Tre giovani pazienti erano vivi e senza malattia anni dopo aver ricevuto cellule T sperimentali. Lo studio di fase 1 non può stabilire che cosa abbia causato quei risultati

ReMIND ha infuso in 33 bambini e giovani adulti con tumori cerebrali ad alto rischio cellule T coltivate in laboratorio a partire dal sangue di ciascun paziente. Le cellule erano state espanse per reagire a tre proteine che possono essere presenti nelle cellule tumorali. Tre pazienti hanno avuto intervalli liberi da malattia superiori a 31,8, 41,2 e 51,6 mesi dalla prima infusione, compresa una risposta completa secondo i criteri radiologici. Nel gruppo con l'aggressivo tumore del tronco encefalico, nessuna scansione ha mostrato una riduzione o scomparsa sufficiente a raggiungere la soglia di risposta predefinita dello studio. Lo stesso studio iniziale di sicurezza e dose ha registrato un decesso abbastanza grave da impedire un ulteriore aumento della dose secondo le sue regole. Senza un gruppo di confronto, lo studio non può dimostrare che le cellule T abbiano causato i tre risultati.

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 ha pubblicato una Author Correction il 22 luglio 2026 per chiarire la formulazione della dichiarazione sui conflitti di interesse. Qui viene usato l'articolo corretto; i dati clinici e le conclusioni non sono stati modificati.

Author Correction →

Tre giovani pazienti erano vivi e senza malattia anni dopo aver ricevuto cellule T sperimentali. Lo studio di fase 1 non può stabilire che cosa abbia causato quei risultati

Più di 31,8 mesi. Più di 41,2 mesi. Più di 51,6 mesi.

Sono tre intervalli liberi da malattia documentati a partire dalla prima infusione di un trattamento sperimentale con cellule T. Il primo riguardava un quattordicenne il cui medulloblastoma era recidivato più volte; l'osservazione è terminata quando il paziente ha lasciato lo studio. Il secondo riguardava una bambina o un bambino di otto anni con un raro astroblastoma ed era ancora in corso alla data limite dell'articolo. Il terzo riguardava un quattordicenne il cui glioblastoma era recidivato ed era anch'esso ancora in corso.

Un conteggio in mesi può sembrare clinico e distante. Qui è l'unico modo onesto per tenere in vista il dato umano. L'articolo non ci dice come siano stati vissuti quegli anni. Ci dice però che tre giovani pazienti con tumori cerebrali ad alto rischio erano vivi e senza malattia documentata per periodi misurati in anni dopo aver ricevuto le cellule.

Non ci dice che siano state le cellule a causare quei risultati.

Questa distinzione è la colonna vertebrale della storia. ReMIND era uno studio in aperto: famiglie e medici sapevano quale trattamento veniva somministrato. Era inoltre non randomizzato: non esisteva un gruppo di confronto assegnato. Ed era uno studio di fase 1, una ricerca iniziale costruita anzitutto per verificare se cellule T dirette contro più bersagli potessero essere prodotte, somministrate e studiate a una dose tollerabile, non se migliorassero la sopravvivenza. Ha registrato tre storie cliniche eccezionali. Ha registrato anche, nel gruppo con l'aggressivo tumore del tronco encefalico, nessuna scansione con una riduzione o scomparsa sufficiente a raggiungere la soglia di risposta predefinita; due eventi gravi con gonfiore tumorale, forse correlati al trattamento; e un evento fatale abbastanza grave da impedire un ulteriore aumento della dose secondo le regole dello studio.

Gli anni sono reali. L'attribuzione è incerta. Entrambe le verità meritano di stare al centro della storia.

Un trattamento prodotto dal sangue di ciascun paziente

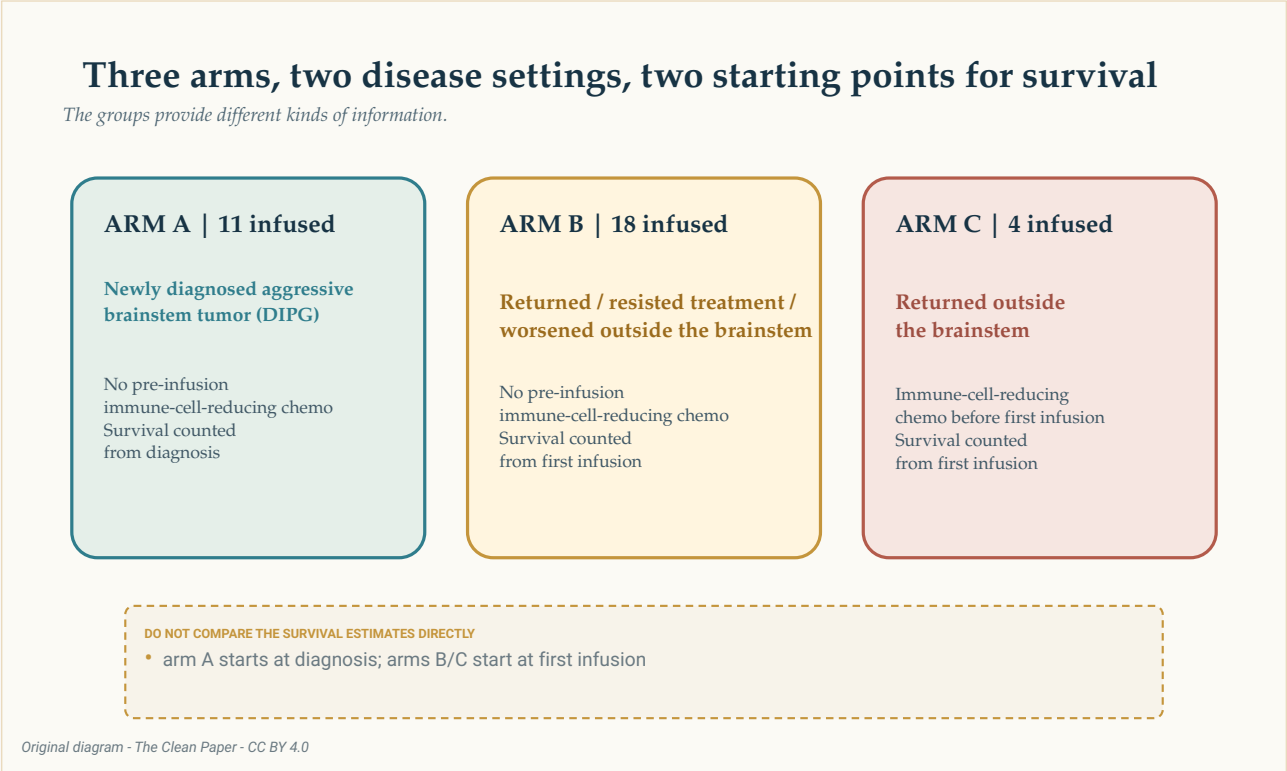
Il trattamento si chiama **terapia TAA-T**, abbreviazione di cellule T specifiche per antigeni associati al tumore. Le cellule T sono cellule immunitarie capaci di riconoscere particolari frammenti molecolari. I ricercatori hanno prelevato il sangue di ciascun partecipante, quindi hanno coltivato in laboratorio le cellule T della stessa persona esponendole a frammenti di tre proteine associate ai tumori: **WT1** (Wilms tumor 1), **PRAME** (preferentially expressed antigen in melanoma) e **survivina**, una proteina coinvolta nella sopravvivenza e nella divisione cellulare. Queste proteine possono essere presenti nei tumori cerebrali pediatrici e fungere da segnali per le cellule immunitarie, ma non sono esclusive del cancro.

Non erano **cellule CAR-T**, cioè cellule T modificate geneticamente per portare un recettore progettato in laboratorio, un nuovo sensore per un bersaglio scelto. ReMIND ha usato un approccio diverso: ha selezionato ed espanso cellule T presenti naturalmente che reagivano ai frammenti delle tre proteine bersaglio, senza modificarle geneticamente. Le cellule sono state esaminate, congelate e successivamente somministrate in vena. Mirando a tre bersagli anziché a uno, i ricercatori speravano di ridurre la possibilità che un tumore composto da tipi cellulari diversi sfuggisse perché soltanto alcune cellule presentavano ciascun singolo bersaglio.

> **In che cosa differisce dalle CAR-T?**
>
> La produzione delle CAR-T fornisce alle cellule T un nuovo recettore artificiale, affinché possano riconoscere direttamente un marcatore scelto. La produzione delle TAA-T non aggiunge un recettore. Coltiva una popolazione mista di cellule T non modificate, i cui recettori già esistenti rispondono a frammenti proteici associati a WT1, PRAME o survivina. Sono modi diversi di produrre un trattamento con cellule immunitarie; le prove dell'efficacia di un approccio in un certo tumore non possono essere trasferite all'altro.

È una strategia plausibile, non un meccanismo clinico dimostrato. Lo studio non ha mostrato che le cellule infuse siano entrate in un particolare tumore, siano rimaste al suo interno o lo abbiano ucciso. Le domande principali erano più elementari: si poteva produrre un preparato utilizzabile? Era possibile somministrarlo? Quale dose doveva essere portata avanti? Quali tossicità comparivano?

ReMIND ha arruolato tre gruppi al Children's National Hospital. Il **braccio A** comprendeva pazienti con **glioma pontino intrinseco diffuso (DIPG)** di nuova diagnosi, un tumore aggressivo che si diffonde nel ponte, una parte del tronco encefalico, ed è difficile da rimuovere chirurgicamente. Il **braccio B** comprendeva tumori del cervello e del midollo spinale esterni al tronco encefalico, recidivati, resistenti al trattamento o in peggioramento. Nessuno dei due gruppi riceveva linfodeplezione, un breve ciclo di chemioterapia che riduce temporaneamente alcune cellule immunitarie già presenti nell'organismo prima dell'infusione di cellule immunitarie. Il **braccio C** era un'estensione di quattro pazienti con tumori recidivati non localizzati nel tronco encefalico e aggiungeva questa chemioterapia prima dell'infusione, usando fludarabina e ciclofosfamide.



ReMIND comprendeva tre bracci con malattie diverse e un diverso impiego della chemioterapia prima dell'infusione. Nel braccio A la sopravvivenza era misurata dalla diagnosi; nei bracci B e C era misurata dalla prima infusione di TAA-T, per cui le stime non possono essere confrontate direttamente.

The Clean Paper CC BY 4.0

Cinquantuno hanno dato il consenso; trentatré hanno ricevuto l'infusione

Il numero dei pazienti si è ridotto a ogni passaggio pratico.

Cinquantuno pazienti hanno dato il consenso. Per 48 è stato effettuato il prelievo di sangue. Per 41 di questi 48, cioè l'85,4%, è stato prodotto un preparato TAA-T alla prima dose prevista dallo studio o a una dose superiore. Trentatré hanno ricevuto almeno un'infusione: 11 nel braccio A, 18 nel braccio B e 4 nel braccio C.

Alcuni pazienti sono diventati non idonei o sono morti prima del trattamento. Sette pazienti sottoposti al prelievo non hanno ottenuto un prodotto utilizzabile al primo livello di dose previsto: in sei casi le cellule non si sono moltiplicate abbastanza in laboratorio e in un caso il prodotto non ha superato un controllo di qualità richiesto. Nove pazienti la cui prima resa era insufficiente hanno dovuto essere riassegnati a una dose inferiore.

Il processo è migliorato durante lo studio. Dopo prelievi di sangue più abbondanti e modifiche al metodo di coltura, tutti i 14 pazienti sottoposti al prelievo dopo questi cambiamenti hanno prodotto almeno una dose di trattamento al primo livello previsto o superiore. È una prova reale della capacità

di produrre il trattamento. Non è un risultato clinico sui pazienti.

Lo studio è iniziato con 51 pazienti consenzienti e ne ha trattati 33. I 18 mancanti fanno parte delle prove: prelievo del sangue, produzione del trattamento, permanenza nei criteri dello studio e peggioramento delle condizioni hanno tutti influenzato chi è arrivato alla terapia.

The Clean Paper CC BY 4.0

Usando il proprio modello statistico di sicurezza della dose, lo studio ha scelto come obiettivo **80 milioni di cellule per dose per ogni metro quadrato di superficie corporea stimata (8×10^7 cellule/m^2)**. La superficie corporea è una stima clinica delle dimensioni complessive del corpo calcolata da altezza e peso; non significa che i medici abbiano misurato una porzione di pelle, il cervello o il tumore. Gli studi oncologici e pediatrici la usano per adattare una dose prevista a pazienti di dimensioni diverse: per esempio, un paziente con una superficie corporea stimata di 1,2 m^2 avrebbe come dose obiettivo 96 milioni di cellule per una singola infusione. Il modello ha inoltre definito la dose di 80 milioni di cellule per m^2 come dose massima tollerata stimata, cioè la dose più alta che ci si attende rimanga al di sotto della soglia di tossicità inaccettabile dello studio. La formulazione è importante: i pazienti effettivamente trattati non hanno mai raggiunto un limite di tossicità osservato. Era una raccomandazione basata su un modello per uno studio di fase 2, non la prova che la dose sia sicura in senso generale.

La maggior parte degli effetti indesiderati registrati era lieve o moderata. Un evento fatale ha soddisfatto la regola della tossicità dose-limitante

Un evento avverso è qualsiasi problema di salute registrato durante lo studio; non è automaticamente causato dal trattamento. I gradi 1 e 2 indicano eventi lievi o moderati, il grado 3 eventi gravi, il grado 4 eventi potenzialmente letali e il grado 5 il decesso. Nell'intero ReMIND, 293 dei 332 eventi avversi registrati, cioè l'88%, erano di grado 1 o 2. Tra gli eventi comuni vi erano mal di testa, stanchezza o letargia, nausea e vomito. Tre dei 33 pazienti trattati hanno avuto eventi di grado 3 o superiore, comparsi o peggiorati dopo il trattamento e considerati almeno possibilmente correlati alla terapia TAA-T. Due pazienti hanno avuto eventi gravi, forse correlati, che comprendevano edema, cioè gonfiore nel cervello o intorno al cervello o al tumore.

Uno era **P27**, un paziente con DIPG. Dieci giorni dopo l'infusione, P27 ha sviluppato idrocefalo, un pericoloso accumulo di liquido all'interno del cervello, insieme a gonfiore del tumore e difficoltà respiratoria. Il paziente non è migliorato dopo che i medici hanno inserito un tubo di drenaggio chiamato shunt e aumentato il trattamento con steroidi per ridurre il gonfiore. L'evento fatale è stato classificato come **tossicità dose-limitante di grado 5**: secondo il protocollo era abbastanza grave da pesare contro un ulteriore aumento della dose.

Il registro di sicurezza dello stesso studio conserva contemporaneamente due giudizi sull'attribuzione: l'evento è stato considerato possibilmente correlato alla terapia TAA-T e probabilmente correlato alla malattia di base. Le immagini erano compatibili con la progressione del tumore. Lo studio non può scegliere un'unica causa, e non dovrebbe farlo neppure un articolo che lo racconta.

Il decesso ha portato a una sospensione dell'arruolamento. Il protocollo è stato modificato per richiedere un periodo più lungo di stabilità neurologica e un intervallo più breve tra la radioterapia e la prima infusione. Altri cinque pazienti del braccio A sono stati poi trattati alle stesse dosi previste o a dosi superiori senza un altro evento che soddisfacesse la regola dose-limitante.

Il secondo evento grave si è verificato in **P42**, che presentava un glioma diffuso della linea mediana in peggioramento nel talamo, una regione profonda del cervello. Sedici giorni dopo l'infusione, la risonanza magnetica (RM) ha mostrato gonfiore cerebrale accompagnato da mal di testa e altri sintomi neurologici. I sintomi sono tornati al livello precedente dopo la somministrazione di bevacizumab, un farmaco che può ridurre il gonfiore associato al tumore. Questo evento non ha soddisfatto la regola dose-limitante.

Tutti e quattro i pazienti del braccio C hanno sviluppato citopenie temporanee di grado 3 — bassi conteggi delle cellule del sangue — attese a causa della chemioterapia precedente all'infusione; questi eventi sono stati esclusi dall'analisi combinata della sicurezza delle TAA-T. Un partecipante dello studio soddisfaceva retrospettivamente i criteri per una lieve sindrome da rilascio di citochine, una reazione infiammatoria che interessa l'intero organismo e può verificarsi quando le cellule immunitarie vengono attivate.

La conclusione calibrata è che il trattamento TAA-T è stato generalmente tollerabile in questa piccola

coorte di fase 1. La parola non qualificata **sicuro** cancellerebbe le dimensioni dello studio, i due gravi eventi di gonfiore e la tossicità dose-limitante fatale.

Che cosa è accaduto nelle diverse coorti

Le due popolazioni cliniche devono rimanere separate.

Nel braccio A, il gruppo con DIPG, la mediana della sopravvivenza libera da progressione — il tempo fino al peggioramento del tumore o alla morte del paziente — era di **10,5 mesi dalla diagnosi**. La mediana della sopravvivenza globale — il tempo per cui i pazienti sono rimasti vivi — era di **13,7 mesi dalla diagnosi**. Dieci pazienti disponevano di scansioni valutabili secondo le regole di risposta predefinite dal protocollo: sei presentavano malattia stabile, cioè né una riduzione sufficiente a contare come risposta né una crescita sufficiente a contare come progressione, e quattro presentavano malattia in progressione. **Nessuna scansione ha mostrato una riduzione o scomparsa sufficiente a raggiungere la soglia predefinita dello studio per una risposta obiettiva.**

I bracci B e C hanno aggregato diversi tumori esterni al tronco encefalico, recidivati, resistenti al trattamento o in peggioramento, perché il braccio C era troppo piccolo per un confronto significativo da solo. Qui la sopravvivenza era conteggiata dalla **prima infusione**, non dalla diagnosi. Il tempo mediano prima del peggioramento del tumore o della morte era di **5,0 mesi** e il tempo mediano di sopravvivenza di **12,7 mesi**, entrambi misurati dall'infusione. Queste stime non possono essere confrontate direttamente con i numeri del braccio A, misurati dalla diagnosi.

Tra i dieci pazienti dei bracci B e C con malattia misurabile — almeno un'area tumorale le cui dimensioni potessero essere determinate con affidabilità nelle scansioni — cinque presentavano malattia stabile e cinque malattia in progressione. Uno dei cinque pazienti classificati con malattia stabile, P37, aveva mostrato una riduzione della lesione superiore al 90%, ma le sue condizioni sono peggiorate prima che una seconda scansione potesse confermarla. Una risposta parziale richiedeva una riduzione sufficiente a superare la soglia predefinita dal protocollo e una scansione successiva di conferma; il protocollo non ha quindi classificato il risultato di P37 come risposta parziale.

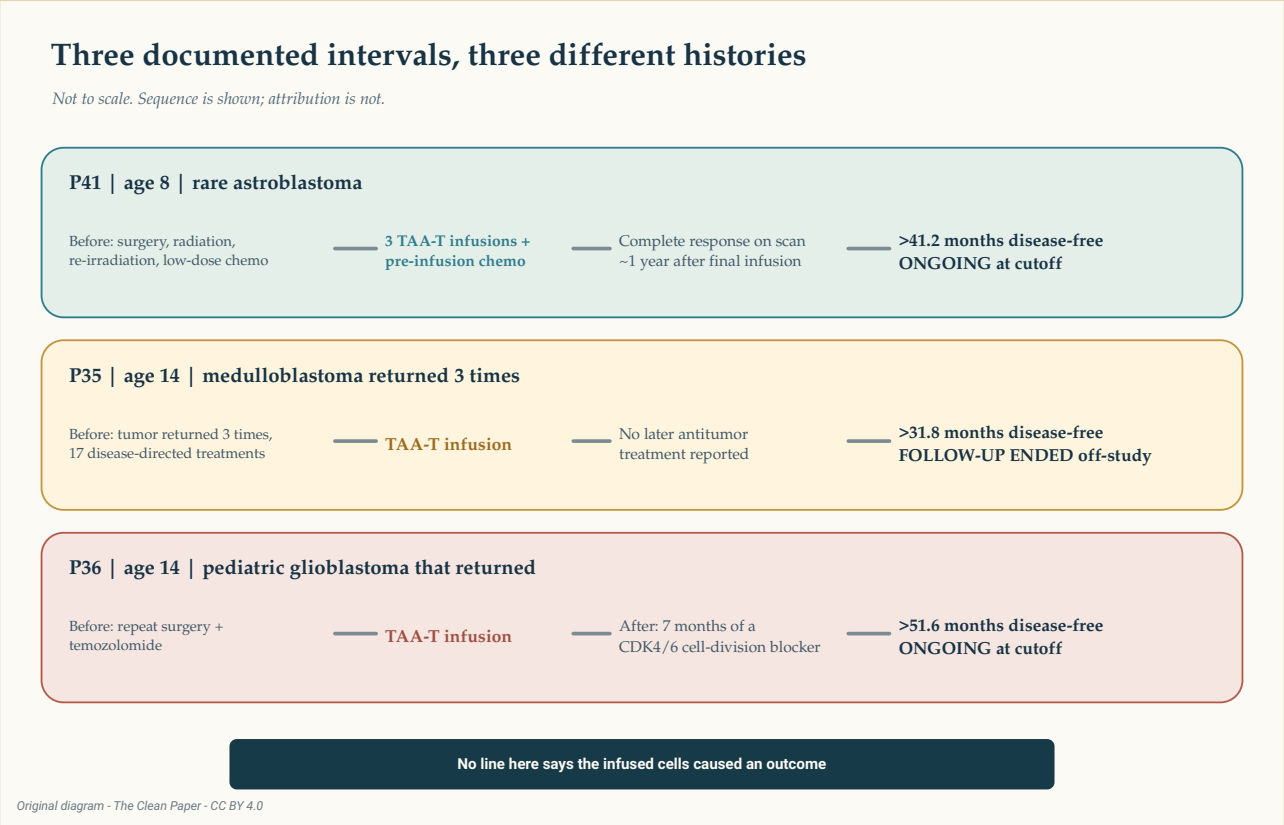
Altri cinque pazienti presentavano una malattia non misurabile ma comunque valutabile: i medici potevano giudicare i cambiamenti nelle scansioni, ma nessuna area tumorale era idonea a una misurazione affidabile delle dimensioni. Le loro migliori risposte erano una risposta completa, tre malattie stabili e una malattia in progressione. La risposta completa riguardava P41. Secondo le regole radiologiche del protocollo, «risposta completa» significava che la malattia visibile non bersaglio era scomparsa; non significava prova di guarigione. Non era una riduzione percentuale affidabile di una lesione bersaglio misurabile e non appartiene al conteggio dei dieci pazienti con malattia misurabile.

> **Come classificano una risposta i radiologi?**
>
> Prima del trattamento, i radiologi identificano lesioni «bersaglio» abbastanza grandi e chiare da poter essere misurate ripetutamente. Altra malattia visibile può essere seguita come malattia «non bersaglio», senza assegnarle una variazione percentuale affidabile. Una risposta

> parziale richiede una riduzione sufficiente delle lesioni bersaglio misurate e, di solito, una scansione successiva che la confermi. Una risposta completa richiede la scomparsa secondo i criteri radiologici applicabili. Queste etichette descrivono immagini in particolari momenti; da sole non dimostrano una guarigione né identificano quale trattamento abbia causato il cambiamento.

Tre vite, tre storie probatorie diverse

I tre lunghi intervalli sono più facili da interpretare male quando vengono compressi in una sola frase. Le storie terapeutiche e i limiti delle misure non erano gli stessi.



P41, P35 e P36 hanno avuto ciascuno un lungo intervallo libero da malattia documentato dopo la prima infusione, ma differivano per terapie precedenti, terapie successive, misurabilità iniziale e stato del follow-up. Le cronologie mostrano la sequenza, non un rapporto causale.

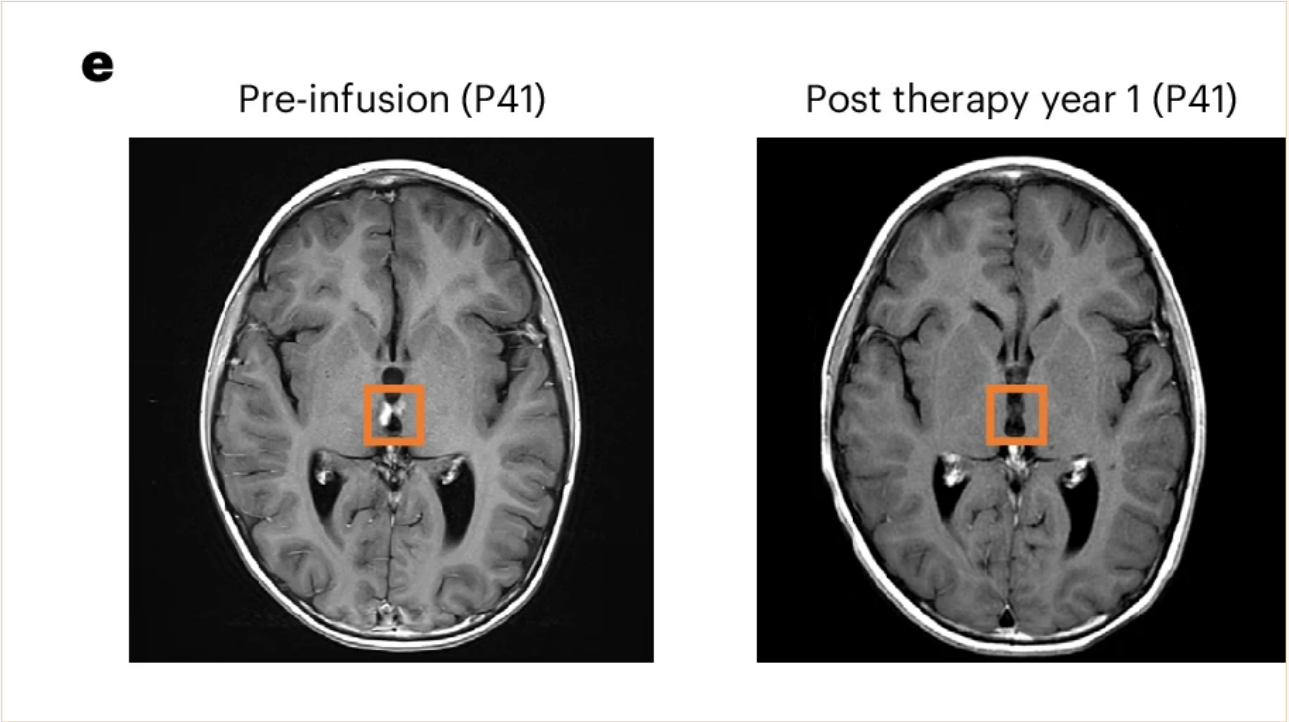
The Clean Paper CC BY 4.0

P41: una risposta completa con una situazione iniziale difficile da valutare

P41 è entrato nello studio a otto anni con un **astroblastoma recidivato portatore di un riarrangiamento genico EWSR1-BEND2**, una rara caratteristica tumorale nella quale due geni si erano uniti.

Il tumore interessava il terzo ventricolo, uno degli spazi pieni di liquido nelle regioni profonde del cervello. Il bambino era stato sottoposto a rimozione chirurgica e radioterapia focalizzata, poi a un secondo ciclo di radioterapia circa sette mesi prima delle TAA-T e a chemioterapia a basse dosi, terminata circa due mesi prima dell'infusione. P41 è entrato nel braccio C, ha ricevuto la chemioterapia linfodepletiva prima dell'infusione e quindi tre infusioni di TAA-T.

Dopo una nuova lettura specialistica delle scansioni cerebrali, la malattia iniziale è stata classificata come **non misurabile ma valutabile**: abbastanza visibile da poter essere giudicata, ma non adatta a una misurazione affidabile delle dimensioni. Circa un anno dopo l'ultima infusione, la scomparsa della lesione non bersaglio ha sostenuto la classificazione radiologica di risposta completa da parte degli autori. I dati sorgente mostrano un intervallo libero da malattia superiore a **41,2 mesi dalla prima infusione**, ancora in corso alla data limite del 1° gennaio 2026.



Queste immagini RM T1 con contrasto mostrano P41 prima dell'infusione e un anno dopo l'ultima infusione. I quadrati arancioni, aggiunti dagli autori dello studio, indicano la regione in cui una lesione con enhancement era presente prima dell'infusione e assente dopo un anno; gli autori l'hanno classificata come risposta completa. La scomparsa è un'osservazione reale e incoraggiante, ma questo singolo caso non può dirci che cosa l'abbia causata: la malattia iniziale di P41 era valutabile ma non misurabile in modo affidabile, il bambino aveva ricevuto una nuova irradiazione e chemioterapia prima delle TAA-T, la risposta era tardiva e lo studio non aveva un gruppo di controllo.

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

È l'osservazione più notevole dello studio e, al tempo stesso, la storia causale più fragile. La storia naturale del tumore è definita in modo incompleto. La quantità di tumore vitale all'inizio era difficile da confermare. La nuova irradiazione e la chemioterapia sono venute prima delle cellule. La risposta è stata tardiva e non esisteva un gruppo di controllo.

Le prove immunitarie non colmano questa distanza. Lo studio ha usato un **saggio ELISpot**, un test di

laboratorio che rileva i segnali rilasciati da singole cellule T quando reagiscono a un bersaglio scelto. Le cellule prodotte per P41 sono risultate negative secondo le regole di analisi originali dello studio. Un risultato positivo è comparso soltanto con una rianalisi meno rigorosa ed è stato successivamente rimosso per il timore di falsi positivi: la piastra del test era incrinata, potevano essersi verificate perdite e non rimaneva prodotto per ripetere il test. I ricercatori non hanno inoltre potuto seguire le cellule infuse mediante le impronte uniche dei loro recettori T, chiamate **clonotipi**. Non rimaneva prodotto per stabilire quali impronte appartenessero all'infusione e i successivi campioni misti di cellule immunitarie dal sangue sono stati usati soltanto in un'analisi generale, non per un confronto diretto tra prodotto e sangue. I campioni disponibili non potevano quindi stabilire direttamente la persistenza o l'espansione a lungo termine delle cellule provenienti dal prodotto infuso.

> **Che cosa possono mostrare questi test immunitari?**
>
> ELISpot chiede se le cellule T rilasciano un segnale quando vengono esposte in laboratorio a un bersaglio selezionato. Il tracciamento delle impronte dei recettori chiede se le stesse famiglie di cellule T presenti nel prodotto infuso possano essere ritrovate e misurate successivamente nel sangue o nei tessuti. Un risultato convincente potrebbe sostenere una catena che va dal riconoscimento del bersaglio alla persistenza, ma non dimostrerebbe comunque che le cellule abbiano causato una risposta clinica. Qui, problemi tecnici e l'assenza di campioni corrispondenti hanno lasciato incompleta persino questa catena di sostegno.

Lo studio non ha quindi dimostrato che le cellule infuse in P41 riconoscessero i bersagli previsti, rimanessero nell'organismo o causassero la risposta completa.

P35: più di 31,8 mesi, poi il follow-up è terminato

P35 è entrato nello studio a 14 anni con un medulloblastoma di grado 4, un tumore cerebrale di alto grado diagnosticato per la prima volta a sette anni. Al momento dell'arruolamento, la malattia era recidivata tre volte e il paziente aveva ricevuto **17 trattamenti diretti contro la malattia**.

Dopo le TAA-T, l'articolo riferisce una stabilità prolungata nelle scansioni senza ulteriori trattamenti antitumorali. I dati sorgente documentano un intervallo libero da malattia superiore a **31,8 mesi dalla prima infusione**. A quel punto P35 ha lasciato lo studio. Nelle statistiche dello studio, l'osservazione è stata **censurata**: il follow-up si è fermato lì, senza fare ipotesi su ciò che è accaduto dopo. Non deve essere esteso fino alla data limite finale dell'articolo.

All'inizio, la malattia non poteva essere misurata in modo affidabile né valutata abbastanza bene nelle scansioni da classificare una risposta. L'estesa storia terapeutica e l'assenza di un confronto randomizzato rendono impossibile attribuire l'intervallo a un singolo intervento.

P36: chirurgia e chemioterapia prima, trattamento mirato dopo

P36 è entrato nello studio a 14 anni con un glioblastoma pediatrico recidivato dopo la progressione durante la chemioterapia standard associata alla radioterapia e un **inibitore di PARP** sperimentale,

un farmaco destinato a bloccare una delle vie usate dalle cellule tumorali per riparare il DNA danneggiato. Il tumore è progredito circa tre mesi prima della prima infusione; prima delle TAA-T sono seguiti un nuovo intervento chirurgico e la chemioterapia con temozolomide.

Durante il trattamento TAA-T attivo non è stata somministrata alcuna terapia diretta contro la malattia, ma dopo l'ultima infusione P36 ha ricevuto per sette mesi un **inibitore di CDK4/6**, un farmaco mirato progettato per rallentare la divisione cellulare. I dati sorgente documentano un intervallo libero da malattia superiore a **51,6 mesi dalla prima infusione**, ancora in corso alla data limite dello studio.

È l'intervallo più lungo dei tre. Si colloca però all'interno di una sequenza che comprende chirurgia, chemioterapia, TAA-T e un successivo trattamento mirato. Lo studio non può separarne gli effetti.

Perché «dopo» non può diventare «a causa di»

Queste storie sono importanti proprio perché i loro limiti vengono mantenuti accanto a esse.

ReMIND non era randomizzato, non aveva un gruppo di controllo contemporaneo e non era abbastanza grande né progettato per verificare se il trattamento funzionasse. I bracci B e C riunivano diagnosi, quantità di malattia, trattamenti precedenti e decorsi attesi differenti; aggregarli è stata una scelta descrittiva compiuta dopo che i ricercatori avevano visto i dati. Il braccio C aggiungeva la chemioterapia linfodepletiva prima dell'infusione, mentre il braccio B no. Alcuni pazienti hanno seguito ulteriori terapie dopo le TAA-T. Le persone rimaste senza progressione avevano pochissimo tumore visibile all'inizio, un fattore che potrebbe influenzare di per sé il risultato.

ClinicalTrials.gov e l'articolo conteggiano la partecipazione in modo diverso. Il registro indica attualmente 33 persone come arruolate e concentra la principale misura di sicurezza sui primi 42 giorni. L'articolo e il protocollo partono dalle 51 persone che hanno dato il consenso, riportano le 33 che hanno ricevuto un'infusione e descrivono come domande principali la sicurezza, la possibilità di produrre e somministrare il trattamento e la dose da portare avanti. Questo articolo usa le definizioni dell'articolo scientifico e del protocollo, invece di fondere i due sistemi di conteggio.

Nessuna di queste cautele rende irrilevanti i tre intervalli. Determinano quale tipo di importanza possano sostenere le prove.

Il risultato è un **segnale preliminare**: un motivo per esaminare la strategia in uno studio progettato per stimarne il beneficio, con misure biologiche più chiare e un gruppo di confronto capace di separare l'effetto del trattamento da selezione, tempistica e altre cure. Non è la prova che tre bambini siano stati guariti dalle cellule T. Non è la prova che le cellule abbiano attraversato la barriera emato-encefalica — il confine protettivo tra il sangue circolante e il tessuto cerebrale — e ucciso i tumori. Non è un trattamento che le famiglie possano attualmente richiedere al di fuori della ricerca.

Che cosa viene dopo

La domanda pratica di ReMIND — il trattamento poteva essere prodotto e somministrato? — richiede due conteggi. Un prodotto TAA-T alla prima dose prevista dallo studio o superiore è stato prodotto per 41 dei 48 pazienti sottoposti al prelievo, mentre 33 dei 51 pazienti consenzienti hanno ricevuto almeno un'infusione. Anche il processo di produzione del trattamento è migliorato durante lo studio. Le storie cliniche giustificano ulteriori ricerche, ma il prossimo studio dovrà porre una domanda diversa.

I ricercatori dovranno stabilire se le cellule riconoscano in modo affidabile i bersagli previsti, dove si rechino, quanto a lungo persistano e se i risultati migliorino rispetto ad altre cure. Serviranno inoltre studi più grandi per caratterizzare i danni poco comuni. Un futuro studio progettato per valutare il beneficio dovrà conservare le distinzioni che questa fase 1 non poteva risolvere: tipo di tumore, quantità di malattia, chemioterapia precedente all'infusione, trattamenti precedenti e terapie somministrate in seguito.

Per le famiglie che affrontano tumori cerebrali pediatrici, l'incertezza non equivale al vuoto. Tre lunghi intervalli possono meritare attenzione senza essere trasformati in una promessa. La forma più rispettosa della speranza è quella che dice la verità su quanto rimane ignoto.

Nota editoriale: ciò che i numeri non possono portare

È naturale desiderare che questa storia finisca con la guarigione di ogni bambino. Non è così. ReMIND è stato condotto in malattie nelle quali le famiglie possono trovarsi davanti a scelte terribili e i medici devono agire senza sapere se un trattamento sperimentale aiuterà, non avrà effetto o causerà danni.

Lo studio ha registrato lunghi intervalli liberi da malattia. Ha registrato anche eventi avversi gravi e la morte di P27. Gli sperimentatori hanno giudicato quell'evento fatale possibilmente correlato alle TAA-T e probabilmente correlato alla malattia di base; le immagini erano compatibili con la progressione. Questa incertezza non può essere risolta a posteriori e non deve essere trasformata in colpa.

Il codice P27 protegge la privacy di un bambino. Non dovrebbe rendere astratto quel bambino. Dietro ogni numero di paziente c'erano una persona giovane, una famiglia che prendeva decisioni sotto pressione e un'équipe clinica responsabile delle cure in circostanze nelle quali nessuna opzione offriva certezze. La partecipazione non obbligava nessuno di loro a produrre un risultato speranzoso o «eroico», e una morte non diventa un prezzo accettabile soltanto perché la ricerca successiva potrebbe impararne qualcosa.

Il progresso medico non nasce soltanto dai trattamenti che guariscono. Uno studio di fase 1 può anche stabilire che cosa sia possibile produrre e somministrare, individuare una dose per ulteriori prove, mostrare quali danni richiedano attenzione e indicare come debba cambiare un protocollo. Questa conoscenza non redime la sofferenza. Crea l'obbligo di riferirla onestamente, usarla per rendere più sicuri gli studi successivi e ricordare le persone che l'hanno resa possibile.

In breve

ReMIND era uno studio iniziale di fase 1 su cellule T coltivate dal sangue di ciascun partecipante ed espanse in laboratorio per reagire a tre proteine che possono essere presenti nelle cellule tumorali. Dei 51 bambini e giovani adulti con tumori ad alto rischio del cervello o del midollo spinale che hanno dato il consenso, 48 sono stati sottoposti al prelievo, 41 hanno ottenuto un prodotto alla prima dose prevista o superiore e 33 hanno ricevuto almeno un'infusione. La maggior parte dei problemi di salute registrati era lieve o moderata, ma tre pazienti trattati hanno avuto eventi gravi o peggiori considerati almeno possibilmente correlati; due hanno avuto gravi eventi con gonfiore del cervello o del tumore, forse correlati, tra cui un decesso che ha soddisfatto la regola dose-limitante dello studio. Nel gruppo con l'aggressivo tumore del tronco encefalico, nessuna scansione ha mostrato una riduzione o scomparsa sufficiente a raggiungere la soglia di risposta predefinita. Nei gruppi con tumori esterni al tronco encefalico, tre giovani pazienti hanno avuto intervalli liberi da malattia superiori a 31,8, 41,2 e 51,6 mesi dalla prima infusione, compresa una risposta completa secondo i criteri radiologici. Per un paziente il follow-up è terminato quando ha lasciato lo studio; per gli altri due gli intervalli erano ancora in corso alla data limite. Lo studio non aveva un gruppo di controllo, non era progettato per stabilire un beneficio e non può dimostrare che la terapia sperimentale con cellule T abbia causato quei risultati.

Valutazione critica

Che cosa mostra l'articolo: un prodotto personalizzato di cellule T diretto contro tre proteine associate ai tumori è stato ottenuto alla prima dose prevista dallo studio o superiore per 41 dei 48 pazienti sottoposti al prelievo; 33 dei 51 pazienti consenzienti hanno ricevuto almeno un'infusione. Un modello statistico ha scelto una dose per le prove successive. Lo studio ha documentato i problemi di salute verificatisi e registrato tre lunghi intervalli liberi da malattia dopo l'infusione.

Che cosa è promettente ma non dimostrato: che le cellule T sperimentali abbiano contribuito al controllo della malattia in alcuni pazienti, soprattutto quelli con pochissimo tumore visibile all'inizio, e possano diventare clinicamente utili dopo studi controllati.

Che cosa non mostra: che il trattamento abbia guarito tre bambini; che abbia causato la risposta completa o gli intervalli prolungati; che le cellule infuse in P41 abbiano dimostrato di riconoscere i bersagli previsti o di rimanere nell'organismo; che l'approccio funzioni in questo aggressivo tumore del tronco encefalico; o che il trattamento sia disponibile o sicuro in senso generale.

Principali limiti: era uno studio iniziale di sicurezza e dose nel quale tutti conoscevano il trattamento e nessuno era assegnato casualmente a un gruppo di confronto; sono stati trattati 33 pazienti con diagnosi diverse; i primi segnali di beneficio non erano la domanda principale; la sopravvivenza era misurata da punti iniziali diversi nei vari gruppi; il braccio C comprendeva soltanto quattro pazienti trattati e usava chemioterapia linfodepletiva prima dell'infusione; alcuni pazienti hanno ricevuto altre terapie; i tre casi eccezionali non partivano da un'area tumorale misurabile con affidabilità nelle scansioni — P41 aveva comunque malattia visibile che i medici potevano seguire, mentre P35 e P36

non potevano essere valutati abbastanza bene da classificare una risposta; le prove di laboratorio non potevano collegare direttamente le cellule infuse ai risultati successivi; e un evento fatale ha soddisfatto la regola più grave dello studio per la tossicità.

Quanta fiducia dovrebbe avere un lettore non specialista? Fiducia elevata nei risultati circoscritti sulla produzione e somministrazione del trattamento e sui problemi di salute registrati in questo gruppo. Fiducia elevata nel fatto che i tre intervalli documentati siano avvenuti dopo l'infusione. Fiducia bassa nel fatto che la terapia sperimentale con cellule T li abbia causati, perché lo studio non era progettato per rispondere a questa domanda.

Fonti

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