The Clean Paper

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

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

U ispitivanju ReMIND 33 dece i mladih odraslih s visokorizičnim tumorima mozga primilo je laboratorijski uzgajane T-ćelije napravljene iz sopstvene krvi svakog pacijenta. Ćelije su umnožene kako bi reagovale na tri proteina koja mogu biti prisutna u ćelijama raka. Tri pacijenta imala su periode bez bolesti duža od 31,8, 41,2 i 51,6 meseci od prve infuzije, uključujući jedan potpuni odgovor prema kriterijumima snimanja. U grupi s agresivnim tumorom moždanog debla nijedna snimka nije pokazala dovoljno smanjenje ili nestanak tumora da bi zadovoljila unapred definisan prag odgovora u ispitivanju. Isto rano ispitivanje sigurnosti i doze zabeležilo je jednu smrt dovoljno ozbiljnu da se prema pravilima studije računa protiv povećanja doze. Bez uporedne grupe studija ne može pokazati jesu li T-ćelije uzrokovale ta tri ishoda.

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

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

Author Correction

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

Author Correction →

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

Više od 31,8 meseci. Više od 41,2 meseca. Više od 51,6 meseci.

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

Brojanje meseci može zvučati klinički i udaljeno. Ovde je to jedini pošten način da ljudsku činjenicu zadržimo pred očima. Rad nam ne govori kako su se te godine osećale. Govori nam da su tri mlada pacijenta s visokorizičnim tumorima mozga nakon primanja tih ćelija bila živa bez dokumentovane bolesti tokom perioda koji se mere godinama.

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

Ta je razlika okosnica ove priče. ReMIND je bio otvoreno ispitivanje, što znači da su porodice i kliničari znali koje je lečenje dato. Bio je i nerandomizovan: nije postojala dodeljena uporedna grupa. I bio je faze 1, rano ispitivanje prvenstveno osmišljeno da proveri mogu li se T-ćelije usmerene na više meta proizvesti, primeniti i proučavati pri podnošljivoj dozi — a ne poboljšavaju li preživljenje. Zabeležio je tri izuzetne kliničke istorije. Zabeležio je i da u grupi s agresivnim tumorom moždanog debla nijedna snimka nije pokazala dovoljno smanjenje ili nestanak tumora da bi zadovoljila unapred definisan prag odgovora, dva ozbiljna događaja s oticanjem tumora koji su mogli biti povezani s lečenjem te jedan smrtni događaj dovoljno ozbiljan da se prema pravilima ispitivanja računa kao razlog protiv povećanja doze.

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

Lečenje napravljeno iz sopstvene krvi svakog pacijenta

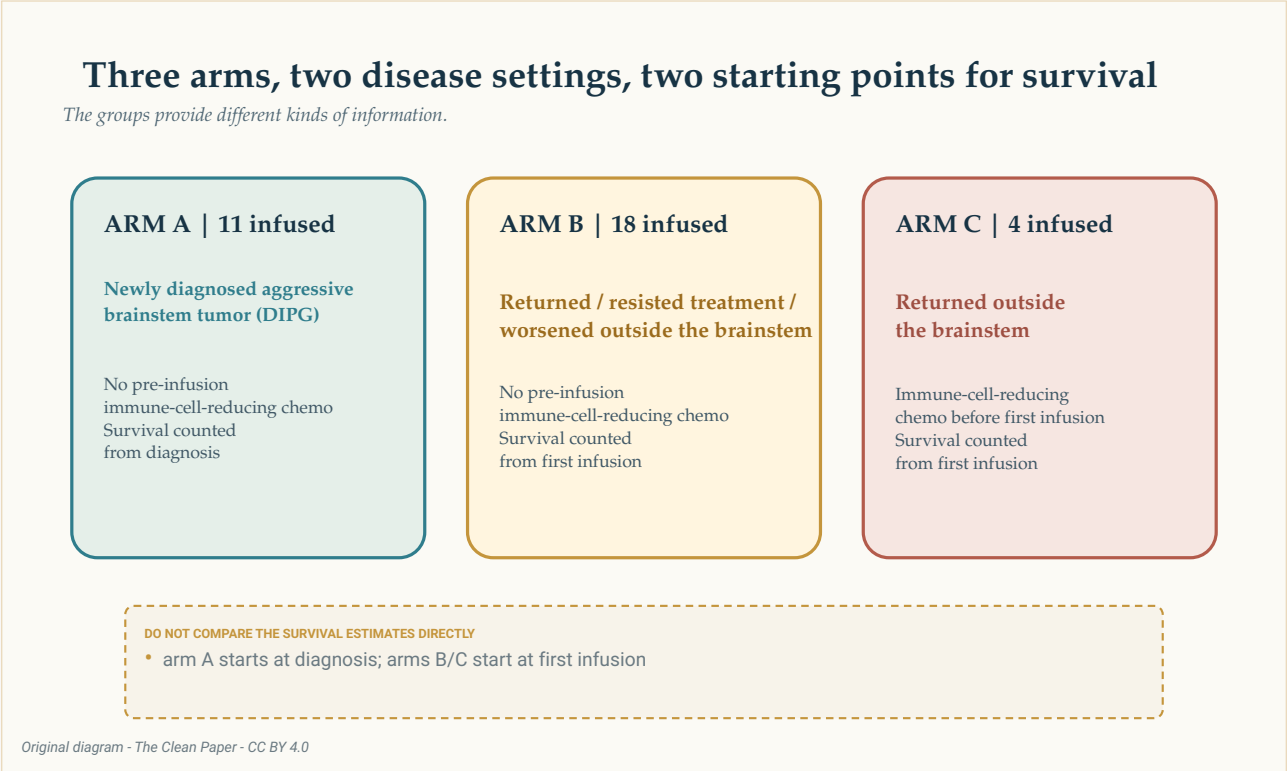
Lečenje se zove **TAA-T terapija**, skraćeno od T-ćelija specifičnih za antigene povezane s tumorom. T-ćelije su imunološke ćelije koje mogu prepoznati određene molekularne fragmente. Istraživači su svakom učesniku uzeli krv, zatim u laboratoriji uzgajali njegove sopstvene T-ćelije izlažući ih fragmentima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

To nisu bile **CAR-T ćelije**, odnosno T-ćelije genetski izmenjene tako da nose laboratorijski dizajniran receptor — novi senzor za izabranu metu. ReMIND je koristio drugačiji pristup: izabrao je i umnožio prirodno postojeće T-ćelije koje su reagovale na tri ciljana proteinska fragmenta, bez njihovog genetskog inženjeringa. Ćelije su testirane, zamrznute i posle primenjene u venu. Usmeravanjem na tri mete umesto jedne istraživači su se nadali smanjiti mogućnost da tumor sastavljen od različitih vrsta ćelija izbegne lečenje zato što samo neke ćelije nose pojedinu metu.

> **How čemu se ovo razlikuje od CAR-T terapije?**
>
> Pri proizvodnji CAR-T ćelija T-ćelijama se dodaje novi, veštački receptor kako bi mogle direktno prepoznati izabrani biljeg. Proizvodnja TAA-T ne dodaje receptor. Uzgaja mešovitu populaciju neizmenjenih T-ćelija čiji postojeći receptori reaguju na proteinske fragmente povezane s WT1, PRAME ili survivinom. To su različiti načini izrade imunostaničnog lečenja; dokaz da jedan pristup deluje kod određenog raka ne može se prenijeti na drugi.

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

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



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

The Clean Paper CC BY 4.0

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

Broj pacijenata smanjivao se na svakom praktičnom koraku.

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

Neki su pacijenti pre lečenja prestali zadovoljavati uslove ili su umrli. Sedam pacijenata kojima je krv bila uzeta nije dobilo upotrebljiv preparat na prvom planiranom nivou doze: u šest slučajeva ćelije se u laboratoriji nisu dovoljno umnožile, a u jednom preparat nije prošao obaveznu proveru kvalitete. Devet pacijenata kod kojih je prvi prinos bio nedostatan moralo je biti prebačeno na nižu dozu.

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

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

The Clean Paper CC BY 4.0

Koristeći statistički model sigurnosti doze, studija je izabrala cilj od **80 miliona ćelija po dozi za svaki četvorni metar procenjene površine tela (8×10^7 ćelija/m^2)**. Površina tela klinička je procena ukupne veličine tela izračunata iz visine i težine; ne znači da su lečnici merili komad kože, mozak ili tumor. U onkologiji i pedijatrijskim ispitivanjima koristi se za prilagodbu planirane doze pacijentima različite veličine — na primer, pacijent s procenjenom površinom tela od 1,2 m^2 imao bi ciljnu dozu od 96 miliona ćelija za jednu infuziju. Model je dozu od 80 miliona ćelija po m^2 takođe označio kao procenjenu maksimalno podnošljivu dozu — najvišu dozu za koju se očekuje da ostane ispod praga neprihvatljive toksičnosti u ispitivanju. Formulacija je važna: stvarno lečeni pacijenti nikada nisu dostigli opaženu granicu toksičnosti. To je bila preporuka modela za ispitivanje faze 2, a ne dokaz da je doza uopšteno sigurna.

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

Neželjeni događaj svaki je zdravstveni problem zabeležen tokom studije; lečenje ga nije automatski uzrokovalo. Stepeni 1 i 2 znače blago ili umereno, stepen 3 teško, stepen 4 životno ugrožavajuće, a

stepen 5 smrt. U ReMIND-u je 293 od 332 zabeležena neželjena događaja, odnosno 88%, bilo stepena 1 ili 2. Česti događaji uključivali su glavobolju, umor ili letargiju, mučninu i povraćanje. Tri od 33 pacijenta koja su primila infuziju imala su događaje stepena 3 ili višeg koji su se pojavili ili pogoršali nakon lečenja i smatrani su barem moguće povezanima s TAA-T terapijom. Dva pacijenta imala su moguće povezana ozbiljna događanja koja su uključivala edem — oticanje u mozgu ili oko mozga odnosno tumora.

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

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

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

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

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

Odmeren zaključak je da je TAA-T lečenje u ovoj maloj kohorti faze 1 uopšteno bilo podnošljivo. Neograničena reč **sigurno** izbrisala bi malu veličinu studije, dva ozbiljna događaja s oticanjem i smrtnu toksičnost koja je ograničila dozu.

Šta se događalo u grupama

Dve kliničke populacije treba držati odvojeno.

U grani A, grupi s DIPG-om, medijan preživljenja bez progresije — vreme do pogoršanja tumora ili smrti pacijenta — iznosio je **10,5 meseci od dijagnoze**. Medijan ukupnog preživljenja — vreme tokom kojeg su pacijenti ostali živi — iznosio je **13,7 meseci od dijagnoze**. Deset pacijenata imalo je snimke

koje su se mogle ocijeniti prema unapred definisanim pravilima odgovora u protokolu: šest ih je imalo stabilnu bolest, što znači da nije bilo ni dovoljnog smanjenja da se računa kao odgovor ni dovoljnog rasta da se računa kao progresija, a četiri progresivnu bolest. **Nijedna snimka nije pokazala dovoljno smanjenje ili nestanak da bi zadovoljila unapred definisani prag ispitivanja za objektivni odgovor.**

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

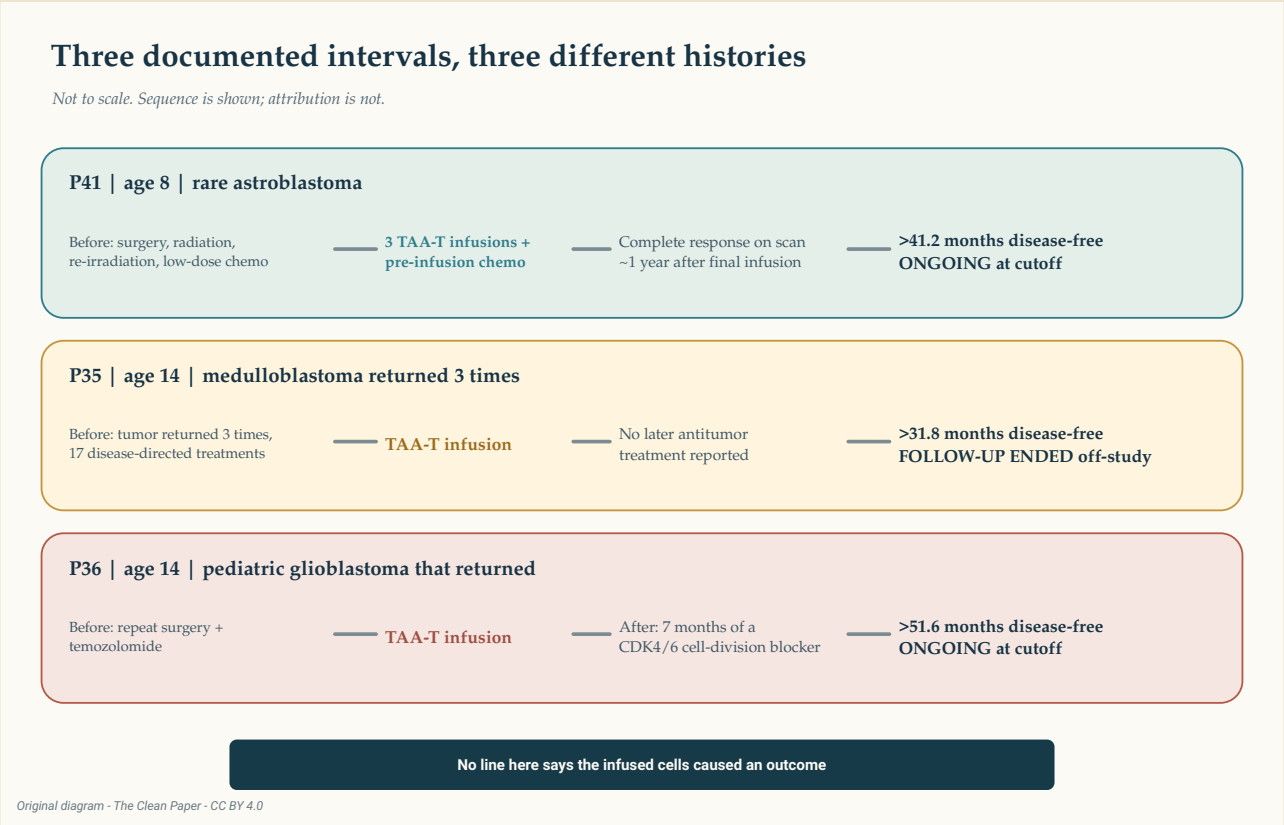
Među deset pacijenata u granama B i C s merljivom bolešću — barem jednim područjem tumora čija se veličina mogla pouzdano izmeriti na snimkama — pet ih je imalo stabilnu, a pet progresivnu bolest. Jedan od pet pacijenata klasifikovanih kao stabilna bolest, P37, imao je smanjenje lezije veće od 90%, ali mu se stanje pogoršalo pre nego što je druga snimka mogla potvrditi rezultat. Delimičan odgovor zahtevao je dovoljno smanjenje da pređe unapred definisani prag protokola i kasniju snimku koja ga potvrđuje, pa protokol P37-ov rezultat nije klasifikovao kao delimičan odgovor.

Još pet pacijenata imalo je bolest koja nije bila merljiva, ali je ipak bila procenjiva: lečnici su mogli proceniti promenu na snimkama, ali nijedno područje tumora nije zadovoljavalo uslove za pouzdano merenje veličine. Njihovi najbolji odgovori bili su jedan potpuni odgovor, tri stabilne bolesti i jedna progresivna bolest. Potpuni odgovor pripadao je P41. Prema pravilima protokola za snimke, „potpuni odgovor” značio je da je vidljiva neciljna bolest nestala; nije značio dokaz izlječenja. To nije bio pouzdano izmeren postotni pad merljive ciljne lezije i ne pripada među deset pacijenata s merljivom bolešću.

> **How radiolozi klasifikuju odgovor?**
>
> Pre lečenja radiolozi određuju „ciljne” lezije koje su dovoljno velike i jasne da se mogu više puta meriti. Druga vidljiva bolest može se pratiti kao „neciljna” bez dodeljivanja pouzdane postotne promene. Delimičan odgovor zahteva dovoljno smanjenje izmerenih ciljnih lezija i obično kasniju snimku koja to potvrđuje. Potpuni odgovor zahteva nestanak prema primenljivim kriterijumima snimanja. Te oznake opisuju slike u određenim trenucima; same po sebi ne dokazuju izlječenje niti utvrđuju koje je lečenje uzrokovalo promenu.

Tri života, tri različite priče o dokazima

Tri duga perioda najlakše je pogrešno protumačiti kada ih se sažme u jednu rečenicu. Istorije lečenja i ograničenja merenja nisu bili jednaki.



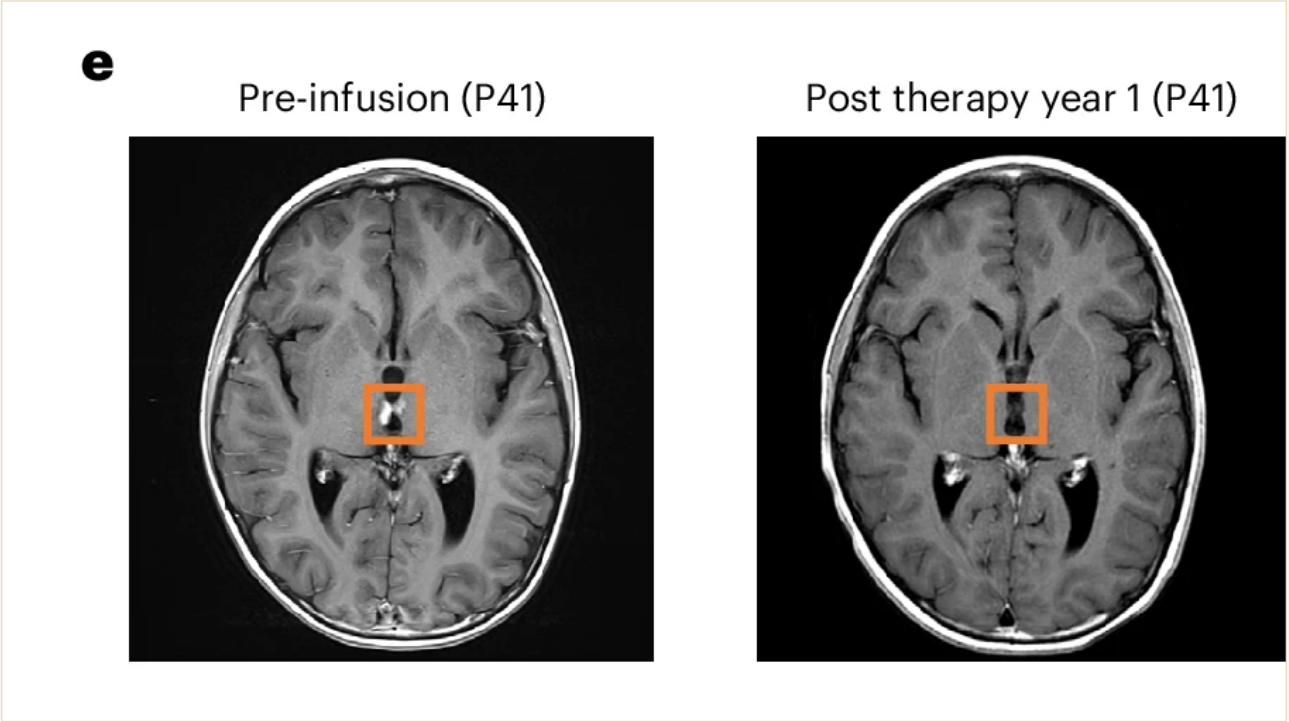
P41, P35 i P36 imali su dugo dokumentovano period bez bolesti nakon prve infuzije, ali razlikovali su se prema prethodnim i kasnijim terapijama, merljivosti bolesti na početku i statusu praćenja. Vremenske crte pokazuju sled, a ne uzročnost.

The Clean Paper CC BY 4.0

P41: potpuni odgovor uz teško procenjivu početnu sliku

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

Nakon što su stručnjaci ponovo očitali snimke mozga, početna bolest klasifikovana je kao **nemerljiva, ali procenjiva**: dovoljno vidljiva za prosudbu, ali neprikladna za pouzdano merenje veličine. Oko godinu dana nakon poslednje infuzije nestanak neciljne lezije podržao je autorsku klasifikaciju potpunog odgovora na snimkama. Izvorni podaci pokazuju period bez bolesti duže od **41,2 meseca od prve infuzije**, koje je još trajalo na datum preseka 1. januara 2026.



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

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

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

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

What ovi imunološki testovi mogu pokazati?

ELISpot pita oslobađaju li T-ćelije signal kada su u laboratoriji izložene izabranoj meti. Praćenje otisaka receptora pita mogu li se iste porodice T-ćelija koje se nalaze u infuzijskom

> pripravku kasnije pronaći i izmeriti u krvi ili tkivu. Ubedljiv rezultat mogao bi podržati lanac od prepoznavanja mete do opstanka ćelija, ali ni tada ne bi dokazao da su ćelije uzrokovale klinički odgovor. Ovde su tehnički problemi i nedostatak odgovarajućih uparenih uzoraka ostavili nepotpunim čak i taj potporni lanac.

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

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

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

Nakon TAA-T-a rad izveštava o dugotrajnoj stabilnosti na snimkama bez dodatnog protutumorskog lečenja. Izvorni podaci dokumentuju period bez bolesti duže od **31,8 meseci od prve infuzije**. Tada je P35 napustio studiju. U statistici studije opažanje je bilo **cenzurirano**: praćenje je onde završilo, bez pretpostavke o tome što se dogodilo posle. Ne sme se produžavati do konačnog datuma preseka rada.

Na početku se bolest nije mogla pouzdano meriti niti dovoljno dobro proceniti na snimkama da bi se odgovor mogao klasifikovati. Opsežna istorija lečenja i nepostojanje randomizovanog komparatora onemogućuju pripisivanje tog perioda jednoj intervenciji.

P36: operacija i hemoterapija pre, ciljano lečenje posle

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

Tokom aktivnog TAA-T lečenja nije davana terapija usmerena na bolest, ali je nakon posljednje infuzije P36 tokom sedam meseci primao **CDK4/6 inhibitor**, ciljani lek namenjen usporavanju diobe ćelija. Izvorni podaci dokumentuju period bez bolesti duže od **51,6 meseci od prve infuzije**, koje je još trajalo na datum preseka studije.

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

Zašto „nakon” ne može postati „zbog”

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

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

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

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

Rezultat je **preliminarni signal**: razlog za ispitivanje strategije u studiji osmišljenoj za procenu koristi, s jasnijim biološkim merenjima i uporednom skupinom koja može razdvojiti efekat lečenja od selekcije pacijenata, vremena i druge nege. To nije dokaz da su tri deteta izlečena T-ćelijama. Nije dokaz da su ćelije prešle krvno-moždanu barijeru — zaštitnu granicu između cirkulirajuće krvi i moždanog tkiva — i ubile tumore. To nije lečenje koje porodice trenutno mogu zatražiti izvan istraživanja.

Šta sledi

Praktično pitanje ReMIND-a — može li se lečenje proizvesti i primeniti? — zahteva dve brojke. TAA-T preparat na prvoj planiranoj dozi ili višoj proizveden je za 41 od 48 pacijenata kojima je uzeta krv, dok je 33 od 51 pacijenta koji su dali pristanak primilo barem jednu infuziju. Proces proizvodnje lečenja takođe se tokom ispitivanja poboljšao. Kliničke istorije opravdavaju dalji rad, ali sledeća studija mora postaviti drugačije pitanje.

Istraživači će morati utvrditi prepoznaju li ćelije pouzdano nameravane mete, kamo putuju, koliko dugo opstaju i poboljšavaju li se ishodi u poređenju s drugim vidovima nege. Veće studije biće potrebne i za opisivanje retkih štetnih efekata. Buduće ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi mora sačuvati razlike koje ova studija faze 1 nije mogla razrešiti: vrstu tumora, količinu bolesti, hemoterapiju pre infuzije, prethodno lečenje i lečenje primenjeno posle.

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

Editorial napomena: što brojke ne mogu nositi

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

Studija je zabeležila duga perioda bez bolesti. Zabeležila je i teške neželjene događaje te smrt P27. Istraživači su procenili da je taj smrtni događaj moguće bio povezan s TAA-T-om, a verovatno s osnovnom bolešću; snimke su bile u skladu sa progresijom. Ta se neizvesnost naknadno ne može razrešiti i ne sme se pretvoriti u okrivljavanje.

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

Medicinski napredak ne čine samo lečenja koja izleče. Studija faze 1 može takođe utvrditi što se može proizvesti i primeniti, odrediti dozu za dalje testiranje, pokazati koje štete zahtevaju pažnju i naznačiti kako protokol treba promeniti. To znanje ne iskupljuje patnju. Ono stvara obavezu da se o njoj izvesti pošteno, da se znanje upotrebi za sigurnije kasnije studije i da se pamte ljudi koji su ga omogućili.

Kratak rezime

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

Provera bez ulepšavanja

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

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

Šta rad ne pokazuje: Da je lečenje izlečilo troje dece; da je uzrokovalo potpuni odgovor ili produžena perioda; da je dokazano kako infundirane ćelije P41 prepoznaju nameravane mete ili ostaju u telu; da pristup deluje kod ovog agresivnog tumora moždanog debla; niti da je lečenje dostupno ili uopšteno sigurno.

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

Koliko poverenja treba da ima prosečan čitalac? Visoko poverenje u uske nalaze o proizvodnji i primeni lečenja te zdravstvenim problemima zabeleženima u ovoj grupi. Visoko poverenje da su se tri dokumentovana perioda dogodila nakon infuzije. Nisko poverenje da ih je uzrokovala eksperimentalna terapija T-ćelijama, jer ovo ispitivanje nije bilo osmišljeno da odgovori na to pitanje.

Izvori

Gomez et al., Multi-antigen-targeting T cells in pediatric central nervous system tumors: a phase 1 trial, Nature Medicine 32, 2481-2493 (2026)
https://doi.org/10.1038/s41591-026-04449-9

Author Correction, Nature Medicine (22 July 2026), DOI 10.1038/s41591-026-04593-2
https://www.nature.com/articles/s41591-026-04593-2

ClinicalTrials.gov, NCT03652545
https://clinicaltrials.gov/study/NCT03652545