet

A három hosszú időszakot akkor a legkönnyebb félreérteni, ha egyetlen mondatba sűrítjük őket. Kezelési előzményeik és mérési korlátaik nem voltak azonosak.



P41, P35 és P36 esetében is hosszú, dokumentált betegségmentes időszak következett az első infúzió után, de korábbi kezeléseik, későbbi kezeléseik, a kiindulási mérhetőség és az utánkövetés állapota eltért. Az idővonalak sorrendet mutatnak, nem okságot.

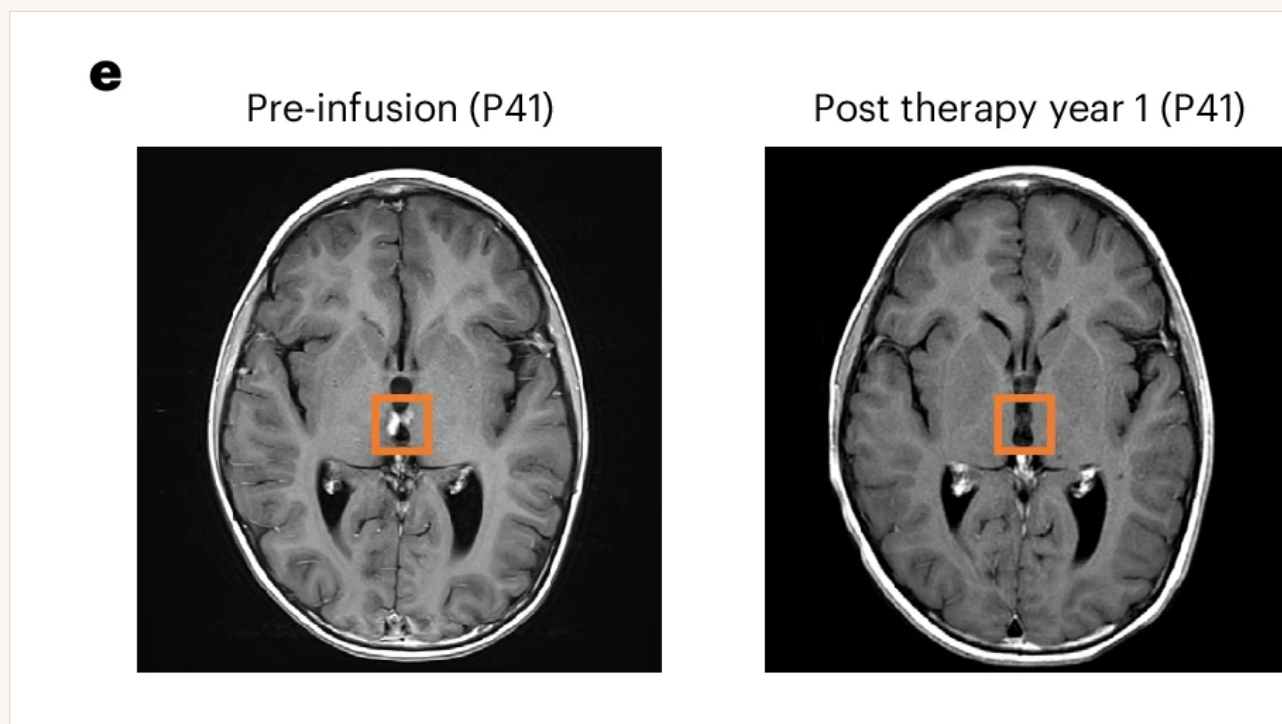
The Clean Paper CC BY 4.0

P41: teljes válasz nehezen értelmezhető kiindulással

P41 8 évesen került a vizsgálatba egy **kiújult, EWSR1-BEND2 génátrendeződést hordozó asztroblastómával**, egy ritka daganattulajdonsággal, amelyben két gén kapcsolódott össze. A harmadik agykamrát, az agy mélyén levő egyik folyadékkal telt üreget érintette. A gyermek műtéti eltávolításon és célzott sugárkezelésen esett át, majd körülbelül hét hónappal a TAA-T előtt második sugárkezelési sorozatot, és körülbelül két hónappal az infúzió előtt befejezett alacsony dózisú kemoterápiát kapott. P41 a C karba került, megkapta az infúzió előtti immunszökkentő kemoterápiát, majd három TAA-T-infúziót.

Miután szakértők újraértékeltek az agyi felvételeket, a kiindulási betegséget **nem mérhetőnek, de értékelhetőnek** minősítették: elég jól látható volt a megítéléshez, de megbízható méretmérésre nem alkalmas. Körülbelül egy évvel az utolsó infúzió után a nem célváltozás eltűnése alátámasztotta

a szerzők képalkotás alapján adott teljesválasz-minősítését. A forrásadatok az első infúziótól számítva több mint **41,2 hónapos betegségmentes időszakot** mutatnak, amely a 2026. január 1-jei adatlezáráskor még tartott.



Ezek a kontrasztanyag utáni T1-súlyozott MRI-képek P41 agyát mutatják infúzió előtt és egy évvel az utolsó infúzió után. A tanulmány szerzői által hozzáadott narancssárga négyzetek azt a régiót jelölik, ahol infúzió előtt kontrasztthlmozó elváltozás volt, az 1. évben pedig már nem; a szerzők ezt teljes válasznak minősítették. Az eltűnés valós és reményt keltő megfigyelés, de ez az egy eset nem mondja meg, mi okozta: P41 kiindulási betegsége értékelhető, de nem megbízhatóan mérhető volt; a gyermek a TAA-T előtt újra-besugárzást és kemoterápiát kapott; a válasz késleltetetten jelent meg; és a vizsgálatnak nem volt kontrollcsoportja.

Gomez et al. / Nature Medicine CC BY-NC-ND 4.0

Ez a vizsgálat legfeltűnőbb megfigyelése és egyben leginkább törékeny oksági története. A daganat természetes lefolyása hiányosan ismert. A kiinduláskor jelen levő életképes daganat mennyiségét nehéz volt megerősíteni. Újra-besugárzás és kemoterápia előzte meg a sejteket. A válasz késleltetett volt, és nem volt kontrollcsoport.

Az immunológiai bizonyíték nem zárja be ezt a rést. A vizsgálat **ELISpot assayt** használt, egy laboratóriumi tesztet, amely az egyes T-sejtek által kibocsátott jeleket érzékeli, amikor egy kiválasztott célpontra reagálnak. P41 előállított sejtjei a tanulmány eredeti elemzési szabályai szerint negatívak voltak. Pozitív eredmény csak egy kevésbé szigorú újraelemzésben jelent meg, majd később álpozitív eredmény miatti aggodalmak következtében eltávolították; a tesztlemez megrepedt, szivárgás lehetséges volt, és nem maradt termék az újbóli teszteléshez. A kutatók az infundált sejteket egyedi T-sejt-receptor-ujjlenyomatuk, úgynevezett **klonotípusuk** alapján sem tudták követni. Nem maradt termék annak megállapítására, mely ujjlenyomatok tartoztak az infúzióhoz, a későbbi, vérből származó vegyes immunsejtmintákat pedig csak tág elemzésben használták, nem közvetlen termék-vér egyeztetésben. A rendelkezésre álló minták ezért nem tudták közvetlenül igazolni az infúziós termék-

ből származó sejtek hosszú távú fennmaradását vagy felszaporodását.

Mit mutathatnak ezek az immunológiai tesztek?

Az ELISpot azt kérdezi, kibocsátanak-e a T-sejtek jelet, amikor laboratóriumban kiválasztott célponttal találkoznak. A receptor-ujjlenyomat követése azt kérdezi, hogy az infúziós termékben talált ugyanazon T-sejt-családok később kimutathatók és mérhetőek-e vérben vagy szövetben. Egy meggyőző eredmény támogatná a célpontfelismeréstől a fennmaradásig vezető láncot, de még az sem bizonyítaná, hogy a sejtek klinikai választ okoztak. Itt technikai problémák és hiányzó párosított minták miatt még ez a támogató lánc is hiányos maradt.

A vizsgálat tehát nem bizonyította, hogy P41 infundált sejtjei felismerték a kívánt célpontokat, a szervezetben maradtak vagy a teljes választ okozták.

P35: több mint 31,8 hónap, majd véget ért az utánkövetés

P35 14 évesen került be 4. fokozatú medulloblasztómával, egy magas grádusú agydaganattal, amelyet először 7 éves korában diagnosztizáltak. A bevonásig a betegség háromszor kiújult, és a beteg **17 betegségellenes kezelést** kapott.

A TAA-T után a tanulmány tartós képalkotási stabilitásról számol be további daganatellenes kezelés nélkül. A forrásadatok az első infúziótól számítva több mint **31,8 hónapos betegségmentes időszakot** dokumentálnak. Ekkor P35 kilépett a vizsgálatból. A vizsgálati statisztikában a megfigyelést **cenzorálták**: az utánkövetés itt leállt, anélkül, hogy feltételezték volna, mi történt utána. Nem hosszabítható meg a tanulmány végső adatlezárásáig.

Kiinduláskor a betegséget nem lehetett megbízhatóan megmérni vagy a felvételeken elég jól értékelni ahhoz, hogy választ osztályozzanak. A kiterjedt kezelési előzmény és a randomizált összehasonlító csoport hiánya lehetetlenné teszi, hogy az időszakot egyetlen beavatkozásnak tulajdonítsuk.

P36: előtte műtét és kemoterápia, utána célzott kezelés

P36 14 évesen került be kiújult gyermekkori glioblasztómával, amely standard kemoterápia és sugárkezelés, valamint egy vizsgálati **PARP-gátló** mellett progrediált; ez a gyógyszer egy olyan útvonal blokkolására szolgál, amelyet a daganatsejtek a sérült DNS javítására használhatnak. A daganat körülbelül három hónappal az első infúzió előtt progrediált; a TAA-T előtt ismételt műtét és temozolomid-kemoterápia következett.

Az aktív TAA-T-kezelés során nem adtak betegségellenes terápiát, az utolsó infúzió után azonban P36 hét hónapon át **CDK4/6-gátlót**, a sejtosztódás lassítására tervezett célzott gyógyszert kapott. A forrásadatok az első infúziótól számítva több mint **51,6 hónapos betegségmentes időszakot** dokumentálnak, amely a vizsgálat adatlezárásakor még tartott.

Ez a három közül a leghosszabb időszak. Ugyanakkor egy olyan kezelési sorozatba illeszkedik, amely

műtétet, kemoterápiát, TAA-T-t és későbbi célzott kezelést tartalmazott. A vizsgálat nem tudja különválasztani ezek hatását.

Miért nem válhat az „utána” szó „miatta”-vá?

Ezek az esetleírások éppen azért fontosak, mert a korlátaikat mellettük tartjuk.

A ReMIND nem volt randomizált, nem volt párhuzamos kontrollcsoportja, és nem volt elég nagy vagy arra tervezve, hogy megvizsgálja, működik-e a kezelés. A B és C kar eltérő diagnózisokat, betegségmennyiségeket, korábbi kezeléseket és várható betegségpályákat vont össze; összevonásuk leíró döntés volt, amelyet a kutatók az adatok megtekintése után hoztak. A C kar infúzió előtti immuncsökkentő kemoterápiát adott, a B kar nem. Néhány beteg TAA-T után további kezelést kapott. Azoknál, akik progresszió nélkül maradtak, kezdetben nagyon kevés látható daganat volt, ami önmagában is befolyásolhatja a kimenetelt.

A ClinicalTrials.gov és a tanulmány eltérően számolja a részvételt. A nyilvántartás jelenleg 33 embert sorol be bevontként, és fő biztonsági mérőszámát az első 42 napra összpontosítja. A tanulmány és a protokoll 51 beleegyezővel indul, 33 infúziót kapott beteget jelent, és fő kérdéseiként a biztonságot, a kezelés előállíthatóságát és beadhatóságát, valamint a továbblépéshez választandó dózist írja le. Ez a cikk a tanulmány és a protokoll definícióit használja a két számlálási rendszer összekeverése helyett.

E fenntartások egyike sem teszi jelentéktelenné a három időszakot. Azt határozzák meg, milyen jelentőséget hordozhat a bizonyíték.

Az eredmény **előzetes jel**: ok arra, hogy a stratégiát olyan vizsgálatban teszteljék, amelyet a haszon becslésére terveztek, tisztább biológiai mérésekkel és olyan összehasonlító csoporttal, amely képes elválasztani a kezelés hatását a szelekciótól, időzítéstől és más ellátástól. Nem bizonyíték arra, hogy három gyermeket T-sejtek gyógyítottak meg. Nem bizonyíték arra, hogy a sejtek átjutottak a vér-agy gáton — a keringő vért az agyszövettől elválasztó védőhatáron — és elpusztították a daganatokat. És nem olyan kezelés, amelyet a családok jelenleg kutatáson kívül kérhetnek.

Mi következik ezután?

A ReMIND gyakorlati kérdéséhez — előállítható és beadható-e a kezelés? — két szám kell. A vérvételen átesett 48 betegből 41 számára sikerült a vizsgálat első tervezett dózisában vagy annál magasabb dózisban TAA-T-terméket előállítani, míg az 51 beleegyezőből 33 kapott legalább egy infúziót. A kezelés előállításának folyamata a vizsgálat során javult is. A klinikai történetek indokolják a további munkát, de a következő vizsgálatnak más kérdést kell feltennie.

A kutatóknak meg kell állapítaniuk, hogy a sejtek megbízhatóan felismerik-e a kívánt célpontokat, hová jutnak el, mennyi ideig maradnak fenn, és javulnak-e a kimenetek más ellátáshoz képest. Ritka ártalmak jellemzéséhez nagyobb vizsgálatok is kellenek. Egy jövőbeli, haszon tesztelésére tervezett vizsgálatnak meg kell őriznie azokat a különbségeket, amelyeket ez az 1. fázisú tanulmány

nem tudott feloldani: daganattípus, betegségmennyiség, infúzió előtti kemoterápia, korábbi kezelés és később adott kezelés.

A gyermekkori agydaganattal szembesülő családok számára a bizonytalanság nem ugyanaz, mint az üresség. Három hosszú időszak érdekes lehet a figyelemre anélkül, hogy ígéretté alakítanánk őket. A remény legtisztességesebb változata az, amely igazat mond arról, mennyi minden maradt ismeretlen.

Szerkesztői megjegyzés: amit a számok nem tudnak magukra venni

Természetes azt kívánni, hogy ez a történet minden gyermek gyógyulásával érjen véget. Nem így történt. A ReMIND olyan betegségekben zajlott, amelyeknél a családok rettenetes döntésekkel szembesülhetnek, a klinikusoknak pedig úgy kell cselekedniük, hogy nem tudják, egy kísérleti kezelés segít, nem hat vagy ártani fog.

A vizsgálat hosszú betegségmentes időszakokat dokumentált. Súlyos nemkívánatos eseményeket és P27 halálát is dokumentálta. A kutatók a halálos eseményt lehetséges kapcsolatba hozták a TAA-T-vel, és valószínűleg az alapbetegséghez kötötték; a képalkotás összhangban volt progresszióval. Ezt a bizonytalanságot utólag nem lehet feloldani, és nem szabad hibáztatássá alakítani.

A P27 kód egy gyermek magánéletét védi. Nem szabad elvonttá tennie a gyermeket. Minden betegszám mögött egy fiatal ember, nyomás alatt döntő család és olyan klinikai csapat állt, amelynek ellátási felelőssége volt olyan körülmények között, ahol egyetlen lehetőség sem járt bizonyossággal. A részvétel egyiküket sem kötelezte reményteljes vagy „hősies” kimenetel létrehozására, és egy halál nem válik elfogadható árrá pusztán azért, mert későbbi kutatás tanulhat belőle.

Az orvosi haladás nem csak gyógyító kezelésekből áll. Egy 1. fázisú vizsgálat azt is megmutathatja, mi állítható elő és adható be, azonosíthat egy tovább tesztelendő dózist, megmutathatja, mely ártalmak igényelnek figyelmet, és jelezheti, hogyan kell változnia a protokollnak. Ez a tudás nem váltja meg a szenvedést. Kötelezettséget teremt arra, hogy őszintén jelentsük, a későbbi vizsgálatok biztonságosabbá tételére használjuk, és emlékezzünk azokra az emberekre, akik lehetővé tették.

Röviden

A ReMIND korai, 1. fázisú vizsgálat volt olyan T-sejtekkel, amelyeket minden résztvevő saját véréből növesztettek, majd laboratóriumban felszaporítottak úgy, hogy három, ráksejtekben jelen levő fehérjére reagáljanak. Az 51 beleegyező, magas kockázatú agy- vagy gerincvelő-daganattal élő gyermek és fiatal felnőtt közül 48-tól vettek vért, 41-nél sikerült terméket előállítani az első tervezett dózisban vagy afölött, és 33 kapott legalább egy infúziót. A legtöbb rögzített egészségügyi probléma enyhe vagy közepes volt, de három infúziót kapott betegnél súlyos vagy rosszabb esemény történt, amelyet legalább lehetséges kapcsolatba hoztak a kezeléssel; két esetben súlyos, feltehetően összefüggő agy- vagy daganatduzzanat történt, köztük egy halál, amely megfelelt a vizsgálat dóziskorlátozó szabályának. Az agresszív agytörzsi daganatok csoportjában egyetlen képalkotás sem mutatott elég zsugorodást vagy eltűnést a vizsgálat előre meghatározott válaszküszöbéhez. A nem agytörzsi cso-

portokban három fiatal betegnek az első infúziótól számított több mint 31,8, 41,2 és 51,6 hónapos betegségmentes időszaka volt, köztük egy, a képalkotási kritériumok szerinti teljes válasz. Egy beteg utánkövetése akkor ért véget, amikor kilépett a vizsgálatból; a másik két időszak az adatlezáráskor még tartott. A vizsgálatnak nem volt kontrollcsoportja, nem a haszon bizonyítására tervezték, és nem mutathatja meg, hogy a kísérleti T-sejt-terápia okozta ezeket a kimeneteleket.

Tárgyilagos mérleg

Mit mutat a tanulmány: Három daganathoz társuló fehérjére irányuló, személyre szabott T-sejt-terméket a vérvételen átesett 48 betegből 41 számára sikerült a vizsgálat első tervezett dózisában vagy afölött előállítani; az 51 beleegyezőből 33 kapott legalább egy infúziót. Egy statisztikai modell kiválasztott egy későbbi tesztelésre szánt dózist. A vizsgálat dokumentálta a fellépő egészségügyi problémákat, és három hosszú betegségmentes időszakot rögzített az infúzió után.

Mi ígéretes, de nem bizonyított: Hogy a kísérleti T-sejtek hozzájárultak a betegség kontrolljához egyes betegeknek, különösen azoknak, akiknél kezdetben nagyon kevés látható daganat volt, és hogy kontrollált tesztelés után klinikailag hasznosak lehetnek.

Mit nem mutat: Hogy a kezelés három gyermeket meggyógyított; hogy a teljes választ vagy a hosszú időszakokat ez okozta; hogy P41 infundált sejteiről kimutatták, hogy felismerik a kívánt célpontokat vagy a szervezetben maradnak; hogy a megközelítés működik ebben az agresszív agytörzsi daganatban; vagy hogy a kezelés hozzáférhető vagy általánosan biztonságos.

Fő korlátok: Ez korai biztonsági és dóziszvizsgálat volt, amelyben mindenki tudta, milyen kezelést kapnak, és senkit sem osztottak random módon összehasonlító csoportba; 33, eltérő diagnózisú beteg kapott infúziót; a korai haszonjelek nem voltak a fő kérdés; a túlélést csoportonként eltérő kezdőponttól számították; a C karban csak négy infúziót kapott beteg volt, és infúzió előtti immunszuppresszív kemoterápiát használt; néhány beteg más terápiákat is kapott; a három kivételes eset egyike sem olyan daganatterülettel indult, amelyet megbízhatóan lehetett volna mérni a felvételeken — P41-nél továbbra is látható volt az orvosok által követhető betegség, míg P35 és P36 betegsége nem volt elég jól értékelhető válasz osztályozásához; a laboratóriumi bizonyíték nem tudta közvetlenül összekapcsolni az infundált sejteket a későbbi kimenetekkel; és egy halálos esemény megfelelt a vizsgálat súlyosabb toxicitási szabályának.

Mennyi bizalma legyen egy általános olvasónak? Nagy bizalom indokolt a kezelés előállítására és beadására, valamint az ebben a csoportban rögzített egészségügyi problémákra vonatkozó szűk eredményekben. Nagy bizalom indokolt abban is, hogy a három dokumentált időszak az infúzió után következett be. Alacsony bizalom indokolt abban, hogy a kísérleti T-sejt-terápia okozta ezeket a kimeneteleket, mert ezt a vizsgálatot nem ennek a kérdésnek a megválaszolására tervezték.

Források

Gomez et al., Multi-antigen-targeting T cells in pediatric central nervous system tumors: a phase 1 trial, Nature Medicine 32, 2481-2493 (2026)

<https://doi.org/10.1038/s41591-026-04449-9>

Author Correction, Nature Medicine (22 July 2026), DOI 10.1038/s41591-026-04593-2

<https://www.nature.com/articles/s41591-026-04593-2>

ClinicalTrials.gov, NCT03652545

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03652545>