



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

Tri mlada pacijenta bila su živa bez bolesti godinama nakon eksperimentalnih T-ćelija. Ispitivanje faze 1 ne može pokazati šta je uzrokovalo te ishode

U ispitivanju ReMIND 33 djece i mladih odraslih s visokorizičnim tumorima mozga primilo je laboratorijski uzgojene T-ćelije napravljene iz krvi svakog pacijenta. Ćelije su umnožene kako bi reagirale na tri proteina koja mogu biti prisutna u ćelijama raka. Tri pacijenta imala su razdoblja bez bolesti duža od 31,8, 41,2 i 51,6 mjeseci od prve infuzije, uključujući jedan potpuni odgovor prema kriterijima snimanja. U grupi s agresivnim tumorom moždanog stabla nijedan snimak nije pokazao dovoljno smanjenje ili nestanak tumora da bi dosegao unaprijed definirani prag odgovora u ispitivanju. Isto rano ispitivanje sigurnosti i doze zabilježilo je jednu smrt dovoljno ozbiljnu da se prema njegovim pravilima računa protiv povećanja doze. Bez grupe za poređenje studija ne može pokazati jesu li T-ćelije uzrokovale ta tri ishoda.

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

Nature Medicine objavio je 22. jula 2026. Ispravku autora radi pojašnjenja formulacije u izjavi o sukobu interesa. Ovdje se koristi ispravljena verzija članka; klinički podaci i zaključci nisu promijenjeni.

Author Correction →

Tri mlada pacijenta godinama su bila živa bez bolesti nakon eksperimentalnih T-ćelija. Ispitivanje faze 1 ne može pokazati što je uzrokovalo te ishode

Više od 31,8 mjeseci. Više od 41,2 mjeseca. Više od 51,6 mjeseci.

To su tri perioda bez bolesti dokumentirana od prve infuzije eksperimentalnog liječenja T-ćelijama. Prvo je pripadalo 14-godišnjaku čiji se meduloblastom više puta vratio; praćenje je završilo kada je pacijent napustio studiju. Drugo je pripadalo 8-godišnjaku s rijetkim astroblastomom i još je trajalo na datum presjeka podataka u radu. Treće je pripadalo 14-godišnjaku čiji se glioblastom vratio i također je još trajalo.

Brojanje mjeseci može zvučati klinički i udaljeno. Ovdje je to jedini pošten način da ljudsku činjenicu zadržimo pred očima. Rad nam ne govori kako su se te godine osjećale. Govori nam da su tri mlada pacijenta s visokorizičnim tumorima mozga nakon primanja tih ćelija bila živa bez dokumentirane bolesti tokom perioda koja se mjere godinama.

Ne govori nam da su **ćelije uzrokovale te ishode**.

Ta je razlika okosnica ove priče. ReMIND je bio otvoreno ispitivanje, što znači da su porodice i kliničari znali koje je liječenje dano. Bio je i nerandomiziran: nije postojala dodijeljena uporedna grupa. I bio je faze 1, rano ispitivanje prvenstveno osmišljeno da provjeri mogu li se T-ćelije usmjerene na više meta proizvesti, primijeniti i proučavati pri podnošljivoj dozi — a ne poboljšavaju li preživljenje. Zabilježio je tri izuzetne kliničke historije. Zabilježio je i da u grupi s agresivnim tumorom moždanog debbla nijedna snimka nije pokazala dovoljno smanjenje ili nestanak tumora da bi zadovoljila unaprijed definiran prag odgovora, dva ozbiljna događaja s oticanjem tumora koji su mogli biti povezani s liječenjem te jedan smrtni događaj dovoljno ozbiljan da se prema pravilima ispitivanja računa protiv povećanja doze.

Godine su stvarne. Uzročna atribucija je nesigurna. Obje istine pripadaju glavnoj priči.

Liječenje napravljeno iz vlastite krvi svakog pacijenta

Liječenje se zove **TAA-T terapija**, skraćeno od T-ćelija specifičnih za antigene povezane s tumorom. T-ćelije su imunološke ćelije koje mogu prepoznati određene molekularne fragmente. Istraživači su svakom učesniku uzeli krv, zatim u laboratoriju uzgajali njegove vlastite T-ćelije izlažući ih fragmentima triju proteina povezanih s tumorom: **WT1** (Wilms tumor 1), **PRAME** (preferentially expressed antigen in melanoma) i **survivin**, protein uključen u preživljavanje i diobu ćelija. Ti proteini mogu biti prisutni u dječjim tumorima mozga i služiti kao putokazi imunološkim ćelijama, ali nisu jedinstveni za rak.

To nisu bile **CAR-T ćelije**, odnosno T-ćelije genetski izmijenjene tako da nose laboratorijski dizajniran receptor — novi senzor za odabranu metu. ReMIND je koristio drukčiji pristup: odabrao je i umnožio prirodno postojeće T-ćelije koje su reagirale na tri ciljana proteinska fragmenta, bez njihova genetskog inženjeringa. Ćelije su testirane, zamrznute i poslije primijenjene u venu. Usmjeravanjem na tri mete umjesto jedne istraživači su se nadali smanjiti mogućnost da tumor sastavljen od različitih vrsta ćelija izbjegne liječenje zato što samo neke ćelije nose pojedinu metu.

Po čemu se ovo razlikuje od CAR-T terapije?

Pri proizvodnji CAR-T ćelija T-ćelijama se dodaje novi, umjetni receptor kako bi mogle direktno prepoznati odabrani biljeg. Proizvodnja TAA-T ne dodaje receptor. Uzgaja mješovitu populaciju neizmijenjenih T-ćelija čiji postojeći receptori reagiraju na proteinske fragmente povezane s WT1, PRAME ili survivinom. To su različiti načini izrade ćelijske imunoterapije; dokaz da jedan pristup djeluje kod određenog raka ne može se prenijeti na drugi.

To je uvjerljiva strategija, a ne dokazani klinički mehanizam. Ispitivanje nije pokazalo da su infundirane ćelije ušle u određeni tumor, ondje opstale ili ga ubile. Primarna pitanja bila su osnovnija: može li se proizvesti upotrebljiv pripravak, može li se primijeniti, koju dozu treba dalje ispitivati i koje su se toksičnosti pojavile?

ReMIND je u Children's National Hospital uključio tri grupe. **Grana A** uključivala je novodijagnosticirani **difuzni intrinzični pontinski gliom (DIPG)**, agresivan tumor koji raste kroz pons, dio moždanog debla, i teško ga je hirurški ukloniti. **Grana B** uključivala je tumore mozga i leđne moždine izvan moždanog debla koji su se vratili, bili otporni na liječenje ili napredovali. Nijedna od tih dviju grupa nije primala limfodepleciju, kratki tok hemoterapije koji privremeno smanjuje dio postojećih imunoloških ćelija u tijelu prije infuzije imunoloških ćelija. **Grana C** bila je proširenje s četiri pacijenta s povratnim tumorima izvan moždanog debla i dodala je tu hemoterapiju prije infuzije, uz fludarabin i ciklofosamid.

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

ReMIND je imao tri grane s različitim bolestima i različitom primjenom hemoterapije prije infuzije. U grani A preživljenje se mjerilo od dijagnoze; u granama B i C od prve infuzije TAA-T, pa se procjene ne mogu direktno upoređivati.

The Clean Paper CC BY 4.0

Pedeset i jedan pacijent dao je pristanak; trideset i tri primila su infuziju

Broj pacijenata smanjivao se na svakom praktičnom koraku.

Pedeset i jedan pacijent dao je pristanak. Četrdeset i osam pacijenata dalo je krv. Četrdeset i jedan od tih 48 pacijenata, odnosno 85,4%, dobio je TAA-T pripravak proizveden na prvoj planiranoj razini doze ili višoj. Trideset i tri pacijenta primila su barem jednu infuziju: 11 u grani A, 18 u grani B i 4 u grani C.

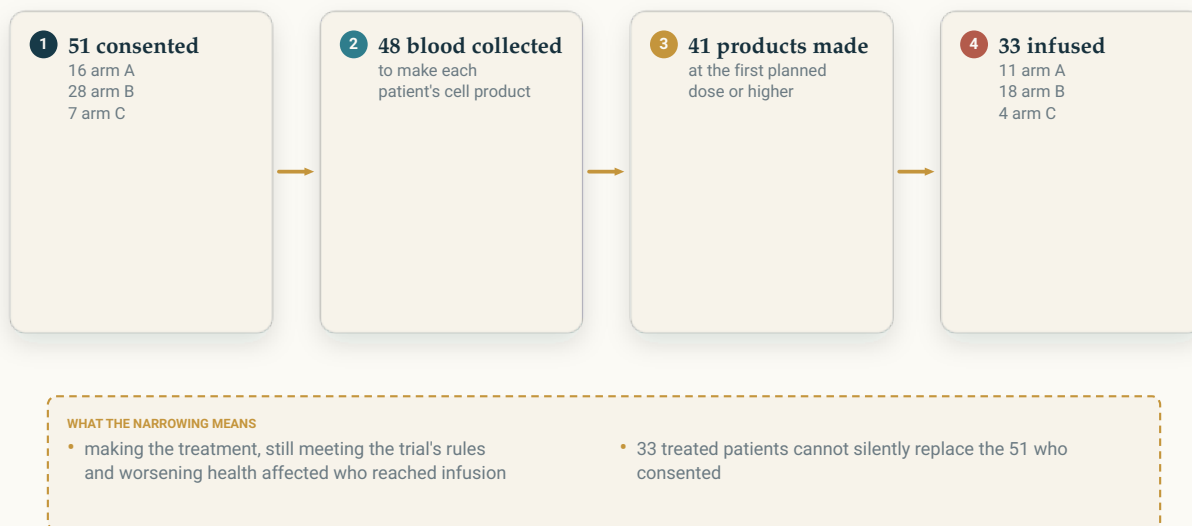
Neki su pacijenti prije liječenja prestali zadovoljavati uslove ili su umrli. Sedam pacijenata kojima je krv bila uzeta nije dobilo upotrebljiv pripravak na prvoj planiranoj razini doze: u šest slučajeva ćelije se u laboratoriju nisu dovoljno umnožile, a u jednom pripravak nije prošao obaveznu provjeru kvalitete. Devet pacijenata kod kojih je prvi prinos bio nedostatan moralo je biti prebačeno na nižu dozu.

Proces se tokom studije poboljšao. Nakon većih uzoraka krvi i promjena u načinu uzgoja ćelija, svih 14 pacijenata kojima je krv uzeta nakon tih promjena proizvelo je barem jednu dozu liječenja na prvoj planiranoj razini ili višoj. To je stvaran dokaz o sposobnosti proizvodnje liječenja. Nije rezultat

o ishodima pacijenata.

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

Ispitivanje je počelo s 51 pacijentom koji je dao pristanak, a infuziju je primilo 33. Nedostajućih 18 dio su dokaza: uzimanje krvi, proizvodnja liječenja, nastavak ispunjavanja pravila studije i pogoršanje zdravlja zajedno su određivali ko je stigao do liječenja.

The Clean Paper CC BY 4.0

Koristeći statistički model sigurnosti doze, studija je odabrala cilj od **80 miliona ćelija po dozi za svaki četvorni metar procijenjene površine tijela (8×10^7 ćelija/m²)**. Površina tijela klinička je procjena ukupne veličine tijela izračunata iz visine i težine; ne znači da su ljekari mjerili komad kože, mozak ili tumor. U onkologiji i pedijatrijskim ispitivanjima koristi se za prilagodbu planirane doze pacijentima različite veličine — primjerice, pacijent s procijenjenom površinom tijela od 1,2 m² imao bi ciljnu dozu od 96 miliona ćelija za jednu infuziju. Model je dozu od 80 miliona ćelija po m² također označio kao procijenjenu maksimalno podnošljivu dozu — najvišu dozu za koju se očekuje da ostane ispod praga neprihvatljive toksičnosti u ispitivanju. Formulacija je važna: stvarno liječeni pacijenti nikada nisu dosegli opaženu granicu toksičnosti. To je bila preporuka modela za ispitivanje faze 2, a ne dokaz da je doza općenito sigurna.

Većina zabilježenih nuspojava bila je blaga ili umjerena. Jedan smrtni događaj zadovoljio je pravilo toksičnosti koja ograničava dozu

Neželjeni događaj svaki je zdravstveni problem zabilježen tokom studije; liječenje ga nije automatski uzrokovalo. Stepeni 1 i 2 znače blago ili umjereno, stepen 3 teško, stepen 4 životno ugrožavajuće, a stepen 5 smrt. U ReMIND-u je 293 od 332 zabilježena neželjena događaja, odnosno 88%, bilo stepena 1 ili 2. Česti događaji uključivali su glavobolju, umor ili letargiju, mučninu i povraćanje. Tri od 33 pacijenta koja su primila infuziju imala su događaje stepena 3 ili višeg koji su se pojavili ili pogoršali nakon liječenja i smatrani su barem moguće povezanim s TAA-T terapijom. Dva pacijenta imala su moguće povezana ozbiljna događanja koja su uključivala edem — oticanje u mozgu ili oko mozga odnosno tumora.

Jedan od njih bio je **P27**, pacijent s DIPG-om. Deset dana nakon infuzije P27 razvio je hidrocefalus, opasno nakupljanje tekućine u mozgu, zajedno s oticanjem tumora i respiratornim distresom. Stanje se nije poboljšalo nakon što su ljekari postavili drenažnu cjevčicu, šant, i povećali terapiju steroidima radi smanjenja oticanja. Smrtni događaj klasificiran je kao **toksičnost stepena 5 koja ograničava dozu**: prema protokolu bio je dovoljno ozbiljan da se računa protiv daljeg povećanja doze.

Vlastiti sigurnosni zapis ispitivanja istovremeno čuva dvije procjene uzročnosti: događaj se smatrao moguće povezanim s TAA-T terapijom i vjerovatno povezanim s osnovnom bolešću. Snimke su bile u skladu s napredovanjem tumora. Studija ne može odabrati jedan jedini uzrok, pa to ne bi trebao činiti ni članak o njoj.

Smrt je dovela do privremene obustave uključivanja pacijenata. Protokol je izmijenjen tako da zahtijeva duže period neurološke stabilnosti i kraći razmak između zračenja i prve infuzije. Nakon toga još je pet pacijenata iz grane A liječeno istim ili višim planiranim dozama, bez novog događaja koji bi zadovoljio pravilo toksičnosti koja ograničava dozu.

Drugi ozbiljni događaj zbio se kod **P42**, koji je imao progresivni difuzni srednjelinijski gliom u talamusu, dubokom dijelu mozga. Šesnaest dana nakon infuzije magnetska rezonancija (MRI) pokazala je oticanje mozga praćeno glavoboljom i drugim neurološkim simptomima. Simptomi su se vratili na prethodnu razinu nakon bevacizumaba, lijeka koji može smanjiti oticanje povezano s tumorom. Taj događaj nije zadovoljio pravilo ograničenja doze.

Sva četiri pacijenta u grani C razvila su privremene citopenije stepena 3 — nizak broj krvnih ćelija — koje su bile očekivane zbog hemoterapije prije infuzije; ti su događaji isključeni iz objedinjene sigurnosne analize TAA-T. Za jednog učesnika u cijeloj studiji naknadno je utvrđeno da je zadovoljavao kriterije za blagi sindrom otpuštanja citokina, sistemsku upalnu reakciju koja se može pojaviti kada se aktiviraju imunološke ćelije.

Odmjeren zaključak jest da je TAA-T liječenje u ovoj maloj kohorti faze 1 općenito bilo podnošljivo. Neograničena riječ **sigurno** izbrisala bi malu veličinu studije, dva ozbiljna događaja s oticanjem i smrtnu toksičnost koja je ograničila dozu.

Šta se događalo u grupama

Dvije kliničke populacije treba držati odvojeno.

U grani A, grupi s DIPG-om, medijan preživljenja bez progresije — vrijeme do pogoršanja tumora ili smrti pacijenta — iznosio je **10,5 mjeseci od dijagnoze**. Medijan ukupnog preživljenja — vrijeme tokom kojeg su pacijenti ostali živi — iznosio je **13,7 mjeseci od dijagnoze**. Deset pacijenata imalo je snimke koje su se mogle ocijeniti prema unaprijed definiranim pravilima odgovora u protokolu: šest ih je imalo stabilnu bolest, što znači da nije bilo ni dovoljnog smanjenja da se računa kao odgovor ni dovoljnog rasta da se računa kao progresija, a četiri progresivnu bolest. **Nijedna snimka nije pokazala dovoljno smanjenje ili nestanak da bi zadovoljila unaprijed definirani prag ispitivanja za objektivni odgovor.**

Grane B i C objedinjavale su nekoliko tumora izvan moždanog debla koji su se vratili, bili otporni na liječenje ili napredovali, jer je grana C bila premala za smisleno zasebno upoređivanje. Ovdje se preživljenje se računa od **prve infuzije**, a ne od dijagnoze. Medijan vremena do pogoršanja tumora ili smrti bio je **5,0 mjeseci**, a medijan vremena preživljenja **12,7 mjeseci**, oba mjerena od infuzije. Te se procjene ne mogu direktno uporediti s brojkama iz grane A koje počinju od dijagnoze.

Među deset pacijenata u granama B i C s mjerljivom bolešću — barem jednim područjem tumora čija se veličina mogla pouzdano izmjeriti na snimkama — pet ih je imalo stabilnu, a pet progresivnu bolest. Jedan od pet pacijenata klasificiranih kao stabilna bolest, P37, imao je smanjenje lezije veće od 90%, ali mu se stanje pogoršalo prije nego što je druga snimka mogla potvrditi rezultat. Djelomičan odgovor zahtijevao je dovoljno smanjenje da prijeđe unaprijed definirani prag protokola i kasniju snimku koja ga potvrđuje, pa protokol P37-ov rezultat nije klasificirao kao djelomičan odgovor.

Još pet pacijenata imalo je bolest koja nije bila mjerljiva, ali je ipak bila procjenjiva: ljekari su mogli procijeniti promjenu na snimkama, ali nijedno područje tumora nije zadovoljavalo uslove za pouzdano mjerenje veličine. Njihovi najbolji odgovori bili su jedan potpuni odgovor, tri stabilne bolesti i jedna progresivna bolest. Potpuni odgovor pripadao je P41. Prema pravilima protokola za snimke, „potpuni odgovor” značio je da je vidljiva neciljna bolest nestala; nije značio dokaz izlječenja. To nije bio pouzdano izmjeren procentni pad mjerljive ciljne lezije i ne pripada među deset pacijenata s mjerljivom bolešću.

Kako radiolozi klasificiraju odgovor?

Prije liječenja radiolozi određuju „ciljne” lezije koje su dovoljno velike i jasne da se mogu opetovano mjeriti. Druga vidljiva bolest može se pratiti kao „neciljna” bez dodjeljivanja pouzdane procentne promjene. Djelomičan odgovor zahtijeva dovoljno smanjenje izmjerenih ciljnih lezija i obično kasniju snimku koja to potvrđuje. Potpuni odgovor zahtijeva nestanak prema primjenjivim kriterijima snimanja. Te oznake opisuju slike u određenim trenucima; same po sebi ne dokazuju izlječenje niti utvrđuju koje je liječenje uzrokovalo promjenu.

Tri života, tri različite priče o dokazima

Tri duga perioda najlakše je pogrešno protumačiti kada ih se sažme u jednu rečenicu. Historije liječenja i ograničenja mjerenja nisu bili jednaki.

Three documented intervals, three different histories

Not to scale. Sequence is shown; attribution is not.

P41 | age 8 | rare astroblastoma

Before: surgery, radiation, re-irradiation, low-dose chemo

3 TAA-T infusions + pre-infusion chemo

Complete response on scan ~1 year after final infusion

>41.2 months disease-free ONGOING at cutoff

P35 | age 14 | medulloblastoma returned 3 times

Before: tumor returned 3 times, 17 disease-directed treatments

TAA-T infusion

No later antitumor treatment reported

>31.8 months disease-free FOLLOW-UP ENDED off-study

P36 | age 14 | pediatric glioblastoma that returned

Before: repeat surgery + temozolomide

TAA-T infusion

After: 7 months of a CDK4/6 cell-division blocker

>51.6 months disease-free ONGOING at cutoff

No line here says the infused cells caused an outcome

Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

P41, P35 i P36 imali su dugo dokumentirano period bez bolesti nakon prve infuzije, ali razlikovali su se prema prethodnim i kasnijim terapijama, mjerljivosti bolesti na početku i statusu praćenja. Vremenske crte pokazuju slijed, a ne uzročnost.

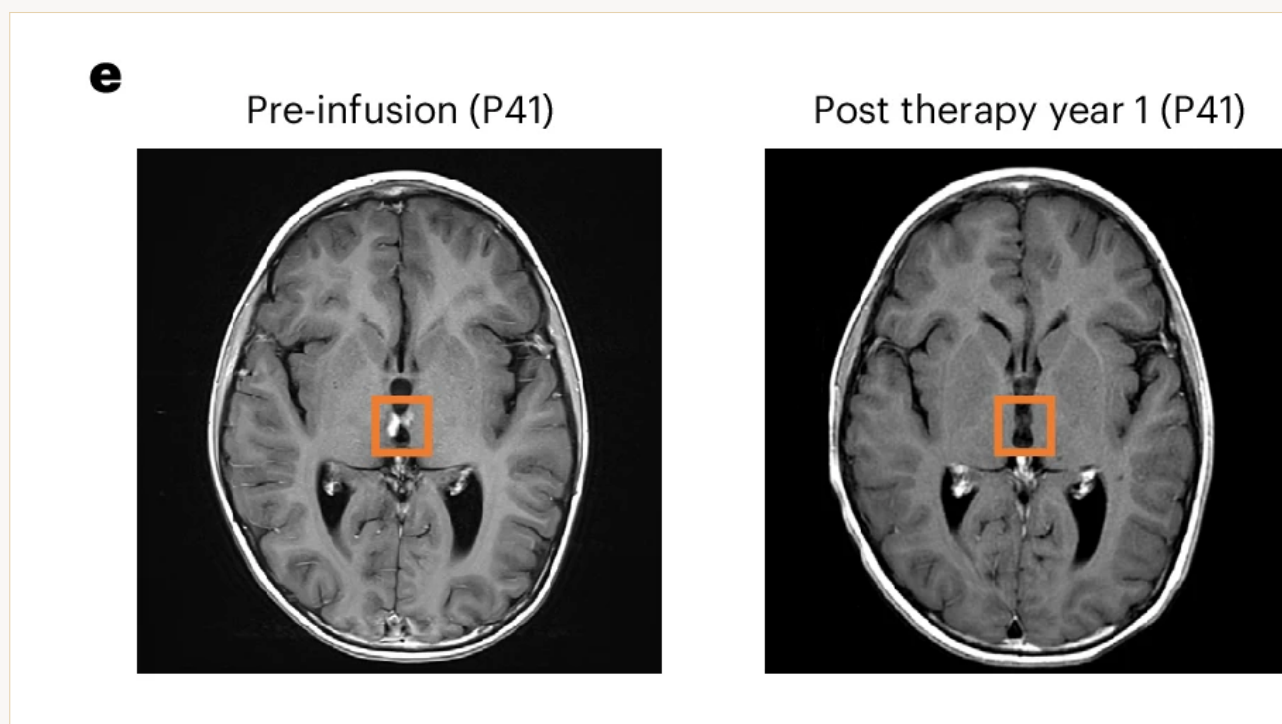
The Clean Paper CC BY 4.0

P41: potpuni odgovor uz teško procjenjivu početnu sliku

P41 je ušao u ispitivanje u dobi od 8 godina s **astroblastomom koji se vratio i nosio preraspodjelu gena EWSR1-BEND2**, rijetkim obilježjem tumora pri kojem su se dva gena spojila. Tumor je zahvaćao treću moždanu komoru, jedan od prostora ispunjenih tekućinom duboko u mozgu. Dijete je prošlo hirurško uklanjanje i ciljano zračenje, zatim drugi tok zračenja oko sedam mjeseci prije TAA-T-a te hemoterapiju niskom dozom završenu oko dva mjeseca prije infuzije. P41 je ušao u granu C, primio hemoterapiju za smanjenje imunoloških ćelija prije infuzije, a zatim tri TAA-T infuzije.

Nakon što su stručnjaci ponovno očitali snimke mozga, početna bolest klasificirana je kao **nemjerljiva, ali procjenjiva**: dovoljno vidljiva za prosudbu, ali neprikladna za pouzdano mjerenje veličine. Oko godinu dana nakon posljednje infuzije nestanak neciljne lezije podržalo je autorsku klasifikaciju potpunog odgovora na snimkama. Izvorni podaci pokazuju period bez bolesti duže od

41,2 mjeseca od prve infuzije, koje je još trajalo na datum presjeka 1. januara 2026.



Ove T1 MRI snimke nakon kontrasta prikazuju P41 prije infuzije i godinu dana nakon posljednje infuzije. Narančasti kvadrati, koje su dodali autori studije, označavaju područje u kojem je prije infuzije bila prisutna lezija koja se pojačavala kontrastom, a nakon 1 godine više nije bila vidljiva; autori su to klasificirali kao potpuni odgovor. Nestanak je stvarno i ohrabrujuće opažanje, ali jedan slučaj ne može nam reći što ga je uzrokovalo: početna bolest P41 bila je procjenjiva, ali se nije mogla pouzdano mjeriti, dijete je prije TAA-T-a primilo ponovno zračenje i hemoterapiju, odgovor je bio odgođen, a ispitivanje nije imalo kontrolnu grupu.

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

To je najupečatljivije opažanje ispitivanja i njegova najkrhkija uzročna priča. Prirodni tok tog tumora nije potpuno definiran. Količinu živog tumora na početku bilo je teško potvrditi. Ponovno zračenje i hemoterapija prethodili su ćelijama. Odgovor je bio odgođen, a kontrolne grupe nije bilo.

Imunološki dokazi ne zatvaraju tu prazninu. Studija je koristila **ELISpot test**, laboratorijski test koji otkriva signale koje pojedinačne T-ćelije oslobađaju kada reagiraju na odabranu metu. Proizvedene ćelije P41 bile su negativne prema izvornim pravilima analize studije. Pozitivan rezultat pojavio se tek u manje strogoj ponovnoj analizi i poslije je uklonjen zbog zabrinutosti zbog lažno pozitivnog rezultata; ploča za testiranje bila je napuknuta, moguće je bilo curenje, a priprema više nije bilo za ponovno testiranje. Istraživači također nisu mogli pratiti infundirane ćelije prema njihovim jedinstvenim otiscima receptora T-ćelija, nazvanima **klonotipovi**. Nije ostalo priprema kojim bi se utvrdilo koji su otisci pripadali infuziji, a kasniji mješoviti uzorci imunoloških ćelija iz krvi korišteni su samo u širokoj analizi, ne za direktno podudaranje priprema s krvlju. Dostupni uzorci stoga nisu mogli direktno utvrditi dugotrajnu perzistenciju ili širenje ćelija iz infuzijskog priprema.

Šta ovi imunološki testovi mogu pokazati?

ELISpot pita oslobađaju li T-ćelije signal kada su u laboratoriju izložene odabranoj meti. Praćenje otisaka receptora pita mogu li se iste porodice T-ćelija koje se nalaze u infuzijskom pripravku kasnije pronaći i izmjeriti u krvi ili tkivu. Uvjerljiv rezultat mogao bi podržati lanac od prepoznavanja mete do opstanka ćelija, ali ni tada ne bi dokazao da su ćelije uzrokovale klinički odgovor. Ovdje su tehnički problemi i nedostatak odgovarajućih uparenih uzoraka ostavili nepotpunim čak i taj potporni lanac.

Studija stoga nije pokazala da su infundirane ćelije P41 prepoznale namjeravane mete, ostale u tijelu ili uzrokovale potpuni odgovor.

P35: više od 31,8 mjeseci, zatim je praćenje završilo

P35 je ušao u studiju u dobi od 14 godina s meduloblastomom stepena 4, rakom mozga visokog stepena koji je prvi put dijagnosticiran u dobi od 7 godina. Do uključivanja se bolest vratila tri puta, a pacijent je primio **17 terapija usmjerenih na bolest**.

Nakon TAA-T-a rad izvještava o dugotrajnoj stabilnosti na snimkama bez dodatnog protutumorskog liječenja. Izvorni podaci dokumentiraju period bez bolesti duže od **31,8 mjeseci od prve infuzije**. Tada je P35 napustio studiju. U statistici studije opažanje je bilo **cenzurirano**: praćenje je ondje završilo, bez pretpostavke o tome što se dogodilo poslije. Ne smije se produžavati do konačnog datuma presjeka rada.

Na početku se bolest nije mogla pouzdano mjeriti niti dovoljno dobro procijeniti na snimkama da bi se odgovor mogao klasificirati. Opsežna historija liječenja i nepostojanje randomiziranog komparatora onemogućuju pripisivanje tog perioda jednoj intervenciji.

P36: operacija i hemoterapija prije, ciljano liječenje poslije

P36 je ušao u studiju u dobi od 14 godina s dječjim glioblastomom koji se vratio nakon progresije uz standardnu hemoterapiju i zračenje te eksperimentalni **PARP inhibitor**, lijek namijenjen blokiranju jednog puta kojim tumorske ćelije popravljaju oštećenu DNA. Tumor je napredovao oko tri mjeseca prije prve infuzije; prije TAA-T-a uslijedili su ponovna operacija i hemoterapija temozolomidom.

Tokom aktivnog TAA-T liječenja nije davana terapija usmjerena na bolest, ali je nakon posljednje infuzije P36 tokom sedam mjeseci primao **CDK4/6 inhibitor**, ciljani lijek namijenjen usporavanju diobe ćelija. Izvorni podaci dokumentiraju period bez bolesti duže od **51,6 mjeseci od prve infuzije**, koje je još trajalo na datum presjeka studije.

To je najduže od ta tri perioda. No nalazi se unutar slijeda koji uključuje operaciju, hemoterapiju, TAA-T i kasnije ciljano liječenje. Ispitivanje ne može razdvojiti njihove učinke.

Zašto „nakon” ne može postati „zbog”

Ove su vinjete važne upravo zato što njihova ograničenja ostaju uz njih.

ReMIND nije bio randomiziran, nije imao istovremenu kontrolnu grupu i nije bio dovoljno velik niti osmišljen da ispita djeluje li liječenje. Grane B i C kombinovale su različite dijagnoze, količine bolesti, prethodna liječenja i očekivane tokove bolesti; njihovo objedinjavanje bilo je opisna odluka donesena nakon što su istraživači vidjeli podatke. Grana C dodala je hemoterapiju za smanjenje imunoloških ćelija prije infuzije, dok grana B nije. Neki su pacijenti nakon TAA-T-a nastavili s dodatnim terapijama. Pacijenti koji su ostali bez progresije na početku su imali vrlo malo vidljivog tumora, što samo po sebi može utjecati na ishod.

ClinicalTrials.gov i rad drukčije broje učešće. Registar trenutno navodi 33 osobe kao uključene i glavnu sigurnosnu mjeru fokusira na prvih 42 dana. Rad i protokol počinju s 51 osobom koja je dala pristanak, navode 33 osobe koje su primile infuziju i glavna pitanja opisuju kao sigurnost, mogućnost proizvodnje i primjene liječenja te odabir doze za nastavak ispitivanja. Ovaj članak koristi definicije iz rada i protokola umjesto spajanja dvaju sistema brojanja.

Nijedna od tih ograda ne čini tri perioda nevažnima. One određuju kakvu težinu ti dokazi mogu nositi.

Rezultat je **preliminarni signal**: razlog za ispitivanje strategije u studiji osmišljenoj za procjenu koristi, s jasnijim biološkim mjerenjima i uporednom grupom koja može razdvojiti učinak liječenja od selekcije pacijenata, vremena i drugih oblika liječenja. To nije dokaz da su tri djeteta izliječena T-ćelijama. Nije dokaz da su ćelije prešle krvno-moždanu barijeru — zaštitnu granicu između cirkulirajuće krvi i moždanog tkiva — i ubile tumore. To nije liječenje koje porodice trenutno mogu zatražiti izvan istraživanja.

Šta slijedi

Praktično pitanje ReMIND-a — može li se liječenje proizvesti i primijeniti? — zahtijeva dvije brojke. TAA-T pripravak na prvoj planiranoj dozi ili višoj proizveden je za 41 od 48 pacijenata kojima je uzeta krv, dok je 33 od 51 pacijenta koji su dali pristanak primilo barem jednu infuziju. Proces proizvodnje liječenja također se tokom ispitivanja poboljšao. Kliničke historije opravdavaju dalji rad, ali sljedeća studija mora postaviti drukčije pitanje.

Istraživači će morati utvrditi prepoznaju li ćelije pouzdano namjeravane mete, kamo putuju, koliko dugo opstaju i poboljšavaju li se ishodi u uporedbi s drugim oblicima liječenja. Veće studije bit će potrebne i za opisivanje rijetkih štetnih učinaka. Buduće ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi mora sačuvati razlike koje ova studija faze 1 nije mogla razriješiti: vrstu tumora, količinu bolesti, hemoterapiju prije infuzije, prethodno liječenje i liječenje primijenjeno poslije.

Za porodice suočene s dječjim tumorima mozga neizvjesnost nije isto što i praznina. Tri duga perioda mogu zaslužiti pažnju a da se ne pretvore u obećanje. Najpošteniji oblik nade onaj je koji govori istinu o tome koliko toga još ne znamo.

Urednička napomena: što brojke ne mogu nositi

Prirodno je željeti da ova priča završi izlječenjem svakog djeteta. Ne završava tako. ReMIND je proveden kod bolesti pri kojima se porodice mogu suočiti sa strašnim izborima, a kliničari moraju djelovati ne znajući hoće li eksperimentalno liječenje pomoći, neće imati učinka ili će naštetiti.

Studija je zabilježila duga perioda bez bolesti. Zabilježila je i teške neželjene događaje te smrt P27. Istraživači su procijenili da je taj smrtni događaj moguće bio povezan s TAA-T-om, a vjerovatno s osnovnom bolešću; snimke su bile u skladu s progresijom. Ta se neizvjesnost naknadno ne može razriješiti i ne smije se pretvoriti u okrivljavanje.

Oznaka P27 štiti privatnost djeteta. Ne bi ga trebala pretvoriti u apstrakciju. Iza svakog broja pacijenta bila je mlada osoba, porodica koja je donosila odluke pod pritiskom i klinički tim odgovoran za njegu u okolnostima u kojima nijedna mogućnost nije dolazila s izvjesnošću. Učešće nije nikoga od njih obavezivalo na ohrabrujući ili „herojski” ishod, a smrt ne postaje prihvatljiva cijena samo zato što buduća istraživanja iz nje mogu nešto naučiti.

Medicinski napredak ne čine samo liječenja koja izliječe. Studija faze 1 može također utvrditi što se može proizvesti i primijeniti, odrediti dozu za dalje testiranje, pokazati koje štete zahtijevaju pozornost i naznačiti kako protokol treba promijeniti. To znanje ne isključuje patnju. Ono stvara obvezu da se o njoj izvijesti pošteno, da se znanje upotrijebi za sigurnije kasnije studije i da se pamte ljudi koji su ga omogućili.

Kratak sažetak

ReMIND je bio rano ispitivanje faze 1 T-ćelija uzgojenih iz vlastite krvi svakog učesnika i umnoženih u laboratoriju kako bi reagirale na tri proteina koja mogu biti prisutna u ćelijama raka. Od 51 djeteta i mladih odraslih s visokorizičnim tumorima mozga ili leđne moždine koji su dali pristanak, 48 je dalo krv, za 41 je proizveden pripravak na prvoj planiranoj dozi ili višoj, a 33 su primila barem jednu infuziju. Većina zabilježenih zdravstvenih problema bila je blaga ili umjerena, ali tri liječena pacijenta imala su teške ili gore događaje smatrane barem moguće povezanim; dvoje je imalo moguće povezane ozbiljne događaje s oticanjem mozga ili tumora, uključujući jednu smrt koja je zadovoljila pravilo ograničenja doze. U grupi s agresivnim tumorom moždanog debla nijedna snimka nije pokazala dovoljno smanjenje ili nestanak da bi zadovoljila unaprijed definirani prag odgovora. U grupama s tumorima izvan moždanog debla tri mlada pacijenta imala su perioda bez bolesti dulja od 31,8, 41,2 i 51,6 mjeseci od prve infuzije, uključujući jedan potpuni odgovor prema kriterijima snimanja. Praćenje je završilo kada je jedan pacijent napustio studiju; druga dva perioda još su trajala na datum presjeka. Ispitivanje nije imalo kontrolnu grupu, nije bilo osmišljeno za utvrđivanje koristi i ne može pokazati da je eksperimentalna terapija T-ćelijama uzrokovala te ishode.

Provjera bez uljepšavanja

Šta rad pokazuje: Personalizirani T-ćelijski pripravak usmjeren na tri proteina povezana s tumorom proizveden je na prvoj planiranoj dozi ili višoj za 41 od 48 pacijenata kojima je uzeta krv; 33 od 51 pacijenta koji su dali pristanak primila su barem jednu infuziju. Statistički model odabrao je dozu za kasnije ispitivanje. Studija je dokumentirala zdravstvene probleme koji su se pojavili i zabilježila tri duga perioda bez bolesti nakon infuzije.

Šta obećava, ali nije dokazano: Da su eksperimentalne T-ćelije doprinijele kontroli bolesti kod nekih pacijenata, posebno onih s vrlo malo vidljivog tumora na početku, te da bi nakon kontroliranog testiranja mogle postati klinički korisne.

Šta rad ne pokazuje: Da je liječenje izliječilo troje djece; da je uzrokovalo potpuni odgovor ili produžena perioda; da je dokazano kako infundirane ćelije P41 prepoznaju namjeravane mete ili ostaju u tijelu; da pristup djeluje kod ovog agresivnog tumora moždanog debla; niti da je liječenje dostupno ili općenito sigurno.

Glavna ograničenja: Ovo je bila rana studija sigurnosti i doze u kojoj su svi znali koje se liječenje daje i niko nije bio nasumično raspoređen u uporednu grupu; infuziju su primila 33 pacijenta s različitim dijagnozama; rani znakovi koristi nisu bili glavno pitanje; preživljenje se u različitim grupama mjerilo od različitih početnih točaka; grana C imala je samo četiri liječena pacijenta i koristila hemoterapiju za smanjenje imunoloških ćelija prije infuzije; neki su pacijenti primali druge terapije; tri izuzetna slučaja nisu počela s područjem tumora koje se moglo pouzdano mjeriti na snimkama — P41 je još imao vidljivu bolest koju su ljekari mogli pratiti, dok se P35 i P36 nisu mogli dovoljno dobro procijeniti za klasifikaciju odgovora; laboratorijski dokazi nisu mogli direktno povezati infundirane ćelije s kasnijim ishodima; a jedan smrtni događaj zadovoljio je najstrože pravilo ispitivanja za toksičnost.

Koliko povjerenja treba imati opći čitalac? Visoko povjerenje u uske nalaze o proizvodnji i primjeni liječenja te zdravstvenim problemima zabilježenima u ovoj grupi. Visoko povjerenje da su se tri dokumentirana perioda dogodila nakon infuzije. Nisko povjerenje da ih je uzrokovala eksperimentalna terapija T-ćelijama, jer ovo ispitivanje nije bilo osmišljeno da odgovori na to pitanje.

Izvori

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>