

The Clean Paper

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

Três pacientes jovens estavam vivos e sem doença anos após receber células T experimentais. O ensaio de fase 1 não pode mostrar o que causou esses resultados

O ReMIND infundiu em 33 crianças e adultos jovens com tumores cerebrais de alto risco células T cultivadas em laboratório a partir do sangue de cada paciente. As células foram expandidas para reagir a três proteínas que podem estar presentes em células cancerosas. Três pacientes tiveram intervalos sem doença superiores a 31,8, 41,2 e 51,6 meses desde a primeira infusão, incluindo uma resposta completa segundo os critérios de imagem. No grupo com tumores agressivos do tronco cerebral, nenhuma imagem mostrou redução ou desaparecimento suficientes para atingir o limiar de resposta predefinido pelo ensaio. O mesmo estudo inicial de segurança e dose registou uma morte suficientemente grave para contar contra o aumento da dose segundo suas regras. Sem grupo de comparação, o estudo não pode mostrar se as células T causaram os três resultados.

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

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

Author Correction

A Nature Medicine publicou uma Correção dos Autores em 22 de julho de 2026 para esclarecer a redação da declaração de conflitos de interesse. A versão corrigida é usada aqui; os dados clínicos e as conclusões não foram alterados.

Author Correction →

Três pacientes jovens estavam vivos e sem doença anos após receber células T experimentais. O ensaio de fase 1 não pode mostrar o que causou esses resultados

Mais de 31,8 meses. Mais de 41,2 meses. Mais de 51,6 meses.

São três intervalos sem doença documentados desde a primeira infusão de um tratamento experimental com células T. O primeiro pertenceu a um paciente de 14 anos cujo meduloblastoma havia retornado várias vezes; a observação terminou quando o paciente deixou o estudo. O segundo pertenceu a um paciente de 8 anos com um astroblastoma raro e ainda estava em curso na data de fecho do artigo. O terceiro pertenceu a um paciente de 14 anos cujo glioblastoma havia retornado e também continuava em curso.

Uma contagem de meses pode soar clínica e distante. Aqui, é a única maneira honesta de manter o facto humano em vista. O artigo não nos diz como foram vividos esses anos. Diz, sim, que três pacientes jovens com tumores cerebrais de alto risco estavam vivos e sem doença documentada por períodos medidos em anos após receberem as células.

Ele **não** nos diz que as células causaram esses resultados.

Esta distinção é a espinha dorsal desta história. O ReMIND foi aberto, o que significa que famílias e profissionais sabiam qual tratamento era administrado. Também não foi aleatorizado: não havia um grupo de comparação designado. E era de fase 1, um estudo inicial construído primeiro para testar se células T dirigidas a vários alvos podiam ser produzidas, administradas e estudadas numa dose tolerável — não para testar se melhoravam a sobrevivência. Registou três histórias clínicas excepcionais. Também registou que, no grupo com tumores agressivos do tronco cerebral, nenhum exame mostrou redução ou desaparecimento suficientes para atingir o limiar de resposta predefinido pelo ensaio; dois eventos graves possivelmente relacionados ao tratamento envolvendo inchaço tumoral; e um evento fatal suficientemente grave para contar contra o aumento da dose segundo as regras do estudo.

Os anos são reais. A atribuição é incerta. As duas verdades merecem estar no centro da história.

Um tratamento produzido a partir do sangue de cada paciente

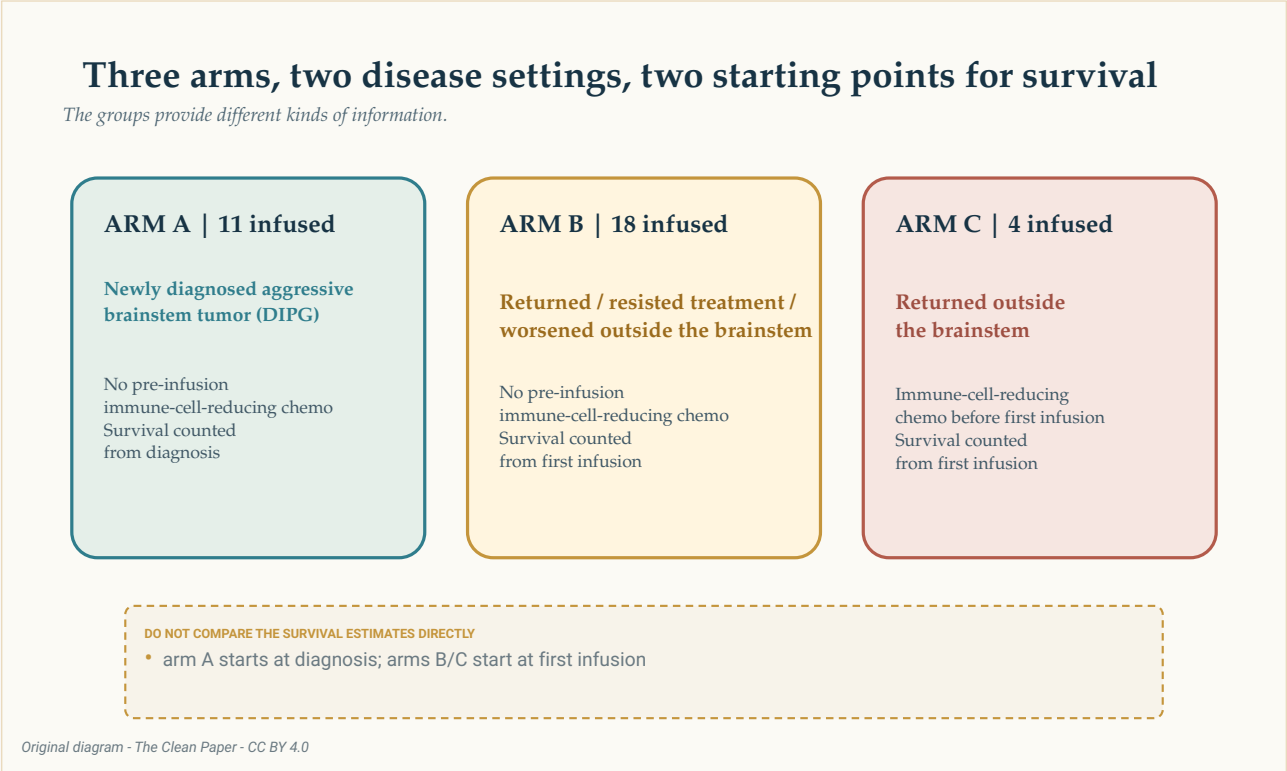
O tratamento é chamado de **terapia TAA-T**, abreviação de células T específicas para antigénios associados a tumores. Células T são células imunitárias capazes de reconhecer determinados fragmentos moleculares. Os investigadores recolheram sangue de cada participante e depois cultivaram em laboratório as células T da própria pessoa, expondo-as a fragmentos de três proteínas associadas a tumores: **WT1** (tumor de Wilms 1), **PRAME** (antigénio preferencialmente expresso em melanoma) e **survivina**, uma proteína envolvida na sobrevivência e na divisão celular. Essas proteínas podem estar presentes em tumores cerebrais pediátricos e funcionar como sinais para células imunitárias, mas não são exclusivas do cancro.

Não eram **células CAR-T**, que são células T geneticamente modificadas para carregar um receptor projetado em laboratório — um novo sensor para um alvo escolhido. O ReMIND usou uma abordagem diferente: selecionou e expandiu células T que ocorrem naturalmente e reagiam aos fragmentos das três proteínas-alvo, sem modificá-las geneticamente. As células foram testadas, congeladas e depois administradas numa veia. Ao mirar três alvos, e não apenas um, os investigadores esperavam reduzir a possibilidade de um tumor composto por diferentes tipos de células escapar porque somente algumas células apresentavam um determinado alvo.

> **Como isso difere das células CAR-T?**
>
> A fabricação de células CAR-T fornece às células T um receptor novo e artificial para que reconheçam diretamente um marcador escolhido. A fabricação de TAA-T não acrescenta um receptor. Ela cultiva uma população mista de células T não modificadas cujos receptores existentes respondem a fragmentos proteicos associados a WT1, PRAME ou survivina. São formas diferentes de produzir um tratamento com células imunitárias; evidências de que uma abordagem funciona em determinado cancro não podem ser transferidas para a outra.

É uma estratégia plausível, não um mecanismo clínico demonstrado. O ensaio não mostrou que as células infundidas entraram num tumor específico, permaneceram ali ou o destruíram. As suas perguntas principais eram mais básicas: era possível fabricar um produto utilizável? Era possível administrá-lo? Qual dose deveria avançar? Quais toxicidades apareceriam?

O ReMIND incluiu três grupos no Children's National Hospital. O **braço A** reuniu pacientes com **glioma pontino intrínseco difuso (DIPG)** recém-diagnosticado, um tumor agressivo que cresce de forma infiltrativa na ponte, parte do tronco cerebral, e é difícil de remover cirurgicamente. O **braço B** incluiu tumores do cérebro e da medula espinhal fora do tronco cerebral que haviam retornado, resistido ao tratamento ou piorado. Nenhum desses grupos recebeu linfodepleção, um ciclo curto de quimioterapia que reduz temporariamente algumas das células imunitárias já existentes no corpo antes de uma infusão de células imunitárias. O **braço C** foi uma expansão com quatro pacientes cujos tumores fora do tronco cerebral haviam retornado e acrescentou essa quimioterapia antes da infusão, usando fludarabina e ciclofosfamida.



O ReMIND usou três braços com doenças diferentes e diferentes usos de quimioterapia antes da infusão. No braço A, a sobrevivência foi medida desde o diagnóstico; nos braços B e C, desde a primeira infusão de TAA-T, portanto as estimativas não podem ser comparadas diretamente.

The Clean Paper CC BY 4.0

Cinquenta e um consentiram; trinta e três receberam a infusão

O número de pacientes diminuiu em cada etapa prática.

Cinquenta e um pacientes consentiram. Quarenta e oito tiveram sangue recolhido. Para 41 desses 48, ou 85,4%, foi fabricado um produto TAA-T na primeira dose planeada do ensaio ou em dose superior. Trinta e três receberam pelo menos uma infusão: 11 no braço A, 18 no braço B e 4 no braço C.

Alguns pacientes deixaram de atender aos critérios ou morreram antes do tratamento. Sete pacientes cujo sangue havia sido recolhido não chegaram a um produto utilizável no primeiro nível de dose planeado pelo ensaio: seis porque as células não se multiplicaram o suficiente no laboratório e um porque o produto não passou por um controlo de qualidade obrigatório. Nove pacientes cujo rendimento inicial foi inadequado precisaram ser transferidos para uma dose menor.

O processo melhorou durante o estudo. Depois de recolhas maiores de sangue e mudanças na forma de cultivo das células, todos os 14 pacientes cujo sangue foi recolhido após essas alterações produziram pelo menos uma dose de tratamento no primeiro nível planeado pelo ensaio ou acima dele. Isso é evidência real sobre a capacidade de produzir o tratamento. Não é um resultado clínico dos

pacientes.



O ensaio começou com 51 pacientes que consentiram e infundiu 33. Os 18 ausentes fazem parte da evidência: recolha de sangue, fabricação do tratamento, manutenção dos critérios do ensaio e piora da saúde influenciaram quem chegou ao tratamento.

The Clean Paper CC BY 4.0

Usando seu modelo estatístico de dose e segurança, o estudo selecionou como alvo **80 milhões de células por dose para cada metro quadrado de superfície corporal estimada (8×10^7 células/m^2)**. A superfície corporal é uma estimativa clínica do tamanho geral do corpo calculada a partir da altura e do peso; não significa que os médicos mediram uma área de pele, o cérebro ou o tumor. Ensaios oncológicos e pediátricos usam essa medida para ajustar uma dose planeada entre pacientes de tamanhos diferentes — por exemplo, um paciente com superfície corporal estimada de 1,2 m^2 teria como alvo 96 milhões de células numa infusão. O modelo também classificou a dose de 80 milhões de células por m^2 como a dose máxima tolerada estimada — a maior dose que se esperava permanecer abaixo do limiar de toxicidade inaceitável do ensaio. A formulação importa: os pacientes efetivamente tratados nunca alcançaram um teto de toxicidade observado. Foi uma recomendação baseada em modelo para um estudo de fase 2, não prova de que a dose seja amplamente segura.

A maioria dos efeitos adversos registados foi leve ou moderada. Um evento fatal cumpriu a regra de toxicidade limitante da dose

Um evento adverso é qualquer problema de saúde registado durante o estudo; não é automaticamente causado pelo tratamento. Graus 1 e 2 significam leve ou moderado, grau 3 é grave, grau 4 representa risco de vida e grau 5 é morte. Em todo o ReMIND, 293 dos 332 eventos adversos registados, ou 88%, foram de grau 1 ou 2. Entre os eventos comuns estavam dor de cabeça, fadiga ou letargia, náuseas e vómitos. Três dos 33 pacientes infundidos tiveram eventos de grau 3 ou superior que apareceram ou pioraram depois do tratamento e foram considerados pelo menos possivelmente relacionados à terapia TAA-T. Dois pacientes tiveram eventos graves possivelmente relacionados envolvendo edema — inchaço no cérebro, ao redor dele ou no tumor.

Um deles foi **P27**, paciente com DIPG. Dez dias após a infusão, P27 desenvolveu hidrocefalia, um acumulação perigoso de líquido dentro do cérebro, junto com inchaço tumoral e dificuldade respiratória. O paciente não melhorou depois que os médicos colocaram um tubo de drenagem chamado derivação e aumentaram o tratamento com corticoides para reduzir o inchaço. O evento fatal foi classificado como uma **toxicidade limitante da dose de grau 5**: segundo o protocolo, era suficientemente grave para contar contra novos aumentos da dose.

O próprio registo de segurança do ensaio preserva dois julgamentos de atribuição ao mesmo tempo: o evento foi considerado possivelmente relacionado à terapia TAA-T e provavelmente relacionado à doença de base. As imagens eram compatíveis com progressão tumoral. O estudo não consegue escolher uma única causa, e um artigo sobre ele também não deve fazê-lo.

A morte levou à suspensão temporária das inclusões. O protocolo foi alterado para exigir um período maior de estabilidade neurológica e um intervalo menor entre a radioterapia e a primeira infusão. Depois disso, outros cinco pacientes do braço A foram tratados nas mesmas doses planeadas ou em doses superiores sem outro evento que cumprisse a regra de toxicidade limitante da dose.

O segundo evento grave ocorreu em **P42**, que tinha um glioma difuso de linha média em progressão no tálamo, uma região profunda do cérebro. Dezesseis dias após a infusão, uma ressonância magnética mostrou inchaço cerebral acompanhado de dor de cabeça e outros sintomas neurológicos. Os sintomas voltaram ao nível anterior após bevacizumabe, um medicamento capaz de reduzir o inchaço associado ao tumor. Esse evento não cumpriu a regra de toxicidade limitante da dose.

Todos os quatro pacientes do braço C desenvolveram citopenias temporárias de grau 3 — baixas contagens de células sanguíneas — esperadas em razão da quimioterapia antes da infusão; esses eventos foram excluídos da análise combinada de segurança da TAA-T. Um participante de todo o estudo cumpriu retrospectivamente os critérios para síndrome leve de liberação de citocinas, uma reação inflamatória em todo o corpo que pode ocorrer quando células imunitárias são ativadas.

A conclusão calibrada é que o tratamento TAA-T foi geralmente tolerável nesta pequena coorte de fase 1. A palavra irrestrita **seguro** apagaria o tamanho do estudo, os dois eventos graves de inchaço e a toxicidade fatal limitante da dose.

O que aconteceu nos diferentes grupos

As duas populações clínicas precisam permanecer separadas.

No braço A, o grupo com DIPG, a mediana de sobrevivência livre de progressão — o tempo até o tumor piorar ou o paciente morrer — foi de **10,5 meses desde o diagnóstico**. A mediana de sobrevivência global — o tempo durante o qual os pacientes permaneceram vivos — foi de **13,7 meses desde o diagnóstico**. Dez pacientes tinham exames avaliáveis pelas regras de resposta predefinidas no protocolo: seis apresentaram doença estável, o que significa nem redução suficiente para contar como resposta nem crescimento suficiente para contar como progressão, e quatro apresentaram doença progressiva. **Nenhum exame mostrou redução ou desaparecimento suficientes para atingir o limiar predefinido pelo ensaio para uma resposta objetiva.**

Os braços B e C agruparam vários tumores fora do tronco cerebral que haviam retornado, resistido ao tratamento ou piorado, porque o braço C era pequeno demais para uma comparação significativa isoladamente. Aqui, a sobrevivência foi contada desde a **primeira infusão**, e não desde o diagnóstico. O tempo mediano até a piora do tumor ou a morte foi de **5,0 meses**, e o tempo mediano de vida foi de **12,7 meses**, ambos medidos a partir da infusão. Essas estimativas não podem ser comparadas diretamente com os números do braço A, contados desde o diagnóstico.

Entre dez pacientes dos braços B e C com doença mensurável — pelo menos uma área tumoral que podia ser medida de forma fiável nos exames —, cinco apresentaram doença estável e cinco, doença progressiva. Um dos cinco classificados com doença estável, P37, teve redução da lesão superior a 90%, mas piorou antes que um segundo exame pudesse confirmá-la. Uma resposta parcial exigia redução suficiente para ultrapassar o limiar predefinido pelo protocolo e confirmação em exame posterior; por isso, o protocolo não classificou o resultado de P37 como resposta parcial.

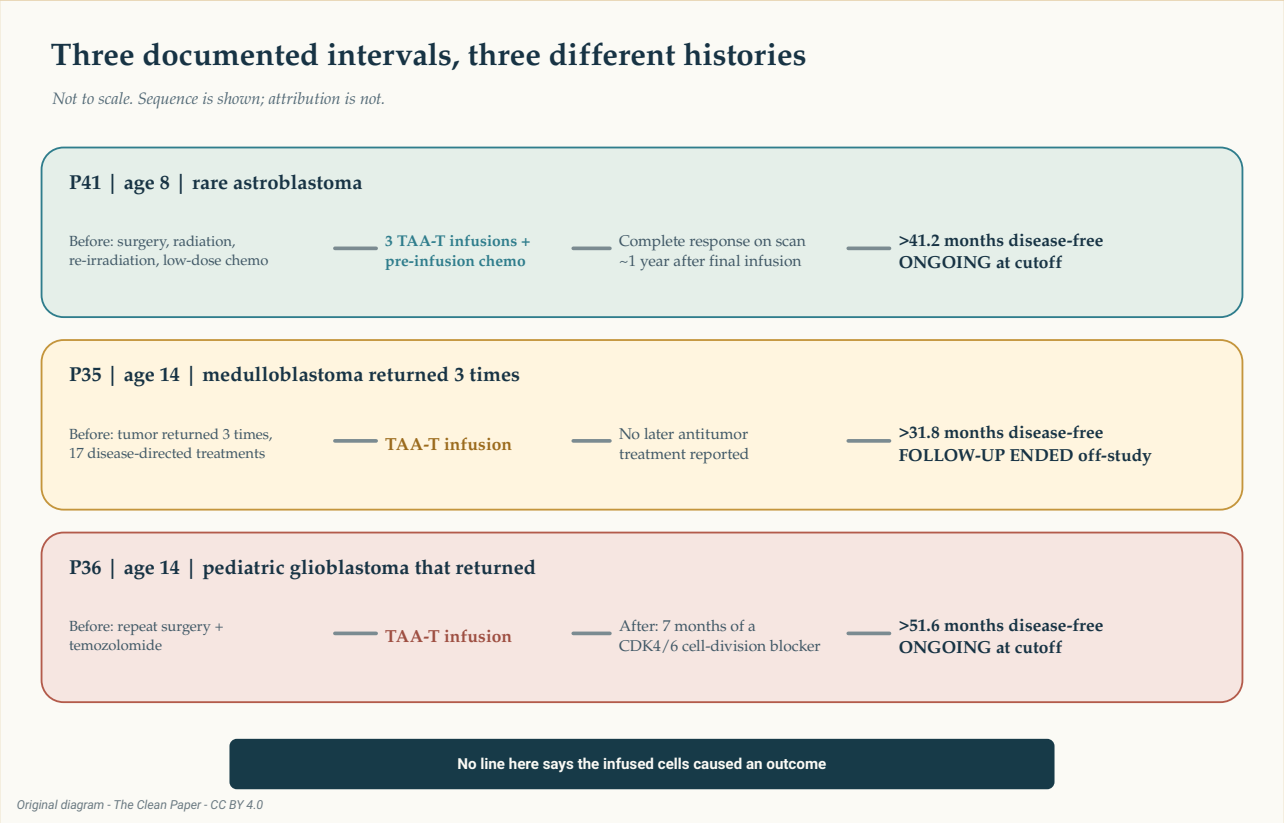
Outros cinco pacientes tinham doença não mensurável, mas ainda avaliável: os médicos conseguiam julgar mudanças nas imagens, mas nenhuma área tumoral atendia aos critérios para medição fiável de tamanho. As melhores respostas foram uma resposta completa, três casos de doença estável e um de doença progressiva. A resposta completa pertenceu a P41. Segundo as regras de imagem do protocolo, «resposta completa» significava que a doença não alvo visível havia desaparecido; não significava prova de cura. Não era uma redução percentual fiável de uma lesão-alvo mensurável e não pertence à contagem dos dez pacientes com doença mensurável.

Como os radiologistas classificam uma resposta?

Antes do tratamento, os radiologistas identificam lesões «alvo» suficientemente grandes e nítidas para serem medidas repetidamente. Outras áreas visíveis de doença podem ser acompanhadas como doença «não alvo», sem atribuir a elas uma variação percentual fiável. Uma resposta parcial exige redução suficiente das lesões-alvo medidas e, em geral, um exame posterior que a confirme. Uma resposta completa exige o desaparecimento segundo os critérios de imagem aplicáveis. Esses rótulos descrevem imagens em determinados momentos; por si sós, não provam uma cura nem identificam qual tratamento causou a mudança.

Três vidas, três histórias de evidência diferentes

Os três intervalos longos são mais fáceis de interpretar incorretamente quando comprimidos numa única frase. Os seus históricos de tratamento e suas limitações de medição não eram iguais.



P41, P35 e P36 tiveram, cada um, um longo intervalo documentado sem doença após a primeira infusão, mas diferiam quanto a tratamentos anteriores, tratamentos posteriores, possibilidade de medir a doença no início e situação do seguimento. As linhas do tempo mostram sequência, não causalidade.

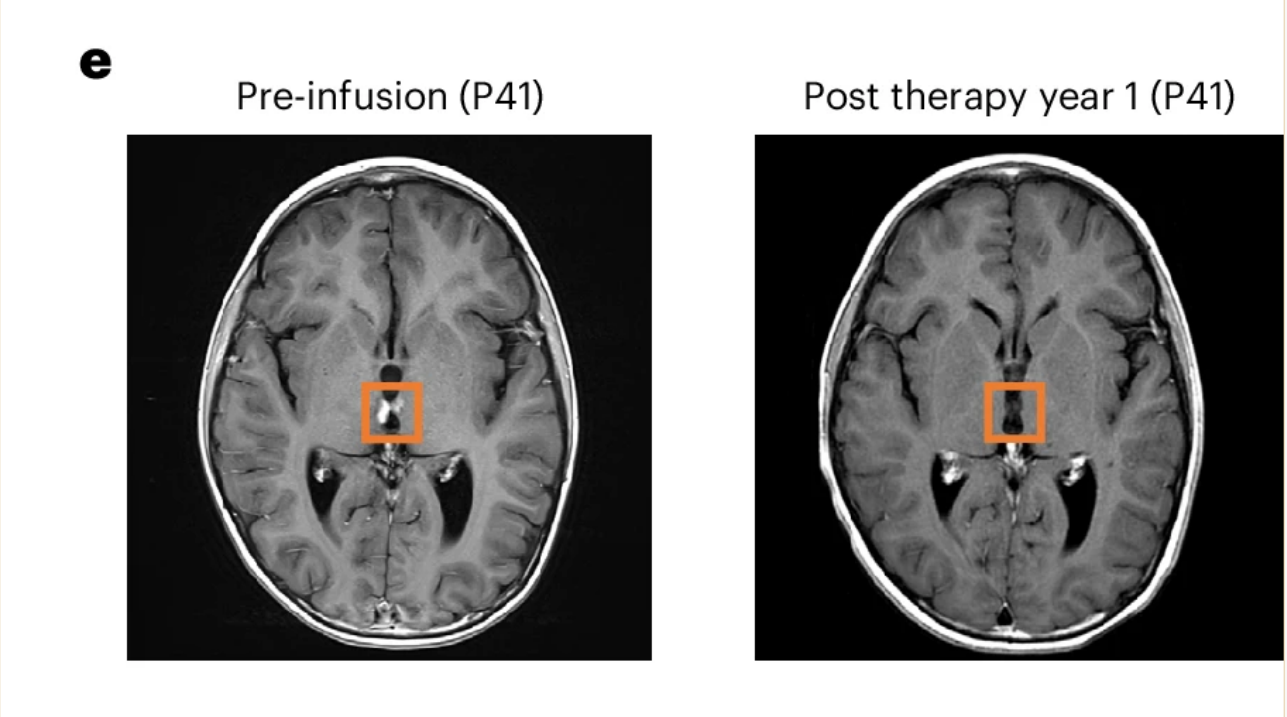
The Clean Paper CC BY 4.0

P41: uma resposta completa com um ponto de partida difícil

P41 entrou no ensaio aos 8 anos com um **astroblastoma recorrente que apresentava um rearranjo génico EWSR1-BEND2**, uma característica rara do tumor na qual dois genes se uniram. O tumor envolvia o terceiro ventrículo, um dos espaços profundos do cérebro preenchidos por líquido. A criança havia passado por remoção cirúrgica e radioterapia focal, depois por um segundo ciclo de radioterapia cerca de sete meses antes da TAA-T e por quimioterapia em baixa dose concluída aproximadamente dois meses antes da infusão. P41 entrou no braço C, recebeu a quimioterapia redutora de células imunitárias antes da infusão e depois três infusões de TAA-T.

Depois que especialistas reavaliaram as imagens cerebrais, a doença no início foi classificada como **não mensurável, mas avaliável**: suficientemente visível para ser julgada, porém inadequada para uma medição fiável de tamanho. Aproximadamente um ano depois da infusão final, o desapareci-

mento da lesão não alvo sustentou a classificação dos autores de resposta completa nas imagens. Os dados de origem mostram um intervalo sem doença superior a **41,2 meses desde a primeira infusão**, ainda em curso na data de fecho de 1.º de janeiro de 2026.



Estas imagens de ressonância magnética ponderadas em T1 após contraste mostram P41 antes da infusão e um ano depois da infusão final. Os quadrados laranja, acrescentados pelos autores do estudo, marcam a região onde havia uma lesão com realce antes da infusão e onde ela estava ausente após um ano; os autores classificaram isso como resposta completa. O desaparecimento é uma observação real e esperançosa, mas este caso isolado não nos pode dizer o que o causou: a doença inicial de P41 era avaliável, mas não podia ser medida de forma fiável; a criança havia recebido nova radioterapia e quimioterapia antes da TAA-T; a resposta foi tardia; e o ensaio não tinha grupo de controlo.

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

Essa é a observação mais impressionante do ensaio e sua história causal mais frágil. A história natural do tumor não está completamente definida. A quantidade de tumor viável no início era difícil de confirmar. A nova radioterapia e a quimioterapia vieram antes das células. A resposta foi tardia, e não havia grupo de controlo.

As evidências imunológicas não fecham essa lacuna. O estudo usou um **ensaio ELISpot**, um teste laboratorial que deteta sinais liberados por células T individuais quando reagem a um alvo escolhido. As células fabricadas para P41 tiveram resultado negativo segundo as regras originais de análise do estudo. Um resultado positivo apareceu somente numa reanálise menos rigorosa e depois foi removido por preocupação com falso positivo; a placa do teste estava rachada, poderia ter ocorrido vazamento e não restava produto para repetir o teste. Os investigadores também não conseguiram rastrear as células infundidas por suas assinaturas únicas de receptores de células T, chamadas de **clonótipos**. Não restava produto para estabelecer quais assinaturas pertenciam à infusão, e amostras posteriores de células imunitárias mistas do sangue foram usadas apenas numa análise ampla, não numa correspondência direta entre produto e sangue. Portanto, as amostras disponíveis não podiam

estabelecer diretamente a persistência ou a expansão, em longo prazo, das células do produto infundido.

> **O que esses testes imunológicos podem mostrar?**
>
> O ELISpot pergunta se células T liberam um sinal quando expostas a um alvo selecionado em laboratório. O rastreio por assinatura de receptores pergunta se as mesmas famílias de células T encontradas no produto infundido podem ser localizadas e medidas posteriormente no sangue ou no tecido. Um resultado convincente poderia sustentar uma cadeia entre reconhecimento do alvo e persistência, mas ainda não provaria que as células causaram uma resposta clínica. Aqui, problemas técnicos e a ausência de amostras correspondentes deixaram incompleta até essa cadeia de apoio.

O estudo, portanto, não demonstrou que as células infundidas em P41 reconheciam os alvos pretendidos, permaneceram no corpo ou causaram a resposta completa.

P35: mais de 31,8 meses, depois o seguimento terminou

P35 entrou aos 14 anos com meduloblastoma de grau 4, um cancro cerebral de alto grau, diagnosticado pela primeira vez aos 7 anos. Até a inclusão no ensaio, a doença havia retornado três vezes e o paciente havia recebido **17 tratamentos dirigidos à doença**.

Depois da TAA-T, o artigo relata estabilidade prolongada nas imagens sem tratamento antitumoral adicional. Os dados de origem documentam um intervalo sem doença superior a **31,8 meses desde a primeira infusão**. Nesse momento, P35 deixou o estudo. Nas estatísticas do ensaio, a observação foi **censurada**: o seguimento parou ali, sem pressupor o que aconteceu depois. O intervalo não deve ser estendido até a data final de corte do artigo.

No início, a doença não podia ser medida de forma fiável nem avaliada suficientemente bem nas imagens para classificar uma resposta. O extenso histórico de tratamento e a ausência de um comparador aleatorizado tornam impossível atribuir o intervalo a uma única intervenção.

P36: cirurgia e quimioterapia antes, tratamento direcionado depois

P36 entrou aos 14 anos com glioblastoma pediátrico recorrente após progressão durante quimioterapia padrão mais radioterapia e um **inibidor de PARP** experimental, um medicamento destinado a bloquear uma das vias usadas pelas células tumorais para reparar DNA danificado. O tumor progrediu cerca de três meses antes da primeira infusão; uma nova cirurgia e quimioterapia com temozolomida vieram antes da TAA-T.

Nenhum tratamento dirigido à doença foi administrado durante a terapia ativa com TAA-T, mas, depois da infusão final, P36 recebeu sete meses de um **inibidor de CDK4/6**, um medicamento direcionado concebido para retardar a divisão celular. Os dados de origem documentam um intervalo sem doença superior a **51,6 meses desde a primeira infusão**, ainda em curso na data de fecho do

estudo.

Esse é o mais longo dos três intervalos. Também está inserido numa sequência que contém cirurgia, quimioterapia, TAA-T e tratamento direcionado posterior. O ensaio não consegue separar seus efeitos.

Porque é que «depois de» não pode transformar-se em «por causa de»

Essas histórias importam precisamente porque seus limites permanecem ao lado delas.

O ReMIND não foi aleatorizado, não tinha grupo de controlo simultâneo e não era suficientemente grande nem foi concebido para testar se o tratamento funcionava. Os braços B e C agruparam diagnósticos, quantidades de doença, tratamentos anteriores e cursos esperados de doença diferentes; reuni-los foi uma escolha descritiva feita depois que os investigadores viram os dados. O braço C acrescentou quimioterapia redutora de células imunitárias antes da infusão, enquanto o braço B não. Alguns pacientes buscaram tratamentos adicionais depois da TAA-T. As pessoas que permaneceram sem progressão tinham muito pouco tumor visível no início, o que, por si só, pode influenciar o resultado.

O ClinicalTrials.gov e o artigo contam a participação de formas diferentes. O registo atualmente lista 33 pessoas como incluídas e concentra sua principal medida de segurança nos primeiros 42 dias. O artigo e o protocolo começam com 51 pessoas que consentiram, informam 33 que receberam infusão e descrevem como perguntas principais a segurança, se o tratamento podia ser produzido e administrado e qual dose deveria avançar. Este texto usa as definições do artigo científico e do protocolo, em vez de combinar os dois sistemas de contagem.

Nenhuma dessas ressalvas torna os três intervalos sem importância. Elas determinam que tipo de importância a evidência pode sustentar.

O resultado é um **sinal preliminar**: um motivo para testar a estratégia num estudo planeado para estimar benefício, com medições biológicas mais claras e um grupo de comparação capaz de separar o tratamento da seleção, do momento e de outros cuidados. Não é evidência de que três crianças foram curadas por células T. Não é evidência de que as células atravessaram a barreira hematoencefálica — a fronteira protetora entre o sangue circulante e o tecido cerebral — e destruíram os tumores. Não é um tratamento que as famílias possam solicitar atualmente fora de investigações.

O que vem a seguir

A pergunta prática do ReMIND — o tratamento podia ser produzido e administrado? — exige duas contagens. Um produto TAA-T na primeira dose planeada do ensaio ou acima dela foi fabricado para 41 dos 48 pacientes que tiveram sangue recolhido, enquanto 33 dos 51 que consentiram receberam

pelo menos uma infusão. O processo de produção do tratamento também melhorou durante o ensaio. As histórias clínicas justificam novos trabalhos, mas o próximo estudo precisa fazer uma pergunta diferente.

Os investigadores terão de estabelecer se as células reconhecem de forma fiável os alvos pretendidos, para onde viajam, por quanto tempo persistem e se os resultados melhoram em comparação com outros cuidados. Estudos maiores também serão necessários para caracterizar danos incomuns. Um ensaio futuro projetado para testar benefício terá de preservar as distinções que este estudo de fase 1 não conseguiu resolver: tipo de tumor, quantidade de doença, quimioterapia antes da infusão, tratamento anterior e tratamento administrado depois.

Para famílias que enfrentam tumores cerebrais pediátricos, incerteza não é o mesmo que vazio. Três intervalos longos podem merecer atenção sem serem transformados numa promessa. A versão mais respeitosa da esperança é aquela que diz a verdade sobre quanto ainda permanece desconhecido.

Nota editorial: o que os números não conseguem carregar

É natural desejar que esta história terminasse com todas as crianças curadas. Não termina. O ReMIND foi realizado em doenças diante das quais famílias podem enfrentar escolhas terríveis e profissionais precisam agir sem saber se um tratamento experimental ajudará, não terá efeito ou causará dano.

O estudo registou longos intervalos sem doença. Também registou eventos adversos graves e a morte de P27. Os investigadores julgaram que esse evento fatal era possivelmente relacionado à TAA-T e provavelmente relacionado à doença de base; as imagens eram compatíveis com progressão. Essa incerteza não pode ser resolvida depois do ocorrido e não deve ser transformada em culpa.

O código P27 protege a privacidade de uma criança. Não deveria torná-la abstrata. Por trás de cada número de paciente havia uma pessoa jovem, uma família tomando decisões sob pressão e uma equipa clínica responsável pelos cuidados em circunstâncias nas quais nenhuma opção oferecia certeza. A participação não obrigava ninguém a produzir um resultado esperançoso ou «heroico», e uma morte não se torna um preço aceitável apenas porque investigações posteriores podem aprender com ela.

O progresso médico não é feito apenas por tratamentos que curam. Um estudo de fase 1 também pode estabelecer o que pode ser produzido e administrado, identificar uma dose para testes posteriores, mostrar quais danos exigem atenção e indicar como um protocolo precisa mudar. Esse conhecimento não redime o sofrimento. Ele cria a obrigação de relatá-lo honestamente, usá-lo para tornar estudos posteriores mais seguros e lembrar as pessoas que o tornaram possível.

Resumo claro

O ReMIND foi um ensaio inicial de fase 1 com células T cultivadas a partir do sangue de cada participante e expandidas em laboratório para reagir a três proteínas que podem estar presentes em

células cancerosas. Das 51 crianças e adultos jovens com tumores de alto risco no cérebro ou na medula espinhal que consentiram, 48 tiveram sangue recolhido, 41 tiveram um produto fabricado na primeira dose planeada ou em dose superior e 33 receberam pelo menos uma infusão. A maioria dos problemas de saúde registados foi leve ou moderada, mas três pacientes infundidos tiveram eventos graves ou piores considerados pelo menos possivelmente relacionados; dois tiveram eventos graves possivelmente relacionados a inchaço cerebral ou tumoral, incluindo uma morte que cumpriu a regra de toxicidade limitante da dose do ensaio. No grupo com tumores agressivos do tronco cerebral, nenhum exame mostrou redução ou desaparecimento suficientes para atingir o limiar de resposta predefinido. Nos grupos com tumores fora do tronco cerebral, três pacientes jovens tiveram intervalos sem doença superiores a 31,8, 41,2 e 51,6 meses desde a primeira infusão, incluindo uma resposta completa segundo os critérios de imagem. O seguimento terminou quando um paciente deixou o estudo; os outros dois intervalos ainda estavam em curso na data de fecho. O ensaio não tinha grupo de controlo, não foi projetado para estabelecer benefício e não pode mostrar que a terapia experimental com células T causou esses resultados.

Verificação sem rodeios

O que o artigo mostra: Um produto personalizado de células T dirigido a três proteínas associadas a tumores foi fabricado na primeira dose planeada do ensaio ou acima dela para 41 dos 48 pacientes que tiveram sangue recolhido; 33 dos 51 pacientes que consentiram receberam pelo menos uma infusão. Um modelo estatístico selecionou uma dose para testes posteriores. O ensaio documentou os problemas de saúde ocorridos e registou três longos intervalos sem doença depois da infusão.

O que é promissor, mas não foi demonstrado: Que as células T experimentais tenham contribuído para o controlo da doença em alguns pacientes, especialmente naqueles com muito pouco tumor visível no início, e que possam se tornar clinicamente úteis depois de testes controlados.

O que ele não mostra: Que o tratamento curou três crianças; que causou a resposta completa ou os intervalos prolongados; que foi demonstrado que as células infundidas em P41 reconheciam os alvos pretendidos ou permaneciam no corpo; que a abordagem funciona neste tumor agressivo do tronco cerebral; ou que o tratamento esteja disponível ou seja amplamente seguro.

Principais limitações: Foi um estudo inicial de segurança e dose no qual todos sabiam qual tratamento era administrado e ninguém foi designado aleatoriamente para um grupo de comparação; 33 pacientes com diagnósticos diferentes receberam infusão; sinais iniciais de benefício não eram a pergunta principal; a sobrevivência foi medida a partir de pontos diferentes entre os grupos; o braço C continha apenas quatro pacientes infundidos e usou quimioterapia redutora de células imunitárias antes da infusão; alguns pacientes receberam outras terapias; os três casos excepcionais não começaram com uma área tumoral que pudesse ser medida de forma fiável nos exames — P41 ainda tinha doença visível que os médicos podiam acompanhar, enquanto P35 e P36 não podiam ser avaliados bem o suficiente para classificar uma resposta —; as evidências laboratoriais não puderam ligar diretamente as células infundidas aos resultados posteriores; e um evento fatal cumpriu a regra mais grave de toxicidade do ensaio.

Quanta confiança um leitor geral deve ter? Alta confiança nos achados restritos sobre a produção e a administração do tratamento e sobre os problemas de saúde registados neste grupo. Alta confiança de que os três intervalos documentados ocorreram depois da infusão. Baixa confiança de que a terapia experimental com células T tenha causado esses resultados, porque o ensaio não foi projetado para responder a essa pergunta.

Fontes

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