

The Clean Paper

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

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

U ispitivanju ReMIND 33 djece i mladih odraslih s visokorizičnim tumorima mozga primilo je laboratorijski uzgojene T-stanice napravljene iz vlastite krvi svakog pacijenta. Stanice su umnožene kako bi reagirale na tri proteina koja mogu biti prisutna u stanicama raka. Tri pacijenta imala su razdoblja bez bolesti dulja od 31,8, 41,2 i 51,6 mjeseci od prve infuzije, uključujući jedan potpuni odgovor prema kriterijima snimanja. U skupini s agresivnim tumorom moždanog debla nijedna snimka nije pokazala dovoljno smanjenje ili nestanak tumora da bi zadovoljila unaprijed definiran prag odgovora u ispitivanju. Isto rano ispitivanje sigurnosti i doze zabilježilo je jednu smrt dovoljno ozbiljnu da se prema pravilima studije računa protiv povećanja doze. Bez usporedne skupine studija ne može pokazati jesu li T-stanice 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. srpnja 2026. Ispravak 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-stanica. 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 razdoblja bez bolesti dokumentirana od prve infuzije eksperimentalnog liječenja T-stanicama. 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 stanica bila živa bez dokumentirane bolesti tijekom razdoblja koja se mjere godinama.

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

Ta je razlika okosnica ove priče. ReMIND je bio otvoreno ispitivanje, što znači da su obitelji i kliničari znali koje je liječenje dano. Bio je i nerandomiziran: nije postojala dodijeljena usporedna skupina. I bio je faze 1, rano ispitivanje prvenstveno osmišljeno da provjeri mogu li se T-stanice usmjerene na više meta proizvesti, primijeniti i proučavati pri podnošljivoj dozi — a ne poboljšavaju li preživljenje. Zabilježio je tri iznimne kliničke povijesti. Zabilježio je i da u skupini s agresivnim tumorom moždanog debla 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

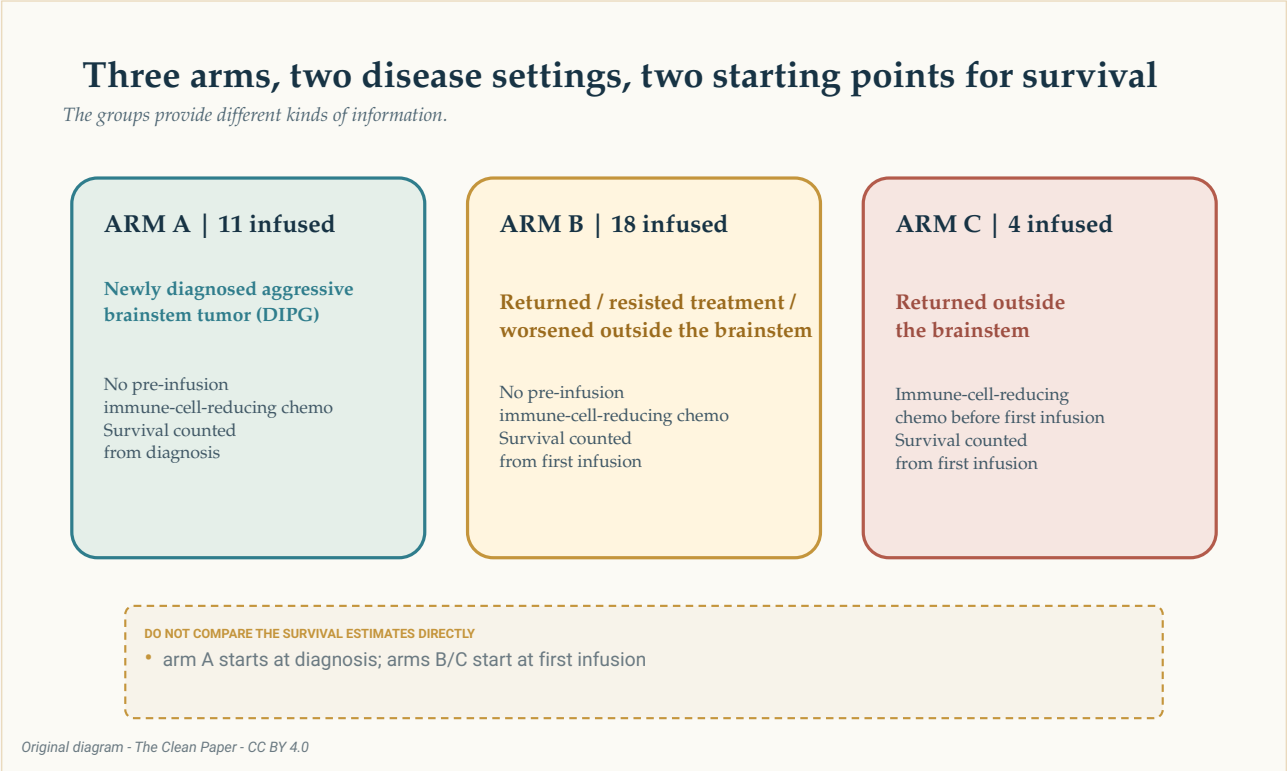
Liječenje se zove **TAA-T terapija**, skraćeno od T-stanica specifičnih za antigene povezane s tumorom. T-stanice su imunološke stanice koje mogu prepoznati određene molekularne fragmente. Istraživači su svakom sudioniku uzeli krv, zatim u laboratoriju uzgajali njegove vlastite T-stanice izlažući ih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

To nisu bile **CAR-T stanice**, odnosno T-stanice 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-stanice koje su reagirale na tri ciljana proteinska fragmenta, bez njihova genetskog inženjeringa. Stanice 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 stanica izbjegne liječenje zato što samo neke stanice nose pojedinu metu.

> **Po čemu se ovo razlikuje od CAR-T terapije?**
>
> Pri proizvodnji CAR-T stanica T-stanicama se dodaje novi, umjetni receptor kako bi mogle izravno prepoznati odabrani biljeg. Proizvodnja TAA-T ne dodaje receptor. Uzgaja mješovitu populaciju neizmijenjenih T-stanica čiji postojeći receptori reagiraju na proteinske fragmente povezane s WT1, PRAME ili survivinom. To su različiti načini izrade imunostaničnog liječenja; 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 stanice ušle u određeni tumor, ondje opstale ili ga ubile. Primarna pitanja bila su osnovnija: može li se proizvesti uporabljiv 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 skupine. **Grana A** uključivala je novodijagnosticirani **difuzni intrinzični pontinski gliom (DIPG)**, agresivan tumor koji raste kroz pons, dio moždanog debla, i teško ga je kirurški 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 skupina nije primala limfodepleciju, kratki tijek kemoterapije koji privremeno smanjuje dio postojećih imunoloških stanica u tijelu prije infuzije imunoloških stanica. **Grana C** bila je proširenje s četiri pacijenta s povratnim tumorima izvan moždanog debla i dodala je tu kemoterapiju prije infuzije, uz fludarabin i ciklofosfamid.



ReMIND je imao tri grane s različitim bolestima i različitom primjenom kemoterapije 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 izravno uspoređivati.

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 uvjete ili su umrli. Sedam pacijenata kojima je krv bila uzeta nije dobilo uporabljiv pripravak na prvoj planiranoj razini doze: u šest slučajeva stanice se u laboratoriju nisu dovoljno umnožile, a u jednom pripravak nije prošao obveznu provjeru kvalitete. Devet pacijenata kod kojih je prvi prinos bio nedostatan moralo je biti prebačeno na nižu dozu.

Proces se tijekom studije poboljšao. Nakon većih uzoraka krvi i promjena u načinu uzgoja stanica, 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.



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 tko je stigao do liječenja.

The Clean Paper CC BY 4.0

Koristeći statistički model sigurnosti doze, studija je odabrala cilj od **80 milijuna stanica po dozi za svaki četvorni metar procijenjene površine tijela (8 × 10^7 stanica/m^2)**. Površina tijela klinička je procjena ukupne veličine tijela izračunata iz visine i težine; ne znači da su liječnici 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 m^2 imao bi ciljnu dozu od 96 milijuna stanica za jednu infuziju. Model je dozu od 80 milijuna stanica po m^2 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 tijekom studije; liječenje ga nije automatski uzrokovalo. Stupnjevi 1 i 2 znače blago ili umjereno, stupanj 3 teško, stupanj 4 životno ugrožavajuće, a stupanj 5 smrt. U ReMIND-u je 293 od 332 zabilježena neželjena događaja, odnosno 88%, bilo stupnja 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 stupnja 3 ili višeg koji su se pojavili ili pogoršali nakon liječenja i smatrani su barem moguće povezanima 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 liječnici postavili drenažnu cjevčicu, šant, i povećali terapiju steroidima radi smanjenja oticanja. Smrtni događaj klasificiran je kao **toksičnost stupnja 5 koja ograničava dozu**: prema protokolu bio je dovoljno ozbiljan da se računa protiv daljnjeg povećanja doze.

Vlastiti sigurnosni zapis ispitivanja istodobno čuva dvije procjene uzročnosti: događaj se smatrao moguće povezanim s TAA-T terapijom i vjerojatno 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 dulje razdoblje 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 stupnja 3 — nizak broj krvnih stanica — koje su bile očekivane zbog kemoterapije prije infuzije; ti su događaji isključeni iz objedinjene sigurnosne analize TAA-T. Za jednog sudionika 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 stanice.

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.

Što se događalo u skupinama

Dvije kliničke populacije treba držati odvojeno.

U grani A, skupini 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 tijekom 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 uspoređivanje. Ovdje se preživljenje računalo 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 izravno usporediti s brojkama iz grane A koje počinju od dijagnoze.

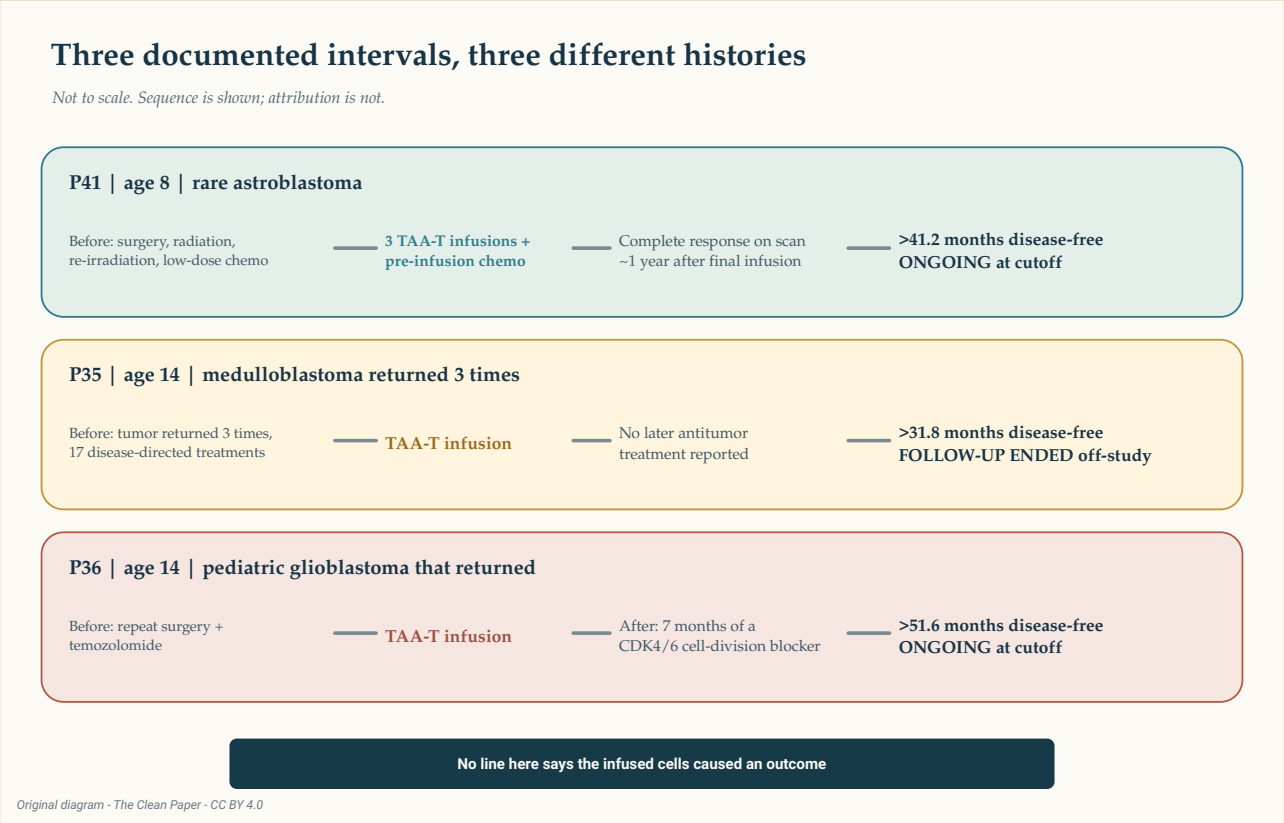
Među deset pacijenata u granama B i C s mjerljivom bolešću — barem jednim područjem tumora čija se veličina mogla pouzdano izmjeriti na snimkama — pet ih je imalo stabilnu, a pet progresivnu bolest. Jedan od pet pacijenata klasificiranih kao stabilna bolest, P37, imao je smanjenje lezije veće od 90%, 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: liječnici su mogli procijeniti promjenu na snimkama, ali nijedno područje tumora nije zadovoljavalo uvjete 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 postotni 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 postotne 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 razdoblja najlakše je pogrešno protumačiti kada ih se sažme u jednu rečenicu. Povijesti liječenja i ograničenja mjerenja nisu bili jednaki.



P41, P35 i P36 imali su dugo dokumentirano razdoblje 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.

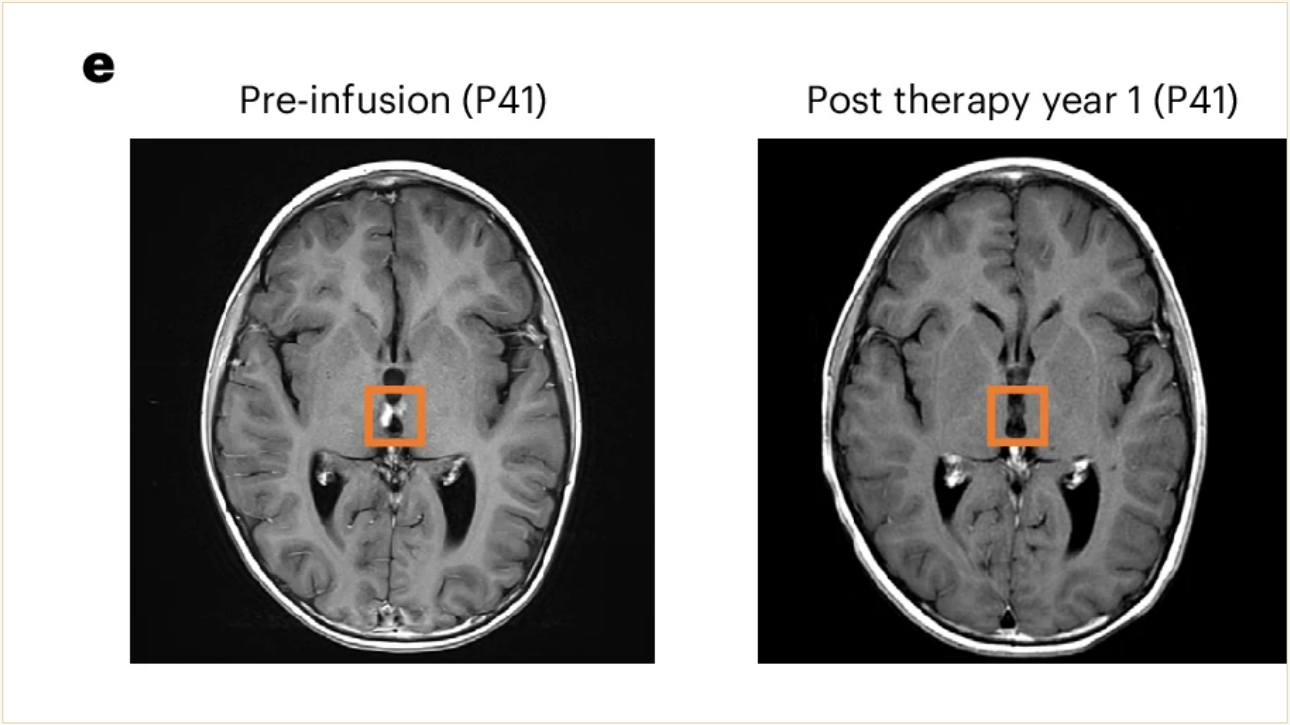
The Clean Paper CC BY 4.0

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 kirurško uklanjanje i ciljano zračenje, zatim drugi tijek zračenja oko sedam mjeseci prije TAA-T-a te kemoterapiju niskom dozom završenu oko dva mjeseca prije infuzije. P41 je ušao u granu C, primio kemoterapiju za smanjenje imunoloških stanica 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 podupro je autorsku klasifikaciju potpunog odgovora na snimkama. Izvorni podaci pokazuju razdoblje bez bolesti dulje

od **41,2 mjeseca od prve infuzije**, koje je još trajalo na datum presjeka 1. siječnja 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 kemoterapiju, odgovor je bio odgođen, a ispitivanje nije imalo kontrolnu skupinu.

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

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

Imunološki dokazi ne zatvaraju tu prazninu. Studija je koristila **ELISpot test**, laboratorijski test koji otkriva signale koje pojedinačne T-stanice oslobađaju kada reagiraju na odabranu metu. Proizvedene stanice 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 pripravka više nije bilo za ponovno testiranje. Istraživači također nisu mogli pratiti infundirane stanice prema njihovim jedinstvenim otiscima receptora T-stanica, nazvanima **klonotipovi**. Nije ostalo pripravka kojim bi se utvrdilo koji su otisci pripadali infuziji, a kasniji mješoviti uzorci imunoloških stanica iz krvi korišteni su samo u širokoj analizi, ne za izravno podudaranje pripravka s krvlju. Dostupni uzorci stoga nisu mogli izravno utvrditi dugotrajnu perzistenciju ili širenje stanica iz infuzijskog pripravka.

Što ovi imunološki testovi mogu pokazati?

ELISpot pita oslobađaju li T-stanice signal kada su u laboratoriju izložene odabranoj meti. Praćenje otisaka receptora pita mogu li se iste obitelji T-stanica koje se nalaze u infuzijskom pripravku kasnije pronaći i izmjeriti u krvi ili tkivu. Uvjerljiv rezultat mogao bi poduprijeti lanac od prepoznavanja mete do opstanka stanica, ali ni tada ne bi dokazao da su stanice 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 stanice 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 stupnja 4, rakom mozga visokog stupnja 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 razdoblje bez bolesti dulje 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 povijest liječenja i nepostojanje randomiziranog komparatora onemogućuju pripisivanje tog razdoblja jednoj intervenciji.

P36: operacija i kemoterapija prije, ciljano liječenje poslije

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

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

To je najdulje od ta tri razdoblja. No nalazi se unutar slijeda koji uključuje operaciju, kemoterapiju, 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 istodobnu kontrolnu skupinu i nije bio dovoljno velik niti osmišljen da ispita djeluje li liječenje. Grane B i C kombinirale su različite dijagnoze, količine bolesti, prethodna liječenja i očekivane tijekove bolesti; njihovo objedinjavanje bilo je opisna odluka donesena nakon što su istraživači vidjeli podatke. Grana C dodala je kemoterapiju za smanjenje imunoloških stanica 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 sudjelovanje. Registar trenutačno navodi 33 osobe kao uključene i glavnu sigurnosnu mjeru usredotočuje 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 sustava brojanja.

Nijedna od tih ograda ne čini tri razdoblja 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 usporednom skupinom koja može razdvojiti učinak liječenja od selekcije pacijenata, vremena i druge skrbi. To nije dokaz da su tri djeteta izliječena T-stanicama. Nije dokaz da su stanice prešle krvno-moždanu barijeru — zaštitnu granicu između cirkulirajuće krvi i moždanog tkiva — i ubile tumore. To nije liječenje koje obitelji trenutačno mogu zatražiti izvan istraživanja.

Što 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 tijekom ispitivanja poboljšao. Kliničke povijesti opravdavaju daljnji rad, ali sljedeća studija mora postaviti drukčije pitanje.

Istraživači će morati utvrditi prepoznaju li stanice pouzdano namjeravane mete, kamo putuju, koliko dugo opstaju i poboljšavaju li se ishodi u usporedbi s drugom skrbi. 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, kemoterapiju prije infuzije, prethodno liječenje i liječenje primijenjeno poslije.

Za obitelji suočene s dječjim tumorima mozga neizvjesnost nije isto što i praznina. Tri duga razdoblja 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 obitelji 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 razdoblja 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 vjerojatno 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, obitelj koja je donosila odluke pod pritiskom i klinički tim odgovoran za skrb u okolnostima u kojima nijedna mogućnost nije dolazila s izvjesnošću. Sudjelovanje nije nikoga od njih obvezivalo 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 daljnje testiranje, pokazati koje štete zahtijevaju pozornost i naznačiti kako protokol treba promijeniti. To znanje ne iskupljuje 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.

Ukratko

ReMIND je bio rano ispitivanje faze 1 T-stanica uzgojenih iz vlastite krvi svakog sudionika i umnoženih u laboratoriju kako bi reagirale na tri proteina koja mogu biti prisutna u stanicama 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 povezanima; dvoje je imalo moguće povezane ozbiljne događaje s oticanjem mozga ili tumora, uključujući jednu smrt koja je zadovoljila pravilo ograničenja doze. U skupini s agresivnim tumorom moždanog debla nijedna snimka nije pokazala dovoljno smanjenje ili nestanak da bi zadovoljila unaprijed definirani prag odgovora. U skupinama s tumorima izvan moždanog debla tri mlada pacijenta imala su razdoblja 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 razdoblja još su trajala na datum presjeka. Ispitivanje nije imalo kontrolnu skupinu, nije bilo osmišljeno za utvrđivanje koristi i ne može pokazati da je eksperimentalna terapija T-stanicama uzrokovala te ishode.

Provjera bez uljepšavanja

Što rad pokazuje: Personalizirani T-stanični 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 razdoblja bez bolesti nakon infuzije.

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

Što rad ne pokazuje: Da je liječenje izliječilo troje djece; da je uzrokovalo potpuni odgovor ili produljena razdoblja; da je dokazano kako infundirane stanice 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 nitko nije bio nasumično raspoređen u usporednu skupinu; infuziju su primila 33 pacijenta s različitim dijagnozama; rani znakovi koristi nisu bili glavno pitanje; preživljenje se u različitim skupinama mjerilo od različitih početnih točaka; grana C imala je samo četiri liječena pacijenta i koristila kemoterapiju za smanjenje imunoloških stanica prije infuzije; neki su pacijenti primali druge terapije; tri iznimna slučaja nisu počela s područjem tumora koje se moglo pouzdano mjeriti na snimkama — P41 je još imao vidljivu bolest koju su liječnici mogli pratiti, dok se P35 i P36 nisu mogli dovoljno dobro procijeniti za klasifikaciju odgovora; laboratorijski dokazi nisu mogli izravno povezati infundirane stanice s kasnijim ishodima; a jedan smrtni događaj zadovoljio je najstrože pravilo ispitivanja za toksičnost.

Koliko povjerenja treba imati opći čitatelj? Visoko povjerenje u uske nalaze o proizvodnji i primjeni liječenja te zdravstvenim problemima zabilježenima u ovoj skupini. Visoko povjerenje da su se tri dokumentirana razdoblja dogodila nakon infuzije. Nisko povjerenje da ih je uzrokovala eksperimentalna terapija T-stanicama, 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