

The Clean Paper

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

Tre pacientë të rinj ishin gjallë pa sëmundje vite pas marrjes së qelizave T eksperimentale. Prova e fazës 1 nuk mund të tregojë çfarë i shkaktoi këto rezultate

ReMIND u dha me infuzion qeliza T të rritura në laborator nga gjaku i vetë secilit pacient 33 fëmijëve dhe të rinjve me tumore të trurit me rrezik të lartë. Qelizat u zgjeruan për të reaguar ndaj tre proteinave që mund të jenë të pranishme në qelizat kanceroze. Tre pacientë patën intervale pa sëmundje më të gjata se 31,8, 41,2 dhe 51,6 muaj nga infuzioni i parë, përfshirë një përgjigje të plotë sipas kritereve të imazherisë. Në grupin me tumor agresiv të trungut të trurit, asnjë skanim nuk tregoi tkurrje ose zhdukje të mjaftueshme për të përmbushur pragun e paracaktuar të përgjigjes së provës. E njëjta provë e hershme e sigurisë dhe dozës regjistroi një vdekje mjaft serioze sa të numërohej kundër rritjes së dozës sipas rregullave të saj. Pa grup krahasimi, studimi nuk mund të tregojë nëse qelizat T i shkaktuan tre rezultatet.

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 publikoi një Author Correction më 22 korrik 2026 për të sqaruar formulimin në deklaratën e interesave konkurruese. Këtu përdoret artikulli i korrigjuar; të dhënat klinike dhe përfundimet nuk u ndryshuan.

Author Correction →

Tre pacientë të rinj ishin gjallë pa sëmundje vite pas marrjes së qelizave T eksperimentale. Prova e fazës 1 nuk mund të tregojë çfarë i shkaktoi këto rezultate

Më shumë se 31,8 muaj. Më shumë se 41,2 muaj. Më shumë se 51,6 muaj.

Këto janë tre intervale pa sëmundje të dokumentuara nga infuzioni i parë i një trajtimi eksperimental me qeliza T. I pari i përkiste një 14-vjeçari, medulloblastoma e të cilit ishte rikthyer disa herë; vëzhgimi përfundoi kur pacienti u largua nga studimi. I dyti i përkiste një 8-vjeçari me një astroblastomë të rrallë dhe ishte ende në vazhdim në datën e prerjes së punimit. I treti i përkiste një 14-vjeçari, glioblastoma e të cilit ishte rikthyer, dhe gjithashtu vazhdonte ende.

Një numër muajsh mund të tingëllojë klinik dhe i largët. Këtu është mënyra e vetme e ndershme për ta mbajtur faktin njerëzor në fokus. Punimi nuk na tregon si u ndien ato vite. Na tregon se tre pacientë të rinj me tumore të trurit me rrezik të lartë ishin gjallë pa sëmundje të dokumentuar për periudha të matura në vite pasi morën qelizat.

Ai **nuk** na tregon se qelizat i shkaktuan këto rezultate.

Ky dallim është shtylla kurrizore e kësaj historie. ReMIND ishte open-label, që do të thotë se familjet dhe klinicistët e dinin çfarë trajtimi jepej. Ishte gjithashtu jo i randomizuar: nuk kishte një grup krahasimi të caktuar. Dhe ishte faza 1, një studim i hershëm i ndërtuar së pari për të testuar nëse qelizat T me shumë objektiva mund të prodhoheshin, të jepeshin dhe të studioheshin në një dozë të tolerueshme — jo nëse përmirësonin mbijetesën. Ai regjistroi tre histori klinike të jashtëzakonshme. Por regjistroi gjithashtu që, në grupin me tumor agresiv të trungut të trurit, asnjë skanim nuk tregoi tkurrje ose zhdukje të mjaftueshme për të përmbushur pragun e paracaktuar të përgjigjes së provës, dy ngjarje serioze që mund të kishin lidhje me trajtimin dhe përfshinin ënjtje të tumorit, si dhe një ngjarje fatale mjaft serioze sa të numërohej kundër rritjes së dozës sipas rregullave të provës.

Vitet janë reale. Atribuimi është i pasigurt. Të dyja të vërtetat meritojnë të jenë në qendër të historisë.

Një trajtim i prodhuar nga gjaku i vetë secilit pacient

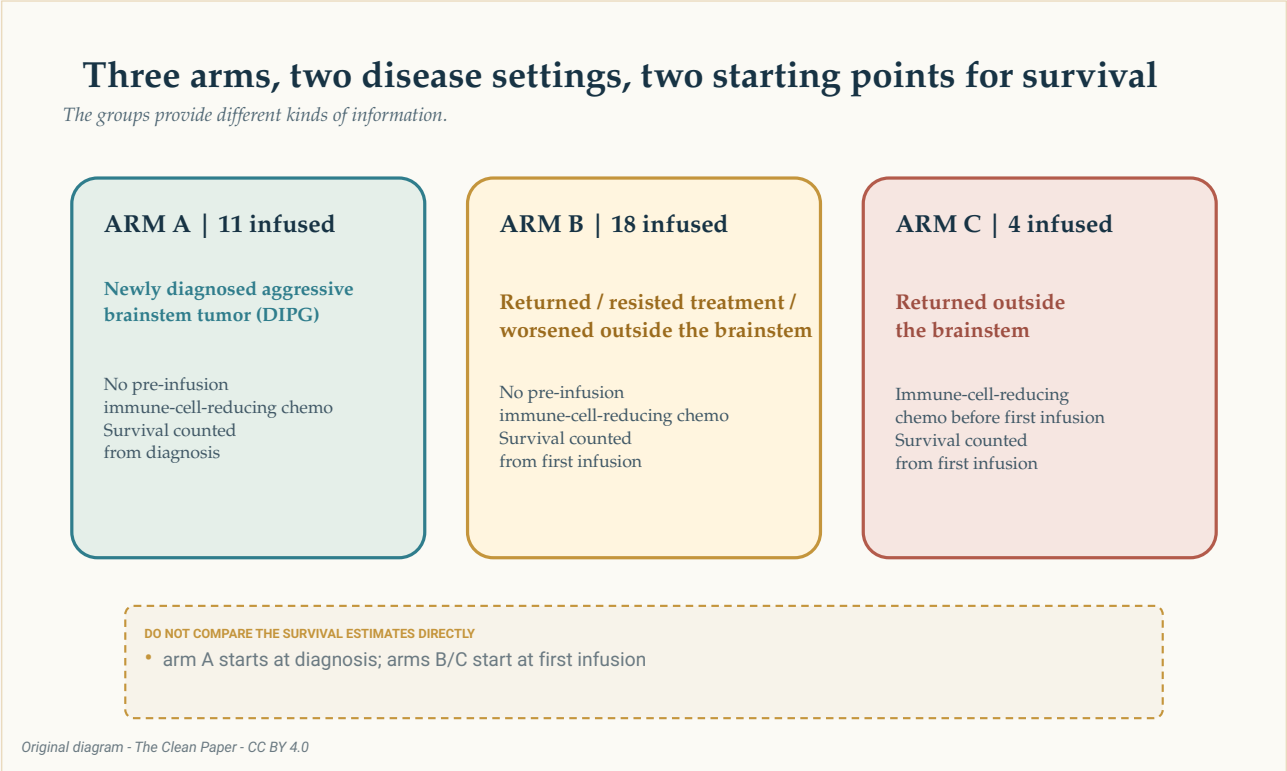
Trajtimi quhet **terapi TAA-T**, shkurtim për qeliza T specifike ndaj antigjeneve të lidhura me tumorin. Qelizat T janë qeliza imune që mund të njohin fragmente të caktuara molekulare. Studiuesit mblodhën gjak nga secili pjesëmarrës dhe më pas rritën në laborator qelizat T të vetë atij personi, duke i ekspozuar ndaj fragmenteve të tre proteinave të lidhura me tumorin: **WT1** (Wilms tumor 1), **PRAME** (preferentially expressed antigen in melanoma) dhe **survivin**, një proteinë e përfshirë në mbijetesën dhe ndarjen e qelizave. Këto proteina mund të jenë të pranishme në tumoret pediatrike të trurit dhe mund të veprojnë si shenja orientuese për qelizat imune, por nuk janë unike për kancerin.

Këto nuk ishin **qeliza CAR-T**, të cilat janë qeliza T të modifikuara gjenetikisht për të mbajtur një receptor të projektuar në laborator — një sensor të ri për një objektiv të zgjedhur. ReMIND përdori një qasje tjetër: përzgjodhi dhe zgjeroi qeliza T natyrore që reagonin ndaj tre objektivave me fragmente proteinash, pa i inxhinieruar gjenetikisht. Qelizat u testuan, u ngrinë dhe më vonë u dhanë në venë. Duke synuar tre objektiva në vend të njërit, studiuesit shpresonin të zvogëlonin mundësinë që një tumor i përbërë nga lloje të ndryshme qelizash të shpëtonte sepse vetëm disa qeliza mbanin një objektiv të caktuar.

> **Si ndryshon kjo nga CAR-T?**
>
> Prodhimi CAR-T u jep qelizave T një receptor të ri artificial, që të mund të njohin drejtpërdrejt një shënues të zgjedhur. Prodhimi TAA-T nuk shton receptor. Ai rrit një popullatë të përzier qelizash T të pamodifikuara, receptorët ekzistues të të cilave reagojnë ndaj fragmenteve proteinike të lidhura me WT1, PRAME ose survivin. Këto janë mënyra të ndryshme për të prodhuar një trajtim me qeliza imune; prova se një qasje funksionon në një kancer të caktuar nuk mund t'i transferohet tjetrës.

Kjo është një strategji e besueshme, jo një mekanizëm klinik i demonstruar. Prova nuk tregoi se qelizat e infuzuara hynë në një tumor të caktuar, qëndruan aty ose e vranë atë. Pyetjet e saj kryesore ishin më bazike: a mund të prodhohej një produkt i përdorshëm, a mund të administrohej, cila dozë duhej të çohej përpara dhe çfarë toksicitetesh shfaqeshin?

ReMIND regjistroi tre grupe në Children's National Hospital. **Krahu A** përfshinte pacientë me **gliomë pontine intrinseke difuze (DIPG)** të sapodiagnostikuar, një tumor agresiv që rritet nëpër pons, pjesë e trungut të trurit, dhe që është i vështirë të hiqet kirurgjikisht. **Krahu B** përfshinte tumore të trurit dhe palcës kurrizore jashtë trungut të trurit që ishin rikthyer, i kishin rezistuar trajtimit ose ishin përkeqësuar. Asnjëri nga këto dy grupe nuk mori limfodeplecion, një kurs të shkurtër kimioterapie që ul përkohësisht disa prej qelizave imune ekzistuese të trupit përpara një infuzioni me qeliza imune. **Krahu C** ishte një zgjerim me katër pacientë me tumore jashtë trungut të trurit që ishin rikthyer dhe shtoi këtë kimioterapi para infuzionit, duke përdorur fludarabinë dhe ciklofosfamid.



ReMIND përdori tre krahë me sëmundje të ndryshme dhe përdorim të ndryshëm të kimioterapisë para infuzionit. Mbijetesa në krahun A u mat nga diagnoza; në krahët B dhe C u mat nga infuzioni i parë TAA-T, kështu që vlerësimet nuk mund të krahasohen drejtpërdrejt.

The Clean Paper CC BY 4.0

Pesëdhjetë e një dhanë pëlqimin; tridhjetë e tre morën infuzion

Numri i pacientëve u ngushtua në çdo hap praktik.

Pesëdhjetë e një pacientë dhanë pëlqimin. Dyzet e tetë patën gjak të mbledhur. Dyzet e një nga ata 48, ose 85,4%, patën një produkt TAA-T të prodhuar në dozën e parë të planifikuar të provës ose më lart. Tridhjetë e tre morën të paktën një infuzion: 11 në krahun A, 18 në krahun B dhe 4 në krahun C.

Disa pacientë u bënë të papërshtatshëm ose vdiqën para trajtimit. Shtatë pacientë, të cilëve u ishte mbledhur gjak, nuk arritën të kishin një produkt të përdorshëm në nivelin e parë të planifikuar të dozës së provës: gjashtë sepse qelizat nuk u shumëzuan mjaftueshëm në laborator dhe një sepse produkti dështoi në një kontroll të detyrueshëm cilësie. Nëntë pacientë, prodhimi i parë i të cilëve ishte i pamjaftueshëm, duhej të ricaktoheshin në një dozë më të ulët.

Procesi u përmirësua gjatë studimit. Pas mbledhjeve më të mëdha të gjakut dhe ndryshimeve në mënyrën se si rriteshin qelizat, të 14 pacientët të cilëve iu mblodh gjak pas këtyre ndryshimeve prodhuan të paktën një dozë trajtimi në dozën e parë të planifikuar të provës ose më lart. Kjo është provë reale për aftësinë për ta prodhuar trajtimin. Nuk është rezultat mbi ecurinë e pacientëve.



Prova filloi me 51 pacientë që dhanë pëlqimin dhe u dha infuzion 33. Të 18 që mungojnë janë pjesë e provës: mbledhja e gjakut, prodhimi i trajtimit, përmbushja e vazhdueshme e rregullave të provës dhe përkeqësimi i shëndetit përcaktuan se kush arriti deri te trajtimi.

The Clean Paper CC BY 4.0

Duke përdorur modelin e vet statistikor dozë–siguri, studimi zgjodhi një objektiv prej **80 milionë qelizash për dozë për çdo metër katror të sipërfaqes së vlerësuar të trupit (8 × 10^7 qeliza/m²)**. Sipërfaqja e trupit është një vlerësim klinik i madhësisë së përgjithshme të trupit, i llogaritur nga gjatësia dhe pesha; nuk do të thotë se mjekët matën një pjesë të lëkurës, trurin ose tumorin. Provat onkologjike dhe pediatrike e përdorin për të shkallëzuar një dozë të planifikuar mes pacientëve me madhësi të ndryshme — për shembull, një pacient me sipërfaqe trupore të vlerësuar 1,2 m^2 do të kishte një dozë objektiv prej 96 milionë qelizash për një infuzion. Modeli gjithashtu e quajti dozën prej 80 milionë qelizash për m^2 dozën maksimale të toleruar të vlerësuar — dozën më të lartë që pritej të mbetej nën pragun e toksicitetit të papranueshëm të provës. Formulimi ka rëndësi: pacientët e trajtuar realisht nuk arritën kurrë një tavan toksiciteti të vëzhguar. Kjo ishte një rekomandim i bazuar në model për një studim të fazës 2, jo provë se doza është gjerësisht e sigurt.

Shumica e efekteve anësore të regjistruara ishin të lehta ose të moderuara. Një ngjarje fatale përmbushi rregullin e toksicitetit kufizues të dozës

Një ngjarje e padëshiruar është çdo problem shëndetësor i regjistruar gjatë studimit; nuk shkaktohet automatikisht nga trajtimi. Shkallët 1 dhe 2 nënkuptojnë të lehtë ose të moderuar, shkalla 3 është e rëndë, shkalla 4 kërcënuese për jetën dhe shkalla 5 është vdekje. Në të gjithë ReMIND, 293 nga 332 ngjarje të padëshiruara të regjistruara, ose 88%, ishin të shkallës 1 ose 2. Ngjarjet e zakonshme përfshinin dhimbje koke, lodhje ose letargji, nauze dhe të vjella. Tre nga 33 pacientët që morën infuzion patën ngjarje të shkallës 3 ose më të lartë, të cilat u shfaqën ose u përkeqësuan pas trajtimit dhe u konsideruan të paktën ndoshta të lidhura me terapinë TAA-T. Dy pacientë patën ngjarje serioze që mund të kishin lidhje me trajtimin dhe përfshinin edemë — ënjtje në ose rreth trurit ose tumorit.

Njëri prej tyre ishte **P27**, një pacient me DIPG. Dhjetë ditë pas infuzionit, P27 zhvilloi hidrocefali, një grumbullim të rrezikshëm lëngu brenda trurit, së bashku me ënjtje të tumorit dhe vështirësi në frymëmarrje. Pacienti nuk u përmirësua pasi mjekët vendosën një tub drenazhimi të quajtur shunt dhe rritën trajtimin me steroide për të ulur ënjtjen. Ngjarja fatale u klasifikua si **toksicitet kufizues i dozës i shkallës 5**: sipas protokollit, ishte mjaft serioze sa të numërohej kundër rritjes së mëtejshme të dozës.

Regjistri i vet i sigurisë së provës ruan njëkohësisht dy gjykime për atribuimin: ngjarja u konsiderua ndoshta e lidhur me terapinë TAA-T dhe me gjasë e lidhur me sëmundjen bazë. Imazheria ishte në përputhje me përparimin e tumorit. Studimi nuk mund të zgjedhë një shkak të vetëm, dhe as një artikull për të nuk duhet ta bëjë këtë.

Vdekja çoi në një ndërprerje të përkohshme të regjistrimit. Protokolli u ndryshua për të kërkuar një periudhë më të gjatë stabiliteti neurologjik dhe një interval më të shkurtër midis rrezatimit dhe infuzionit të parë. Pesë pacientë të tjerë të krahut A u trajtuan më pas në të njëjtat doza të planifikuara ose më të larta, pa një ngjarje tjetër që përmbushi rregullin kufizues të dozës.

Ngjarja e dytë serioze ndodhi te **P42**, i cili kishte një gliomë difuze të vijës së mes në talamus, një pjesë e thellë e trurit, që po përkeqësohej. Gjashtëmbëdhjetë ditë pas infuzionit, imazheria me rezonancë magnetike (MRI) tregoi ënjtje të trurit të shoqëruar me dhimbje koke dhe simptoma të tjera neurologjike. Simptomat u kthyen në nivelin e mëparshëm pas bevacizumab-it, një ilaç që mund të zvogëlojë ënjtjen e lidhur me tumorin. Kjo ngjarje nuk e përmbushi rregullin kufizues të dozës.

Të katër pacientët në krahun C zhvilluan citopeni të përkohshme të shkallës 3 — numër të ulët të qelizave të gjakut — të pritshme nga kimioterapia para infuzionit; këto ngjarje u përjashtuan nga analiza e kombinuar e sigurisë së TAA-T. Një pjesëmarrës në të gjithë studimin plotësoi retrospektivisht kriteret për sindromë të lehtë të çlirimit të citokinave, një reaksion inflamator në të gjithë trupin që mund të ndodhë kur aktivizohen qelizat imune.

Përfundimi i kalibruar është se trajtimi TAA-T në përgjithësi u tolerua në këtë grup të vogël të fazës 1. Fjala e pakufizuar **i sigurt** do të fshinte nga pamja madhësinë e studimit, dy ngjarjet serioze me ënjtje dhe toksicitetin fatal kufizues të dozës.

Çfarë ndodhi në grupet e provës

Dy popullatat klinike duhet të mbahen të ndara.

Në krahun A, grupi DIPG, mbijetesa mediane pa progresion — koha deri kur tumori u përkeqësua ose pacienti vdiq — ishte **10,5 muaj nga diagnoza**. Mbijetesa e përgjithshme mediane — koha gjatë së cilës pacientët mbetën gjallë — ishte **13,7 muaj nga diagnoza**. Dhjetë pacientë kishin skanime që mund të vlerësoheshin sipas rregullave të paracaktuara të përgjigjes në protokoll: gjashtë kishin sëmundje të qëndrueshme, që do të thotë as tkurrje të mjaftueshme për t'u quajtur përgjigje dhe as rritje të mjaftueshme për t'u quajtur progresion, ndërsa katër kishin sëmundje progresive. **Asnjë skanim nuk tregoi tkurrje ose zhdukje të mjaftueshme për të përmbushur pragun e paracaktuar të provës për një përgjigje objektive.**

Krahët B dhe C bashkuan disa tumore jashtë trungut të trurit që ishin rikthyer, i kishin rezistuar trajtimit ose ishin përkeqësuar, sepse krahu C ishte tepër i vogël për një krahasim domethënës më vete. Këtu, mbijetesa u numërua nga **infuzioni i parë**, jo nga diagnoza. Koha mediane para përkeqësimit të tumorit ose vdekjes ishte **5,0 muaj**, ndërsa koha mediane gjallë ishte **12,7 muaj**, të dyja të matura nga infuzioni. Këto vlerësime nuk mund të krahasohen drejtpërdrejt me numrat e krahut A të matur nga diagnoza.

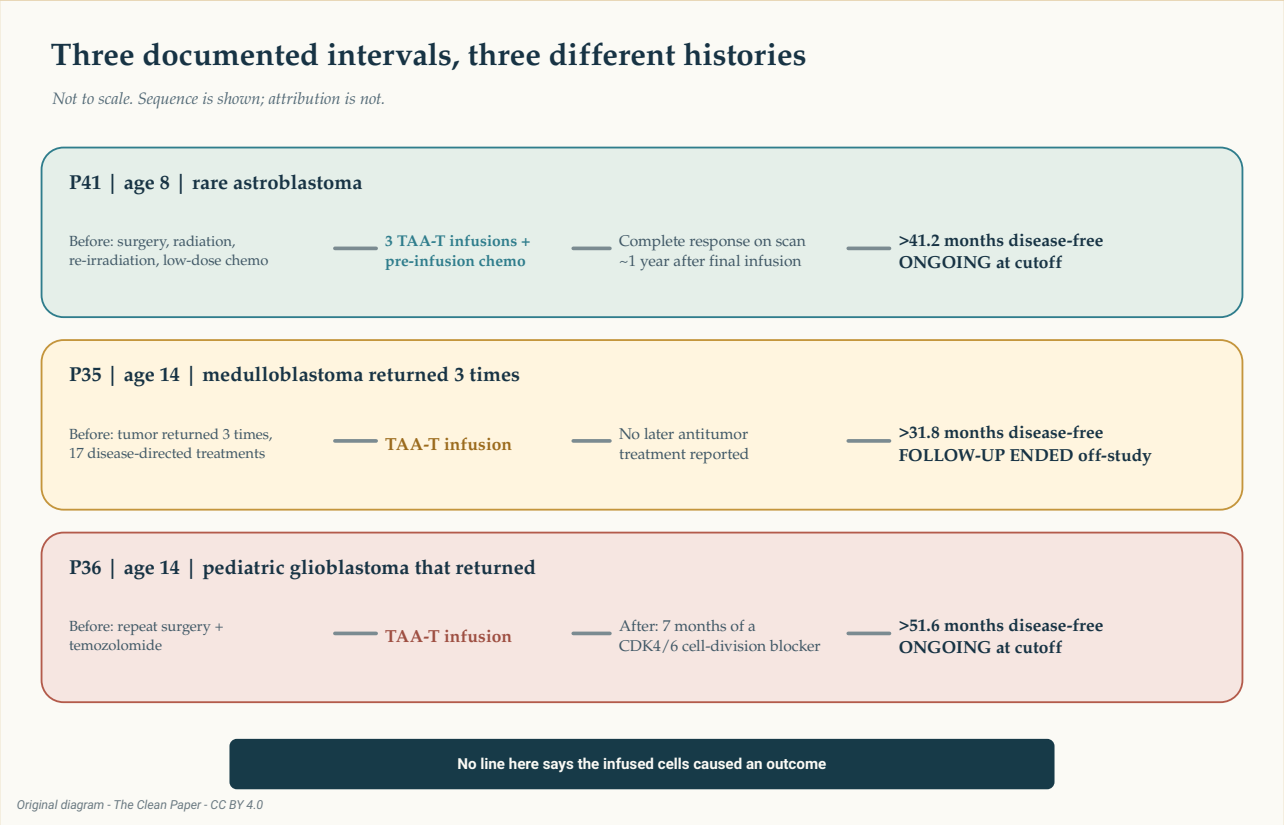
Ndër dhjetë pacientët në krahët B dhe C me sëmundje të matshme — të paktën një zonë tumorale që mund të matej në mënyrë të besueshme në skanime — pesë kishin sëmundje të qëndrueshme dhe pesë sëmundje progresive. Njëri nga pesë pacientët e klasifikuar me sëmundje të qëndrueshme, P37, pati një zvogëlim të lezionit me më shumë se 90%, por u përkeqësua para se një skanim i dytë ta konfirmonte. Një përgjigje e pjesshme kërkonte tkurrje të mjaftueshme për të kaluar pragun e paracaktuar të protokollit dhe një skanim të mëvonshëm për ta konfirmuar, prandaj protokolli nuk e klasifikoi rezultatin e P37 si përgjigje të pjesshme.

Pesë pacientë të tjerë kishin sëmundje të pamatshme, por ende të vlerësueshme: mjekët mund të gjykonin ndryshimin në skanime, por asnjë zonë tumorale nuk plotësonte kushtet për matje të besueshme të madhësisë. Përgjigjet e tyre më të mira ishin një përgjigje e plotë, tre sëmundje të qëndrueshme dhe një sëmundje progresive. Përgjigjja e plotë i përkiste P41. Sipas rregullave të protokollit për skanimet, "përgjigje e plotë" do të thoshte se sëmundja e dukshme jo-objektiv ishte zhdukur; nuk do të thoshte provë e shërimit. Nuk ishte një ulje përqindjeje e besueshme në një lezion objektiv të matshëm dhe nuk i përket numërimit të dhjetë pacientëve me sëmundje të matshme.

> **Si e klasifikojnë radiologët një përgjigje?**
>
> Para trajtimit, radiologët identifikojnë lezione "objektiv" që janë mjaftueshëm të mëdha dhe të qarta për t'u matur vazhdimisht. Sëmundje të tjera të dukshme mund të ndiqen si sëmundje "jo-objektiv" pa u caktuar një ndryshim përqindjeje i besueshëm. Një përgjigje e pjesshme kërkon tkurrje të mjaftueshme në lezionet objektiv të matura dhe zakonisht një skanim të mëvonshëm për ta konfirmuar. Një përgjigje e plotë kërkon zhdukje sipas kritereve të zbatueshme të skanimit. Këto etiketa përshkruajnë imazhet në momente të caktuara; ato nuk provojnë vetvetiu shërim dhe nuk identifikojnë cili trajtim e shkaktoi ndryshimin.

Tre jetë, tre histori të ndryshme provash

Tre intervalet e gjata keqkuptohen më lehtë kur ngjeshen në një fjali. Historitë e tyre të trajtimit dhe kufijtë e matjes nuk ishin të njëjtë.



P41, P35 dhe P36 patën secili një interval të gjatë të dokumentuar pa sëmundje pas infuzionit të parë, por trajtimet e mëparshme, trajtimet e mëvonshme, matshmëria në fillim dhe statusi i follow-up-it ndryshonin. Vijat kohore tregojnë renditje, jo shkakësi.

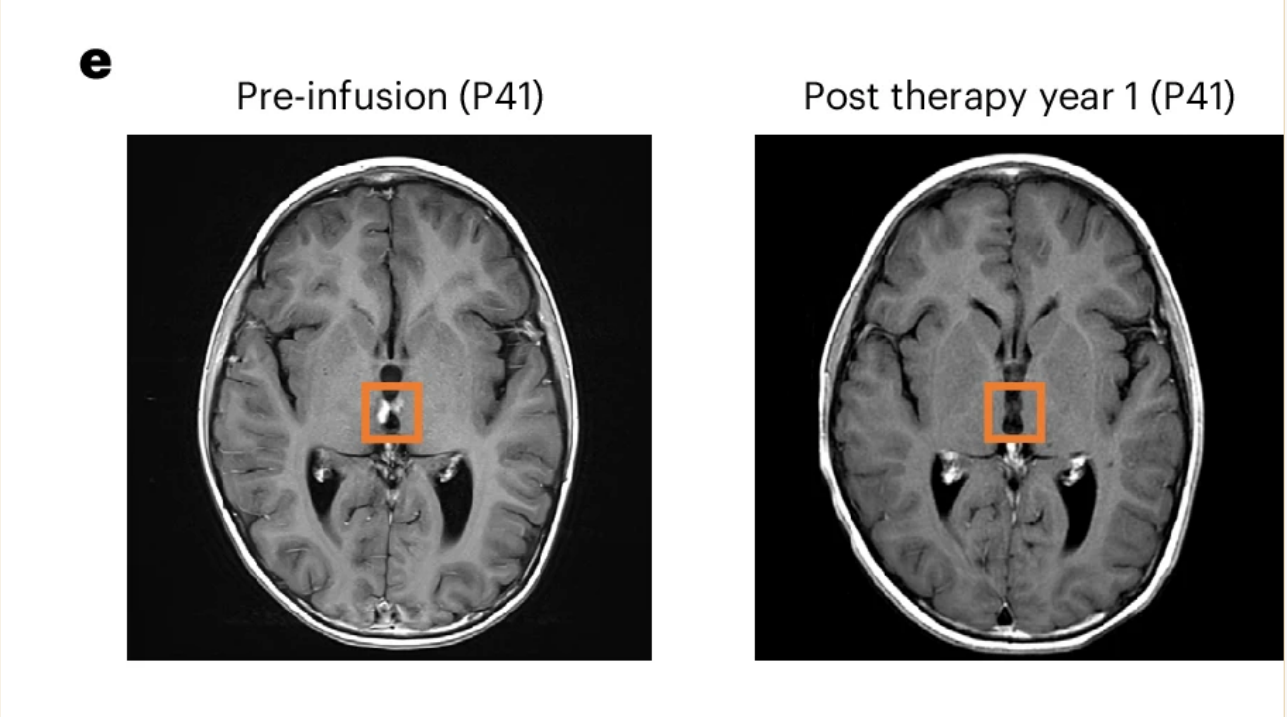
The Clean Paper CC BY 4.0

P41: një përgjigje e plotë me një bazë fillestare të vështirë

P41 hyri në provë në moshën 8-vjeçare me një **astroblastomë që ishte rikthyer dhe mbante një rirregullim gjenik EWSR1-BEND2**, një veçori të rrallë tumorale ku dy gjene ishin bashkuar. Ajo përfshinte ventrikulin e tretë, një nga hapësirat e mbushura me lëng thellë në tru. Fëmija kishte bërë heqje kirurgjikale dhe radioterapi të fokusuar, më pas një kurs të dytë rrezatimi rreth shtatë muaj para TAA-T dhe kimioterapi me dozë të ulët të përfunduar rreth dy muaj para infuzionit. P41 hyri në krahun C, mori kimioterapinë para infuzionit që ul qelizat imune dhe më pas tre infuzione TAA-T.

Pasi specialistët i rilexuan skanimet e trurit, sëmundja fillestare u klasifikua si **e pamatshme por e vlerësueshme**: mjaftueshëm e dukshme për t'u gjykuar, por jo e përshtatshme për matje të besueshme të madhësisë. Rreth një vit pas infuzionit të fundit, zhdukja e lezionit jo-objektiv mbështeti

klasifikimin e autorëve si përgjigje e plotë në imazheri. Të dhënat burimore tregojnë një interval pa sëmundje prej më shumë se **41,2 muajsh nga infuzioni i parë**, ende në vazhdim në datën e prerjes 1 janar 2026.



Këto imazhe MRI T1 pas kontrastit tregojnë P41 para infuzionit dhe një vit pas infuzionit të fundit. Katrorët portokalli, të shtuar nga autorët e studimit, shënojnë rajonin ku para infuzionit ishte i pranishëm një lezion që merrte kontrast dhe që mungonte në vitin 1; autorët e klasifikuan këtë si përgjigje të plotë. Zhdukja është një vëzhgim real dhe shpresëdhënës, por ky rast i vetëm nuk mund të na tregojë çfarë e shkaktoi: sëmundja fillestare e P41 ishte e vlerësueshme por jo e matshme në mënyrë të besueshme, fëmija kishte marrë rirrezatim dhe kimioterapi para TAA-T, përgjigjja ishte e vonuar dhe prova nuk kishte grup kontrolli.

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

Ky është vëzhgimi më i habitshëm i provës dhe njëkohësisht historia e saj më e brishtë shkakësore. Historia natyrore e tumorit nuk është përcaktuar plotësisht. Sasia e tumorit të gjallë në fillim ishte e vështirë të konfirmohej. Rirrezatimi dhe kimioterapia erdhën para qelizave. Përgjigjja ishte e vonuar dhe nuk kishte grup kontrolli.

Provat imune nuk e mbyllin këtë boshllëk. Studimi përdori një **test ELISpot**, një test laboratorik që zbulon sinjalet e çliruara nga qeliza individuale T kur reagojnë ndaj një objektivi të zgjedhur. Qelizat e prodhuara të P41 rezultuan negative sipas rregullave origjinale të analizës së studimit. Një rezultat pozitiv u shfaq vetëm në një rianalizë më pak strikte dhe më vonë u hoq për shkak të shqetësimeve për rezultate fals-pozitive; pllaka e testit ishte e çarë, rrjedhja ishte e mundur dhe nuk kishte mbetur produkt për ritestim. Studiuesit gjithashtu nuk mundën t'i gjurmonin qelizat e infuzuara sipas gjurmëve unike të receptorëve të qelizave T, të quajtura **klonotipe**. Nuk kishte mbetur produkt për të përcaktuar cilat gjurmë i përkisnin infuzionit, dhe mostrat e mëvonshme të përziera të qelizave imune nga gjaku u përdorën vetëm në një analizë të gjerë, jo në një përputhje të drejtpërdrejtë produkt–gjak. Prandaj mostrat e disponueshme nuk mund të vendosnin drejtpërdrejt vazhdimësinë

afatgjatë ose zgjerimin e qelizave nga produkti i infuzionit.

> **Çfarë mund të tregojnë këto teste imune?**
>
> ELISpot pyet nëse qelizat T çlirojnë një sinjal kur ekspozohen ndaj një objektivi të zgjedhur në laborator. Gjurmimi sipas gjurmës së receptorit pyet nëse të njëjtat familje qelizash T të gjetura në produktin e infuzionit mund të gjenden dhe të maten më vonë në gjak ose ind. Një rezultat bindës mund të mbështeste një zinxhir nga njohja e objektivit te vazhdimësia, por ende nuk do të provonte se qelizat shkaktuan një përgjigje klinike. Këtu, problemet teknike dhe mungesa e mostrave të përputhura e lanë të paplotë edhe këtë zinxhir mbështetës.

Prandaj studimi nuk demonstroi se qelizat e infuzuara të P41 njohën objektivat e synuara, mbetën në trup ose shkaktuan përgjigjen e plotë.

P35: më shumë se 31,8 muaj, pastaj follow-up-i përfundoi

P35 hyri në moshën 14-vjeçare me medulloblastomë të shkallës 4, një kancer të trurit me shkallë të lartë, i diagnostikuar fillimisht në moshën 7-vjeçare. Deri në regjistrim, sëmundja ishte rikthyer tre herë dhe pacienti kishte marrë **17 trajtime të drejtuara kundër sëmundjes**.

Pas TAA-T, punimi raporton qëndrueshmëri të zgjatur në skanime pa trajtim shtesë antitumoral. Të dhënat burimore dokumentojnë një interval pa sëmundje prej më shumë se **31,8 muajsh nga infuzioni i parë**. Në atë pikë P35 u largua nga studimi. Në statistikat e studimit, vëzhgimi u **censurua**: follow-up-i ndaloi aty, pa supozuar çfarë ndodhi më pas. Ai nuk duhet të zgjatet deri te data përfundimtare e prerjes së punimit.

Në fillim, sëmundja nuk mund të matej në mënyrë të besueshme ose të vlerësohej mjaftueshëm mirë në skanime për të klasifikuar një përgjigje. Historia e gjerë e trajtimeve dhe mungesa e një krahasuesi të randomizuar e bëjnë të pamundur t'ia atribuojmë intervalin një ndërhyrjeje të vetme.

P36: kirurgji dhe kimioterapi para, trajtim i synuar pas

P36 hyri në moshën 14-vjeçare me glioblastomë pediatrike që ishte rikthyer pas progresionit gjatë kimioterapisë standarde plus rrezatimit dhe një **inhibitori PARP** eksperimental, një ilaç që synon të bllokojë një nga rrugët që qelizat tumorale përdorin për të riparuar ADN-në e dëmtuar. Tumori përparoi rreth tre muaj para infuzionit të parë; para TAA-T pasuan përsëri kirurgjia dhe kimioterapia me temozolomid.

Gjatë trajtimit aktiv TAA-T nuk u dha terapi e drejtuar kundër sëmundjes, por pas infuzionit të fundit P36 mori për shtatë muaj një **inhibitor CDK4/6**, një ilaç i synuar i projektuar për të ngadalësuar ndarjen qelizore. Të dhënat burimore dokumentojnë një interval pa sëmundje prej më shumë se **51,6 muajsh nga infuzioni i parë**, ende në vazhdim në datën e prerjes së studimit.

Ky interval është më i gjati nga të tre. Por ai ndodhet gjithashtu brenda një sekuence që përmban

kirurgji, kimioterapi, TAA-T dhe më vonë trajtim të synuar. Prova nuk mund t'i ndajë efektet e tyre.

Pse "pas" nuk mund të bëhet "për shkak të"

Këto histori kanë rëndësi pikërisht sepse kufijtë e tyre mbahen pranë tyre.

ReMIND nuk ishte i randomizuar, nuk kishte grup kontrolli të njëkohshëm dhe nuk ishte mjaftueshëm i madh apo i projektuar për të testuar nëse trajtimi funksiononte. Krahët B dhe C bashkuan diagnoza të ndryshme, sasi të ndryshme sëmundjeje, trajtime të mëparshme dhe rrjedha të pritshme të sëmundjes; bashkimi i tyre ishte një zgjedhje përshkruese e bërë pasi studiuesit panë të dhënat. Krahu C shtoi kimioterapi para infuzionit që ul qelizat imune, ndërsa krahu B jo. Disa pacientë morën terapi shtesë pas TAA-T. Njerëzit që mbetën pa progresion kishin shumë pak tumor të dukshëm në fillim, gjë që vetë mund të ndikojë në rezultat.

ClinicalTrials.gov dhe punimi e numërojnë pjesëmarrjen ndryshe. Regjistri aktualisht liston 33 persona si të regjistruar dhe e përqendron masën kryesore të sigurisë në 42 ditët e para. Punimi dhe protokolli fillojnë me 51 persona që dhanë pëlqimin, raportojnë 33 që morën infuzion dhe i përshkruajnë pyetjet kryesore si siguria, nëse trajtimi mund të prodhohej dhe të jepej, dhe cila dozë duhej të çohej përpara. Ky artikull përdor përkufizimet e punimit dhe protokollit në vend që t'i përziejë dy sistemet e numërimit.

Asnjë nga këto rezerva nuk i bën tre intervalet të parëndësishme. Ato përcaktojnë llojin e rëndësisë që mund të mbartë prova.

Rezultati është një **sinjal paraprak**: një arsye për ta testuar strategjinë në një studim të projektuar për të vlerësuar përfitimin, me matje biologjike më të qarta dhe një grup krahasimi që mund ta ndajë trajtimin nga përzgjedhja, koha dhe kujdesi tjetër. Nuk është provë se tre fëmijë u shëruan nga qelizat T. Nuk është provë se qelizat kaluan barrierën hemato-encefalike — kufirin mbrojtës midis gjakut qarkullues dhe indit të trurit — dhe vranë tumoret. Nuk është një trajtim që familjet mund ta kërkojnë aktualisht jashtë kërkimit.

Çfarë vjen më pas

Pyetja praktike e ReMIND — a mund të prodhohej dhe të jepej trajtimi? — kërkon dy numërime. Një produkt TAA-T në dozën e parë të planifikuar të provës ose më lart u prodhua për 41 nga 48 pacientët të cilëve iu mblodh gjak, ndërsa 33 nga 51 pacientët që dhanë pëlqimin morën të paktën një infuzion. Procesi i prodhimit të trajtimit gjithashtu u përmirësua gjatë provës. Historitë klinike e justifikojnë punën e mëtejshme, por studimi i ardhshëm duhet të bëjë një pyetje tjetër.

Studiuesit do të duhet të përcaktojnë nëse qelizat i njohin në mënyrë të besueshme objektivat e synuara, ku udhëtojnë, sa gjatë vazhdojnë dhe nëse rezultatet përmirësohen krahasuar me kujdesin tjetër. Do të nevojiten gjithashtu studime më të mëdha për të karakterizuar dëmet e pazakonta. Një provë e ardhshme e projektuar për të testuar përfitimin duhet të ruajë dallimet që ky studim i fazës

1 nuk mundi t'i zgjidhte: lloji i tumorit, sasia e sëmundjes, kimioterapia para infuzionit, trajtimi i mëparshëm dhe trajtimi i dhënë më pas.

Për familjet që përballen me tumore pediatrike të trurit, pasiguria nuk është e njëjtë me boshllëkun. Tre intervale të gjata mund të meritojnë vëmendje pa u kthyer në premtim. Versioni më respektues i shpresës është ai që thotë të vërtetën për sa shumë mbetet ende e panjohur.

> **Shënim editorial: çfarë nuk mund të mbajnë numrat**
>
> Është e natyrshme të dëshirojmë që kjo histori të përfundonte me çdo fëmijë të shëruar. Nuk përfundon kështu. ReMIND u zhvillua në sëmundje ku familjet mund të përballen me zgjedhje të tmerrshme dhe klinicistët duhet të veprojnë pa e ditur nëse një trajtim eksperimental do të ndihmojë, nuk do të ketë efekt apo do të shkaktojë dëm.
> Studimi regjistroi intervale të gjata pa sëmundje. Ai regjistroi gjithashtu ngjarje të rënda të padëshiruara dhe vdekjen e P27. Hetuesit gjykuan se ajo ngjarje fatale ishte ndoshta e lidhur me TAA-T dhe me gjasë e lidhur me sëmundjen bazë; imazheria ishte në përputhje me progresionin. Kjo pasiguri nuk mund të zgjidhet pas faktit dhe nuk duhet të shndërrohet në fajësim.
> Kodi P27 mbron privatësinë e një fëmije. Nuk duhet ta bëjë fëmijën abstrakt. Pas çdo numri pacienti ishte një i ri, një familje që merrte vendime nën presion dhe një ekip klinik përgjegjës për kujdesin në rrethana ku asnjë mundësi nuk vinte me siguri. Pjesëmarrja nuk e detyronte askënd prej tyre të prodhonte një rezultat shpresëdhënës ose "heroik", dhe një vdekje nuk bëhet një çmim i pranueshëm thjesht sepse kërkimet e mëvonshme mund të mësojnë prej saj. Përparimi mjekësor nuk bëhet vetëm nga trajtimet që shërojnë. Një studim i fazës 1 mund të përcaktojë gjithashtu çfarë mund të prodhohet dhe të jepet, të identifikojë një dozë për testim të mëtejshëm, të tregojë cilat dëme kërkojnë vëmendje dhe të tregojë si duhet të ndryshojë një protokoll. Kjo njohuri nuk e shpengon vuajtjen. Ajo krijon detyrimin për ta raportuar me ndershmëri, për ta përdorur që studimet e mëvonshme të jenë më të sigurta dhe për të kujtuar njerëzit që e bënë të mundur.

Përmbledhje e shkurtër

ReMIND ishte një provë e hershme e fazës 1 me qeliza T të rritura nga gjaku i vetë secilit pjesëmarrës dhe të zgjeruara në laborator për të reaguar ndaj tre proteinave që mund të jenë të pranishme në qelizat kanceroze. Nga 51 fëmijë dhe të rinj me tumore të trurit ose palcës kurrizore me rrezik të lartë që dhanë pëlqimin, 48 patën gjak të mbledhur, 41 patën një produkt të prodhuar në dozën e parë të planifikuar ose më lart, dhe 33 morën të paktën një infuzion. Shumica e problemeve shëndetësore të regjistruara ishin të lehta ose të moderuara, por tre pacientë që morën infuzion patën ngjarje të rënda ose më keq të konsideruara të paktën ndoshta të lidhura; dy patën ngjarje serioze me ënjtje të trurit ose tumorit që mund të kishin lidhje me trajtimin, përfshirë një vdekje që përmbushi rregullin e provës për toksicitetin kufizues të dozës. Në grupin me tumor agresiv të trungut të trurit, asnjë skanim nuk tregoi tkurrje ose zhdukje të mjaftueshme për të përmbushur pragun e paracaktuar të përgjigjes së provës. Në grupet jashtë trungut të trurit, tre pacientë të rinj patën intervale pa

sëmundje më të gjata se 31,8, 41,2 dhe 51,6 muaj nga infuzioni i parë, përfshirë një përgjigje të plotë sipas kritereve të skanimit. Follow-up-i përfundoi kur një pacient u largua nga studimi; dy intervalet e tjera vazhdonin në datën e prerjes. Prova nuk kishte grup kontrolli, nuk ishte projektuar për të vendosur përfitimin dhe nuk mund të tregojë se terapia eksperimentale me qeliza T i shkaktoi këto rezultate.

Kontroll pa teprime

Çfarë tregon punimi: Një produkt i personalizuar me qeliza T i drejtuar ndaj tre proteinave të lidhura me tumorin u prodhua në dozën e parë të planifikuar të provës ose më lart për 41 nga 48 pacientët të cilëve iu mblodh gjak; 33 nga 51 pacientët që dhanë pëlqimin morën të paktën një infuzion. Një model statistikor zgjodhi një dozë për testim të mëvonshëm. Prova dokumentoi problemet shëndetësore që ndodhën dhe regjistroi tre intervale të gjata pa sëmundje pas infuzionit.

Çfarë është premtuese, por e paprovuar: Se qelizat T eksperimentale kontribuuan në kontrollin e sëmundjes te disa pacientë, veçanërisht te ata me shumë pak tumor të dukshëm në fillim, dhe mund të bëhen klinikisht të dobishme pas testimit të kontrolluar.

Çfarë nuk tregon: Se trajtimi shëroi tre fëmijë; se shkaktoi përgjigjen e plotë ose intervalet e zgjatura; se u demonstrua që qelizat e infuzuara të P41 njohën objektivat e synuara ose mbetën në trup; se qasja funksionon në këtë tumor agresiv të trungut të trurit; ose se trajtimi është i disponueshëm apo gjerësisht i sigurt.

Kufizimet kryesore: Ky ishte një studim i hershëm sigurie dhe doze ku të gjithë e dinin trajtimin dhe askush nuk u caktua rastësisht në një grup krahasimi; 33 pacientë me diagnoza të ndryshme morën infuzion; shenjat e hershme të përfitimit nuk ishin pyetja kryesore; mbijetesa u mat nga pika fillestare të ndryshme mes grupeve; krahu C përmbante vetëm katër pacientë që morën infuzion dhe përdori kimioterapi para infuzionit që ul qelizat imune; disa pacientë morën terapi të tjera; tre rastet e jashtëzakonshme nuk filluan me një zonë tumorale që mund të matej në mënyrë të besueshme në skanime — P41 kishte ende sëmundje të dukshme që mjekët mund ta ndiqnin, ndërsa P35 dhe P36 nuk mund të vlerësoheshin mjaftueshëm mirë për të klasifikuar një përgjigje; provat laboratorike nuk mund t'i lidhnin drejtpërdrejt qelizat e infuzuara me rezultatet e mëvonshme; dhe një ngjarje fatale përmbushi rregullin më të rëndë të toksicitetit të provës.

Sa besim duhet të ketë një lexues i përgjithshëm? Besim i lartë në gjetjet e ngushta për prodhimin dhe dhënien e trajtimit dhe problemet shëndetësore të regjistruara në këtë grup. Besim i lartë se tre intervalet e dokumentuara ndodhën pas infuzionit. Besim i ulët se terapia eksperimentale me qeliza T i shkaktoi këto rezultate, sepse kjo provë nuk ishte projektuar për t'iu përgjigjur asaj pyetjeje.

Burimet

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