The CLEAN PAPER

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

ሦስት ወጣት ታካሚዎች የሙከራ T ሴሎችን ከተቀበሉ ከዓመታት በኋላ በሕይወት እና ያለ በሽታ ነበሩ። የphase 1 ሙከራው እነዚያን ውጤቶች ምን እንዳመጣቸው ማሳየት አይችልም

ReMIND ከእያንዳንዱ ታካሚ የራሱ ደም በላቦራቶሪ የተሳደጉ T ሴሎችን ከፍተኛ አደጋ ያላቸው የአንጎል እጢዎች ለነበሯቸው 33 ሕፃናትና ወጣቶች ሰጥቷል። ሴሎቹ በካንሰር ሴሎች ውስጥ ሊኖሩ ለሚችሉ ሦስት ፕሮቲኖች ምላሽ እንዲሰጡ ተስፋፍተዋል። ሦስት ታካሚዎች ከመጀመሪያው ኢንፌውዥን ጀምሮ ከ31.8፣ 41.2 እና 51.6 ወራት በላይ ከበሽታ ነፃ ጊዜያት ነበሯቸው፣ አንዱም በስካን መስፈርት complete response ነበረው። በአደገኛው የአንጎል ግንድ እጢ ቡድን የሙከራውን ቀድሞ የተወሰነ የምላሽ ገደብ ለማሟላት በቂ መቀነስ ወይም መጥፋት ያሳየ ስካን አልነበረም። ይኸው የመጀመሪያ የደህንነትና ዶዝ ሙከራ በደንቡ መሠረት ዶዙን ከፍ ለማድረግ እንዳይደረግ የሚቆጠር አንድ ሞት መዝግቧል። የንጽጽር ቡድን ስላልነበረ፣ ጥናቱ T ሴሎቹ ሦስቱን ውጤቶች እንዳመጡ ማሳየት አይችልም።

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 በ22 July 2026 በcompeting-interests disclosure ውስጥ ያለውን ቃላት ለማብራራት Author Correction አውጥቷል። እዚህ የተስተካከለው ጽሑፍ ጥቅም ላይ ውሏል፤ ክሊኒካዊ መረጃውና መደምደሚያዎቹ አልተቀየሩም።

Author Correction →

ሦስት ወጣት ታካሚዎች የሙከራ T ሴሎችን ከተቀበሉ ከዓመታት በኋላ በሕይወት እና ያለ በሽታ ነበሩ። የphase 1 ሙከራው እነዚያን ውጤቶች ምን እንዳመጣቸው ማሳየት አይችልም

ከ31.8 ወራት በላይ። ከ41.2 ወራት በላይ። ከ51.6 ወራት በላይ።

እነዚህ ከየሙከራዊው T ሴል ሕክምና የመጀመሪያ ኢንፌውዥን ጀምሮ የተመዘገቡ ሦስት ከበሽታ ነፃ የቆዩ ጊዜያት ናቸው። የመጀመሪያው ሜዱሎብላስቶማው ብዙ ጊዜ ለተመለሰበት የ14 ዓመት ታካሚ ነበር፤ ታካሚው ጥናቱን ሲተው ክትትሉ ተቋርጧል። ሁለተኛው ያልተለመደ astroblastoma ላለው የ8 ዓመት ታካሚ ነበር እና ወረቀቱ በተወሰነበት የመጨረሻ ቀን እስካሁን ቀጥሎ ነበር። ሦስተኛው ደግሞ ግሊዮብላስቶማው ለተመለሰበት የ14 ዓመት ታካሚ ነበር እና እሱም እስካሁን ቀጥሎ ነበር።

የወራት ቁጥር ክሊኒካዊና ከሰው ሕይወት የራቀ ሊመስል ይችላል። እዚህ ግን የሰውን እውነታ በእይታ ውስጥ ለማቆየት ያለው ብቸኛ ታማኝ መንገድ ነው። ወረቀቱ እነዚያ ዓመታት ለእነርሱ ምን እንደነበሩ አይነግረንም። ነገር ግን ከፍተኛ አደጋ ያላቸው የአንጎል እጢዎች የነበሯቸው ሦስት ወጣት ታካሚዎች ሴሎቹን ከተቀበሉ በኋላ በዓመታት የሚለኩ ጊዜያት ያለ የተመዘገበ በሽታ በሕይወት እንደነበሩ ይነግረናል።

ሴሎቹ እነዚያን ውጤቶች እንዳመጡ **አይነግረንም**።

ይህ ልዩነት የታሪኩ ዋና አጥንት ነው። ReMIND ያልተፈታ-label ነበር፤ ይህም ቤተሰቦችና ክሊኒሺያኖች የትኛው ሕክምና እንደተሰጠ ያውቁ ነበር ማለት ነው። እንዲሁም በዘፈቀደ የተመደበ አልነበረም፤ በተመደበ መንገድ የተፈጠረ የንጽጽር ቡድን አልነበረም። እና phase 1 ነበር፤ ይህ የመጀመሪያ ደረጃ ጥናት የብዙ ዒላማ T ሴሎች ሊመረቱ፣ ሊሰጡ እና ሊታገሥ በሚችል ዶዝ ሊጠኑ እንደሚችሉ ለመፈተን ነበር፣ የመኖር ጊዜን እንደሚያሻሽሉ ለመፈተን አልነበረም። ሦስት ልዩ የክሊኒክ ታሪኮችን መዝግቧል። ነገር ግን በአደገኛው የአንጎል ግንድ እጢ ቡድን የሙከራውን ቀድሞ የተወሰነ የምላሽ ገደብ ለማሟላት በቂ መጠን የቀነሰ ወይም የጠፋ እጢ ያሳየ ስካን አልመዘገበም፤ ምናልባት ከሕክምናው ጋር የተያያዙ ሁለት ከባድ የእጢ እብጠት ክስተቶችን እና በሙከራው ደንብ መሠረት ዶዙን የበለጠ ከፍ ለማድረግ እንዳይደረግ የሚቆጠር አንድ የሞት ክስተትንም መዝግቧል።

ዓመታቱ እውነተኛ ናቸው። ምክንያቱን ለሕክምናው መመደብ ግን እርግጠኛ አይደለም። ሁለቱም እውነቶች በዋናው ታሪክ ውስጥ መኖር ይገባቸዋል።

ከእያንዳንዱ ታካሚ የራሱ ደም የተሠራ ሕክምና

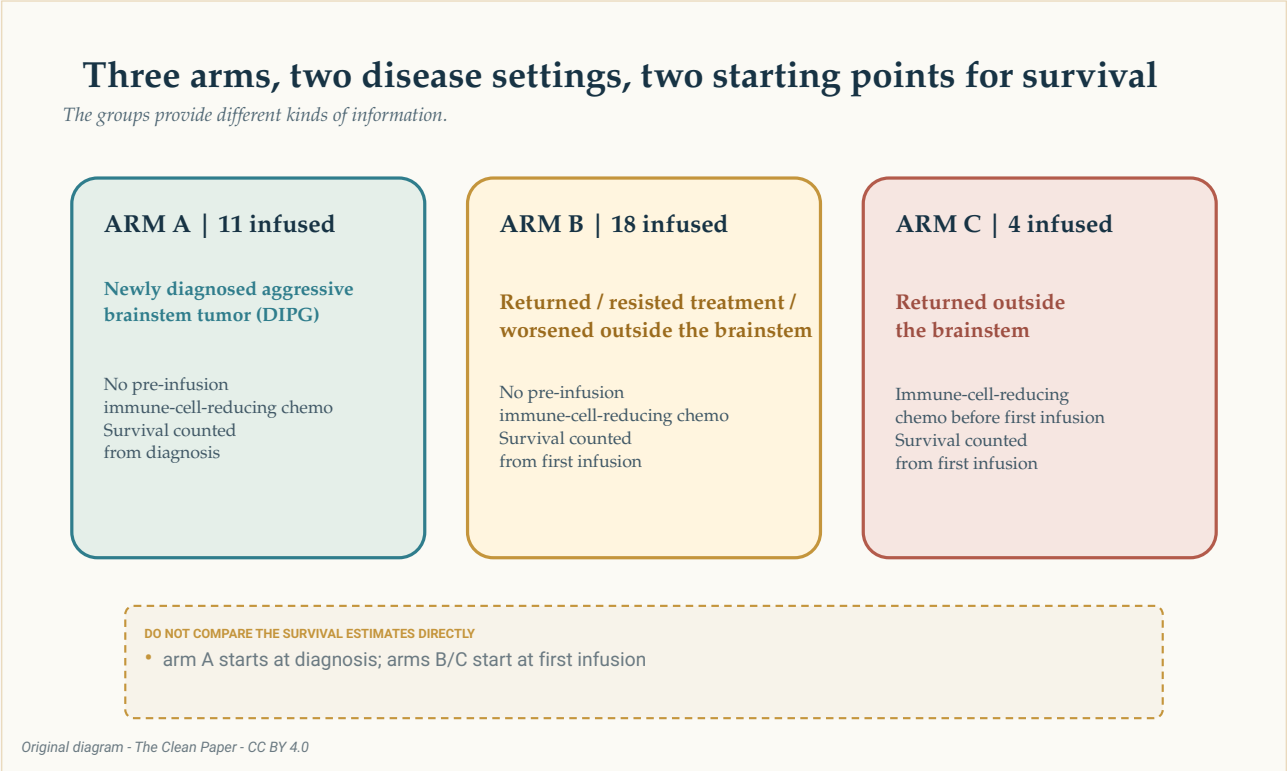
ሕክምናው **TAA-T therapy** ይባላል፣ ይህም tumor-associated-antigen-specific T ሴሎች ማለት ነው። T ሴሎች የተወሰኑ ሞለኪውላዊ ቁርጥራጮችን ለይተው ማወቅ የሚችሉ የመከላከያ ሥርዓት ሴሎች ናቸው። ተመራማሪዎች ከእያንዳንዱ ተሳታፊ ደም ወስደው፣ የዚያን ሰው የራሱን T ሴሎች በላቦራቶሪ እያሳደጉ ከእጢ ጋር ከተያያዙ ሦስት ፕሮቲኖች ቁርጥራጮች ጋር አጋልጠዋቸዋል፤ **WT1** (Wilms tumor 1)፣ **PRAME** (preferentially expressed antigen in melanoma) እና **survivin**፣ በሴል መኖርና መከፋፈል የሚሳተፍ ፕሮቲን። እነዚህ ፕሮቲኖች በሕፃናት የአንጎል እጢዎች ውስጥ ሊኖሩ እና ለመከላከያ ሴሎች እንደ ምልክት ሊሠሩ ይችላሉ፣ ግን ለካንሰር ብቻ የተለዩ አይደሉም።

እነዚህ **CAR-T ሴሎች** አልነበሩም። CAR-T ማለት በላቦራቶሪ የተነደፈ ሬሴፕተር — ለተመረጠ ዒላማ አዲስ ሴንሰር — እንዲይዙ በጂኔቲክ የተቀየሩ T ሴሎች ናቸው። ReMIND ሌላ አቀራረብ ተጠቅሟል፤ በጂኔቲክ ሳይቀይራቸው ለሦስቱ የፕሮቲን-ቁርጥራጭ ዒላማዎች ምላሽ የሚሰጡ በተፈጥሮ ያሉ T ሴሎችን መርጦ አብዝቷል። ሴሎቹ ተፈትነው፣ በብርድ ተጠብቀው፣ በኋላ በደም ሥር ተሰጥተዋል። ከአንድ ዒላማ ይልቅ ሦስት ዒላማዎችን በመከታተል፣ የተለያዩ ዓይነት ሴሎች ያሉት እጢ አንድ ዒላማ በአንዳንድ ሴሎች ብቻ ስለሚገኝ እንዳያመልጥ ዕድሉን ለመቀነስ ተመራማሪዎቹ ተስፋ አድርገዋል።

> **ይህ ከCAR-T እንዴት ይለያል?**
>
> CAR-T ሲመረት T ሴሎች የተመረጠ ምልክትን በቀጥታ እንዲያውቁ አዲስ ሰው-ሠራሽ ሬሴፕተር ይሰጣቸዋል። TAA-T ማምረት ሬሴፕተር አይጨምርም። ቀድሞ ያሉባቸው ሬሴፕተሮች ከWT1፣ PRAME ወይም survivin ጋር ለተያያዙ የፕሮቲን ቁርጥራጮች ምላሽ የሚሰጡ ያልተቀየሩ T ሴሎችን ቅይጥ ያሳድጋል። እነዚህ የመከላከያ-ሴል ሕክምና ለመሥራት የተለያዩ መንገዶች ናቸው፤ አንዱ አቀራረብ በአንድ የተወሰነ ካንሰር እንደሚሠራ ያለ ማስረጃ በቀጥታ ወደ ሌላው ሊተላለፍ አይችልም።

ይህ ሊሠራ የሚችል ስትራቴጂ ነው፣ በክሊኒክ ግን ስልተ-አሠራሩ አልተረጋገጠም። ሙከራው የተሰጡት ሴሎች ወደ ተወሰነ እጢ እንደገቡ፣ በዚያ እንደቆዩ ወይም እጢውን እንደገደሉ አላሳየም። ዋና ጥያቄዎቹ የበለጠ መሠረታዊ ነበሩ፤ ለመጠቀም የሚችል ምርት ማምረት ይቻላል? ሊሰጥ ይችላል? የትኛው ዶዝ ወደ ቀጣይ ጥናት መሄድ አለበት? ምን ዓይነት መርዛማ ተፅዕኖዎች ታዩ?

ReMIND በChildren’s National Hospital ሦስት ቡድኖችን አስገብቷል። **Arm A** አዲስ የተመረመሩ **diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG)** ታካሚዎችን ያካትታል፤ ይህ በpons፣ የአንጎል ግንድ ክፍል፣ ውስጥ ተሰራጭቶ የሚያድግ እና በቀዶ ጥገና ለማስወገድ አስቸጋሪ የሆነ አደገኛ እጢ ነው። **Arm B** ከአንጎል ግንድ ውጭ ያሉ የአንጎልና የአከርካሪ ገመድ እጢዎች የተመለሱ፣ ሕክምናን የተቋቋሙ ወይም የተባባሱ ታካሚዎችን አካቷል። ሁለቱም ቡድኖች lymphodepletion አልተቀበሉም፤ ይህ ከመከላከያ-ሴል ኢንፌውዥን በፊት አንዳንድ በሰውነት ውስጥ ቀድሞ ያሉ የመከላከያ ሴሎችን ለጊዜው የሚቀንስ አጭር የኬሞቴራፒ ኮርስ ነው። **Arm C** ተመልሰው የመጡ ከአንጎል ግንድ ውጭ እጢዎች ያሏቸው አራት ታካሚዎች የማስፋፊያ ቡድን ነበር፣ እና ከኢንፌውዥን በፊት fludarabine እና cyclophosphamide በመጠቀም ይህን ኬሞቴራፒ ጨምሯል።



ReMIND የተለያዩ በሽታዎች እና ከኢንፊውዥን በፊት የተለያየ የኬሞቴራፒ አጠቃቀም ያላቸው ሦስት ቡድኖችን ተጠቅሟል። በArm A የመኖር ጊዜ ከምርመራ ጀምሮ ተለክቷል፤ በArms B እና C ግን ከመጀመሪያው TAA-T ኢንፊውዥን ጀምሮ ተለክቷል፣ ስለዚህ ግምቶቹን በቀጥታ ማነጻጸር አይቻልም።

The Clean Paper CC BY 4.0

51 ታካሚዎች ፈቃድ ሰጡ፤ 33 ኢንፊውዥን ተቀበሉ

በእያንዳንዱ ተግባራዊ ደረጃ የታካሚዎች ቁጥር እየቀነሰ ሄደ።

51 ታካሚዎች ፈቃድ ሰጡ። 48 ደም ተወሰደላቸው። ከእነዚያ 48 ውስጥ 41፣ ወይም 85.4%፣ በሙከራው የመጀመሪያ የታቀደ ዶዝ ወይም ከዚያ በላይ TAA-T ምርት ተመርቶላቸዋል። 33 ቢያንስ አንድ ኢንፊውዥን ተቀበሉ፤ 11 በArm A፣ 18 በArm B እና 4 በArm C።

አንዳንድ ታካሚዎች ከሕክምና በፊት መስፈርቱን ማሟላት አቆሙ ወይም ሞቱ። ደም ከተወሰደላቸው ሰባት ታካሚዎች የሙከራውን የመጀመሪያ የታቀደ ዶዝ ደረጃ ለማሟላት የሚችል ምርት አልተገኘላቸውም፤ ስድስቱ ሴሎቹ በላቦራቶሪ በቂ ስላልተባዙ፣ አንዱ ደግሞ ምርቱ የሚያስፈልገውን የጥራት ፍተሻ ስላላለፈ። የመጀመሪያ ምርታቸው በቂ ያልነበረ ዘጠኝ ታካሚዎች ወደ ዝቅተኛ ዶዝ እንደገና መመደብ ነበረባቸው።

ሂደቱ በጥናቱ ወቅት ተሻሽሏል። ብዙ ደም መውሰድ ከተጀመረ እና ሴሎቹ የሚያድጉበት መንገድ ከተቀየረ በኋላ፣ ከእነዚህ ለውጦች በኋላ ደም ከተወሰደላቸው 14 ታካሚዎች ሁሉ ቢያንስ አንድ የሕክምና ዶዝ በመጀመሪያው የታቀደ ደረጃ ወይም ከዚያ በላይ አመርተዋል። ይህ ሕክምናውን ማምረት እንደሚቻል የሚመለከት እውነተኛ ማስረጃ ነው። የታካሚ ውጤት ግን አይደለም።

ሙከራው 51 ፈቃድ የሰጡ ታካሚዎችን በመጀመር 33 ኢንፊውዥን ሰጥቷል። ያልደረሱት 18 የማስረጃው አካል ናቸው፤ ደም መሰብሰብ፣ ሕክምናውን ማምረት፣ የሙከራውን ደንብ መሟላትን መቀጠል እና የጤና መባባስ ማን እስከ ሕክምና እንደደረሰ ሁሉ ተፅዕኖ አድርገዋል።

The Clean Paper CC BY 4.0

የስታቲስቲክስ ዶዝ-ደህንነት ሞዴሉን በመጠቀም ጥናቱ **ለእያንዳንዱ የተገመተ የሰውነት ወለል ካሬ ሜትር በአንድ ዶዝ 80 ሚሊዮን ሴሎች** (8 × 10^7 **ሴሎች**/m^2) የሚል ዒላማ መርጧል። የሰውነት ወለል ስፋት ከቁመትና ክብደት የሚሰላ የአጠቃላይ የሰውነት መጠን ክሊኒካዊ ግምት ነው፤ ሐኪሞች የቆዳ ክፍል፣ አንጎል ወይም እጢ ወለል ለክተዋል ማለት አይደለም። የኦንኮሎጂ እና የሕፃናት ሙከራዎች ለተለያየ መጠን ያላቸው ታካሚዎች የታቀደውን ዶዝ ለማመጣጠን ይጠቀሙበታል፤ ለምሳሌ 1.2 m^2 የተገመተ የሰውነት ወለል ስፋት ያለው ታካሚ ለአንድ ኢንፊውዥን 96 ሚሊዮን ሴሎች የዒላማ ዶዝ ይኖረዋል። ሞዴሉ 80 ሚሊዮን ሴሎች/m^2 ዶዙንም የተገመተ maximum tolerated dose ብሎ ሰይሞታል፤ ይህም ከሙከራው ተቀባይነት የሌለው የመርዛማነት ገደብ በታች እንደሚቆይ የሚጠበቀው ከፍተኛው ዶዝ ነው። ቃላቱ አስፈላጊ ናቸው፤ በእውነት የታከሙት ታካሚዎች በሙከራ የታየ የመርዛማነት ጣሪያ ላይ አልደረሱም። ይህ ለphase 2 ጥናት በሞዴል ላይ የተመሠረተ ምክር ነበር፣ ዶዙ በሰፊው ደህንነቱ የተረጋገጠ መሆኑን የሚያሳይ ማስረጃ አይደለም።

አብዛኞቹ የተመዘገቡ የጎንዮሽ ክስተቶች ቀላል ወይም መካከለኛ ነበሩ። አንድ የሞት ክስተት የዶዝ-ገዳቢ መርዛማነት ደንቡን አሟልቷል

Adverse event በጥናቱ ወቅት የተመዘገበ ማንኛውም የጤና ችግር ነው፤ በራሱ በሕክምናው የተፈጠረ ማለት አይደለም። Grades 1 እና 2 ቀላል ወይም መካከለኛ፣ ደረጃ 3 ከባድ፣ ደረጃ 4 ሕይወትን የሚያሰጋ፣ ደረጃ 5 ደግሞ ሞት ማለት

ናቸው። በReMIND ውስጥ ከተመዘገቡ 332 adverse events 293፣ ወይም 88%፣ ደረጃ 1 ወይም 2 ነበሩ። የተለመዱ ክስተቶች ራስ ምታት፣ ድካም ወይም ጥልቅ ድካም፣ ማቅለሽለሽ እና ማስታወክን አካትተዋል። ኢንፌውዥን ከተቀበሉ 33 ታካሚዎች ውስጥ ሦስቱ ከሕክምና በኋላ የታዩ ወይም የተባባሱ ደረጃ 3 ወይም ከዚያ በላይ ክስተቶች ነበሯቸው፣ እና ቢያንስ ምናልባት ከTAA-T ሕክምና ጋር ተያይዘዋል ተብለው ተገምግመዋል። ሁለት ታካሚዎች edema — በአንጎል ወይም በእጢ ውስጥ/ዙሪያ እብጠት — ያካተቱ ምናልባት ተያያዥ ከባድ ክስተቶች ነበሯቸው።

ከእነርሱ አንዱ P27፣ DIPG ያለው ታካሚ፣ ነበር። ከኢንፌውዥን 10 ቀናት በኋላ P27 hydrocephalus፣ በአንጎል ውስጥ አደገኛ የፈሳሽ መከማቸት፣ ከእጢ እብጠት እና ከመተንፈስ ችግር ጋር አጋጠመው። ሐኪሞች shunt የሚባል የፈሳሽ ማስወገጃ ቱቦ ካስገቡ እና እብጠትን ለመቀነስ የsteroid ሕክምናውን ካሳደጉ በኋላም ታካሚው አልተሻለም። የሞት ክስተቱ **ደረጃ 5 dose-limiting toxicity** ተብሎ ተመድቧል፤ በፕሮቶኮሉ መሠረት ዶዙን ከዚያ በላይ ለማሳደግ እንዳይደረግ የሚቆጠር እጅግ ከባድ ክስተት ነበር።

የሙከራው የራሱ የደህንነት መዝገብ ሁለት የምክንያት ግምገማዎችን በአንድ ጊዜ ይዟል፤ ክስተቱ ምናልባት ከTAA-T ሕክምና ጋር ተያይዞ ሊሆን እና በአብዛኛው ከመሠረታዊው በሽታ ጋር ተያይዞ ሊሆን ተብሎ ተገምግሟል። ምስሎቹ እጢው እየተባባሰ ከመሄዱ ጋር ይጣጣሙ ነበር። ጥናቱ አንድ ብቸኛ ምክንያት መምረጥ አይችልም፣ ስለ ጥናቱ የሚጽፍ ጽሑፍም እንዲሁ።

ሞቱ ምዝገባው ለጊዜው እንዲቆም አድርጓል። ፕሮቶኮሉ ረዘም ያለ የነርቭ ሥርዓት መረጋጋት ጊዜን እና በሬዲዮሽን እና በመጀመሪያው ኢንፌውዥን መካከል አጭር ጊዜን እንዲጠይቅ ተቀይሯል። ከዚያ በኋላ ተጨማሪ አምስት የArm A ታካሚዎች በተመሳሳይ ወይም ከፍ ባለ የታቀደ ዶዝ ታክመው፣ የdose-limiting ደንቡን የሚያሟላ ሌላ ክስተት አልታየም።

ሁለተኛው ከባድ ክስተት P42 ላይ ተከስቷል፤ እሱም በthalamus፣ በአንጎል ጥልቅ ክፍል፣ የሚገኝ እየተባባሰ የሄደ diffuse midline glioma ነበረው። ከኢንፌውዥን 16 ቀናት በኋላ magnetic resonance ምስል ማንሳት (MRI) ከራስ ምታት እና ከሌሎች የነርቭ ምልክቶች ጋር የአንጎል እብጠት አሳይቷል። ከእጢ ጋር የተያያዘ እብጠትን ሊቀንስ የሚችል bevacizumab ከተሰጠ በኋላ ምልክቶቹ ወደ ቀድሞው ደረጃ ተመልሰዋል። ይህ ክስተት የdose-limiting ደንቡን አላሟላም።

በArm C ያሉት አራቱም ታካሚዎች ከኢንፌውዥን በፊት ከተሰጠው ኬሞቴራፒ የሚጠበቅ ጊዜያዊ ደረጃ 3 cytopenias — ዝቅተኛ የደም ሴል ቁጥር — አጋጥሟቸዋል፤ እነዚያ ክስተቶች ከተዋሃደው TAA-T የደህንነት ትንታኔ ተወግደዋል። በጥናቱ ውስጥ አንድ ተሳታፊ ወደኋላ ተመልሶ ሲገመገም መለስተኛ cytokine release syndrome፣ የመከላከያ ሴሎች ሲነቃቁ ሊከሰት የሚችል በመላ ሰውነት የሚታይ የእብጠት ምላሽ፣ መስፈርትን አሟልቷል።

ትክክለኛው የተመጣጠነ መደምደሚያ በዚህ ትንሽ phase 1 ቡድን ውስጥ TAA-T ሕክምና በአጠቃላይ ሊታገሥ የሚችል ነበር የሚል ነው። ያለ ገደብ **ደህንነቱ የተረጋገጠ** የሚለው ቃል የጥናቱን ትንሽ መጠን፣ ሁለቱን ከባድ የእብጠት ክስተቶች እና የሞት dose-limiting toxicity ያጠፋል።

በቡድኖቹ ውስጥ ምን ተከሰተ

ሁለቱ ክሊኒካዊ ህዝቦች ተለያይተው መቆየት አለባቸው።

በArm A፣ የDIPG ቡድን፣ መካከለኛ እሴት progression-free survival — እጢው እስኪባባስ ወይም ታካሚው እስኪሞት ያለው ጊዜ — **ከምርመራ ጀምሮ 10.5 ወራት** ነበር። መካከለኛ እሴት overall survival — ታካሚዎች በሕይወት የቆዩበት ጊዜ — **ከምርመራ ጀምሮ 13.7 ወራት** ነበር። 10 ታካሚዎች በፕሮቶኮሉ ቀድሞ በተወሰነው የምላሽ ደንብ ሊገመገሙ የሚችሉ ስካኖች ነበሯቸው፤ ስድስቱ stable በሽታ፣ ማለትም ምላሽ እንዲባል በቂ መቀነስም ሆነ progression እንዲባል በቂ እድገት የሌለበት፣ እና አራቱ progressive በሽታ ነበሩ። **የሙከራውን ቀድሞ የተወሰነ**

የobjective ምላሽ ገደብ ለማሟላት በቂ መቀነስ ወይም መጥፋት ያሳየ ስካን አልነበረም።

Arms B እና C በArm C ብቻውን ትርጉም ያለው ንጽጽር ለማድረግ በጣም ትንሽ ስለነበር፣ ከአንጎል ግንድ ውጭ የሚገኙ ተመልሰው የመጡ፣ ሕክምናን የተቋቋሙ ወይም የተባባሱ ብዙ እጢዎችን በአንድ ላይ አድርገዋል። እዚህ የመኖር ጊዜ ከምርመራ ሳይሆን ከመጀመሪያው ኢንፌውዥን ጀምሮ ተቆጥሯል። እጢው ከመባባሱ ወይም ከሞት በፊት መካከለኛ እሴት ጊዜ 5.0 ወራት፣ መካከለኛ እሴት በሕይወት የቆዩበት ጊዜ 12.7 ወራት ነበር፣ ሁለቱም ከኢንፌውዥን ጀምሮ የተለኩ። እነዚህ ግምቶች ከArm A ከምርመራ የጀመሩ ቁጥሮች ጋር በቀጥታ ሊነጻጸሩ አይችሉም።

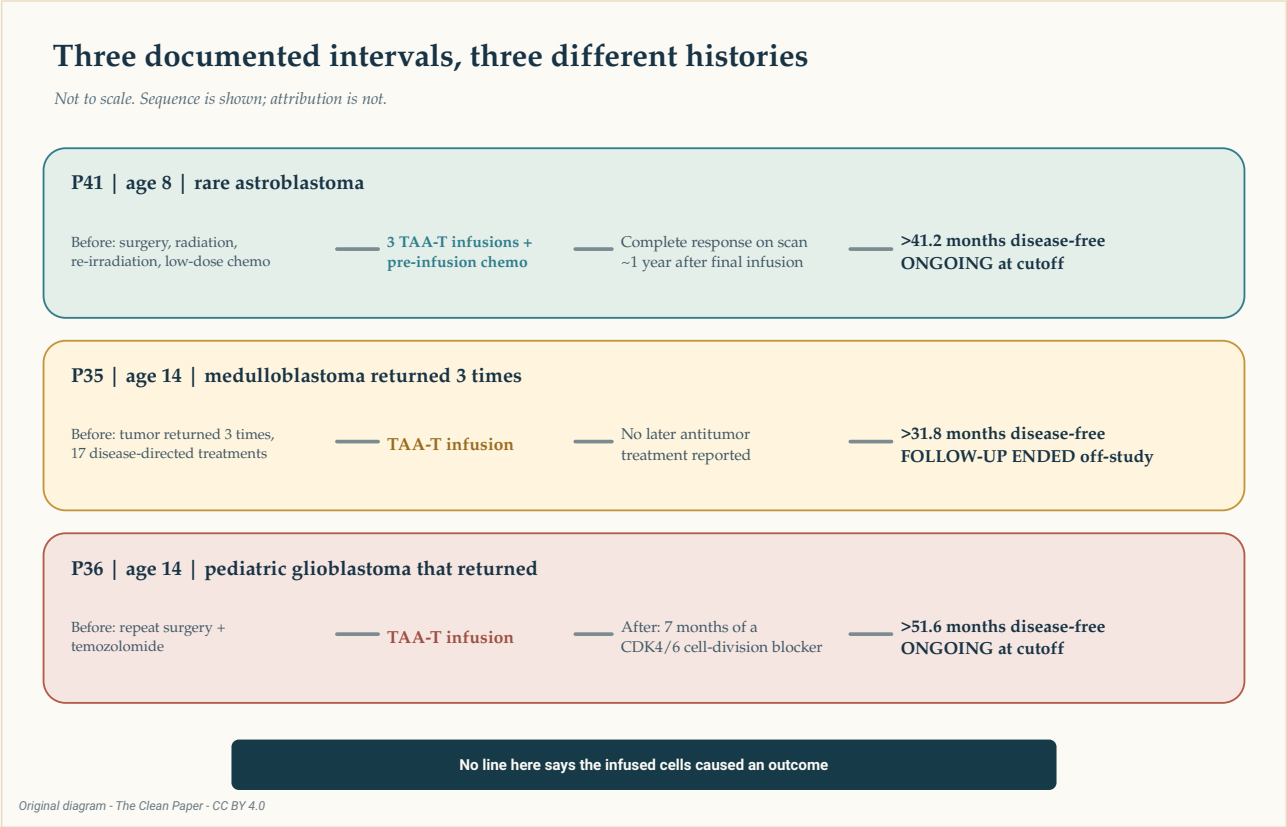
በArms B እና C ውስጥ measurable በሽታ — ቢያንስ አንድ በስካን በአስተማማኝ መንገድ መጠኑን ሊለካ የሚችል የእጢ ክፍል — ከነበራቸው 10 ታካሚዎች አምስቱ stable በሽታ፣ አምስቱ progressive በሽታ ነበሩ። Stable በሽታ ተብለው ከተመደቡት አምስት ታካሚዎች አንዱ P37 ከ90% በላይ የእጢ ክፍል መቀነስ ነበረው፣ ግን ሁለተኛ ስካን ሊያረጋግጠው ከመቻሉ በፊት ጤናው ተባብሷል። Partial ምላሽ የሚባል እንዲሆን መቀነሱ የፕሮቶኮሉን ቀድሞ የተወሰነ ገደብ ማለፍ እና በኋላ በሚደረግ ስካን መረጋገጥ ነበረበት፤ ስለዚህ ፕሮቶኮሉ የP37ን ውጤት partial ምላሽ ብሎ አልመደበውም።

ተጨማሪ አምስት ታካሚዎች nonmeasurable ግን evaluable በሽታ ነበራቸው፤ ሐኪሞች በስካኖቹ ላይ ለውጥን ሊፈርዱ ይችሉ ነበር፣ ግን አንድም የእጢ ክፍል ለአስተማማኝ የመጠን መለኪያ አልበቃም። የተሻሉት ምላሾቻቸው አንድ complete ምላሽ፣ ሦስት stable በሽታ እና አንድ progressive በሽታ ነበሩ። Complete ምላሽ የP41 ነበር። በፕሮቶኮሉ የስካን ደንብ መሠረት "complete ምላሽ" ማለት በምስል የሚታየው non-ዒላማ በሽታ ጠፍቷል ማለት ነው፤ የፈውስ ማስረጃ ማለት አይደለም። በmeasurable ዒላማ lesion ውስጥ ታማኝ የመቶኛ ቅነሳ አልነበረም፣ ስለዚህ በ10 ታካሚዎች measurable-በሽታ ቆጠራ ውስጥ አይገባም።

> **ራዲዮሎጂስቶች ምላሽን እንዴት ይመድባሉ?**
>
> ከሕክምና በፊት ራዲዮሎጂስቶች በቂ ትልቅና ግልጽ ስለሆኑ በተደጋጋሚ ሊለኩ የሚችሉ "ዒላማ" lesions ይለያሉ። ሌላ የሚታይ በሽታ አስተማማኝ የመቶኛ ለውጥ ሳይመደብለት "non-ዒላማ" በሽታ ተብሎ ሊከታተል ይችላል። Partial ምላሽ ለመባል በተለኩ ዒላማ lesions ውስጥ በቂ መቀነስ እና ብዙውን ጊዜ በኋላ የሚደረግ ስካን ማረጋገጫ ያስፈልጋል። Complete ምላሽ በሚተገበረው የስካን መስፈርት መሠረት በሽታው መጥፋትን ይጠይቃል። እነዚህ መለያዎች በተወሰኑ ጊዜያት ያሉ ምስሎችን ይገልጻሉ፤ በራሳቸው ፈውስን አያረጋግጡም፣ ለውጡን የትኛው ሕክምና እንዳመጣውም አይለዩም።

ሦስት ሕይወቶች፣ ሦስት የተለያዩ የማስረጃ ታሪኮች

ሦስቱ ረጅም ጊዜያት በአንድ አረፍተ ነገር ሲጨመቁ በጣም በቀላሉ ሊሳሳቱ ይችላሉ። የሕክምና ታሪካቸው እና የመለኪያ ገደቦቻቸው ተመሳሳይ አልነበሩም።



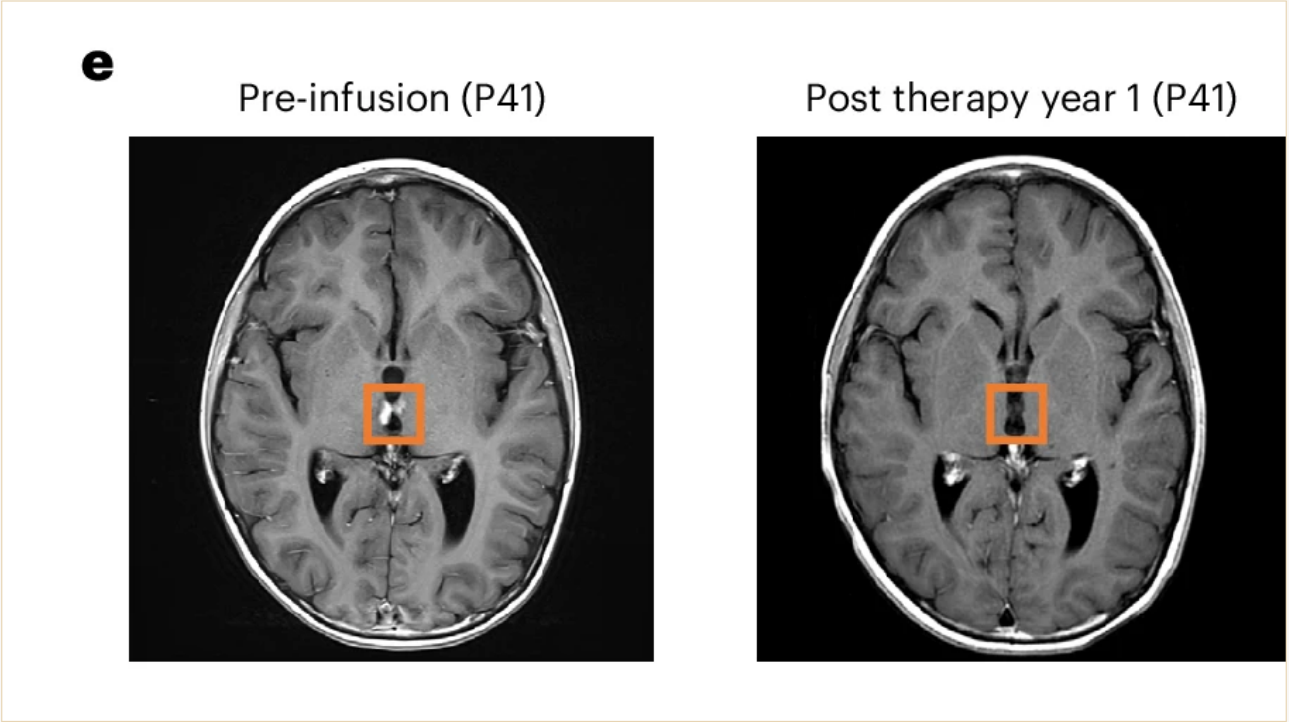
P41፣ P35 እና P36 እያንዳንዳቸው ከመጀመሪያው ኢንፌውዥን በኋላ ረጅም የተመዘገበ ከበሽታ ነፃ ጊዜ ነበራቸው፣ ግን ቀደም ሲል ያገኙት ሕክምና፣ በኋላ ያገኙት ሕክምና፣ በመነሻ ላይ መለካት መቻል እና የክትትል ሁኔታ ተለያይተዋል። የጊዜ መስመሮቹ ቅደም ተከተልን ያሳያሉ፣ ምክንያትነትን አያሳዩም።

The Clean Paper CC BY 4.0

P41፡ complete ምላሽ ግን አስቸጋሪ የመነሻ መለኪያ

P41 በ8 ዓመቱ ወደ ሙከራው ሲገባ **ተመልሶ የመጣ** astroblastoma **እና** EWSR1-BEND2 gene rearrangement ነበረው፤ ይህ ሁለት ጂኖች ተቀላቅለው የሚገኙበት ያልተለመደ የእጢ ባህሪ ነው። እጢው third ventricle፣ በአንጎል ጥልቀት ካሉ በፈሳሽ የተሞሉ ክፍተቶች አንዱ፣ ውስጥ ነበር። ሕፃኑ በቀዶ ጥገና እጢ ማስወገድ እና የተመረጠ ሬዲዮሽን ተቀብሎ ነበር፣ ከዚያ TAA-T ከመጀመሩ በግምት ሰባት ወራት በፊት ሁለተኛ የሬዲዮሽን ኮርስ እና ከኢንፌውዥን በግምት ሁለት ወራት በፊት የተጠናቀቀ ዝቅተኛ-ዶዝ ኬሞቴራፒ ተቀብሎ ነበር። P41 ወደArm C ገብቶ ከኢንፌውዥን በፊት መከላከያ-ሴል የሚቀንስ ኬሞቴራፒ እና ከዚያ ሦስት TAA-T ኢንፌውዥኖች ተቀብሏል።

ስፔሻሊስቶች የአንጎል ስካኖቹን እንደገና ካነበቡ በኋላ የመነሻ በሽታው nonmeasurable but evaluable ተብሎ ተመድቧል፤ ለመገምገም በቂ የሚታይ፣ ግን መጠኑን በአስተማማኝ ሁኔታ ለመለካት የማይመች። ከመጨረሻው ኢንፌውዥን በግምት አንድ ዓመት በኋላ non-ዒላማ lesion መጥፋቱ ደራሲዎቹ በምስል complete-ምላሽ ብለው እንዲመድቡት ደግፏል። የምንጭ መረጃው ከመጀመሪያው ኢንፌውዥን ጀምሮ **ከ41.2 ወራት በላይ** ከበሽታ ነፃ ጊዜ እንደነበረ፣ በ1 January 2026 የመጨረሻ ቀንም እየቀጠለ እንደነበር ያሳያል።



እነዚህ ከcontrast በኋላ የተነሱ T1-weighted MRI ምስሎች P41ን ከኢንፌውዥን በፊት እና ከመጨረሻው ኢንፌውዥን አንድ ዓመት በኋላ ያሳያሉ። በጥናቱ ደራሲዎች የተጨመሩት ብርቱካናማ ካሬዎች ከኢንፌውዥን በፊት enhancing lesion የነበረበትን እና በ1 ዓመት የጠፋበትን ክልል ያመለክታሉ፤ ደራሲዎቹ ይህን complete ምላሽ ብለው መድበዋል። መጥፋቱ እውነተኛና ተስፋ ሰጪ ምልከታ ነው፣ ግን ይህ አንድ ብቸኛ ጉዳይ ምን እንዳመጣው ሊነግረን አይችልም፤ የP41 የመነሻ በሽታ ሊገመገም የሚችል ነበር ግን በአስተማማኝ ሁኔታ ሊለካ አልቻለም፣ ሕፃኑ TAA-T ከመቀበሉ በፊት እንደገና ሬዲዮሽን እና ኬሞቴራፒ ተቀብሎ ነበር፣ ምላሹ ዘግይቶ ነበር፣ እና ሙከራው የቁጥጥር ቡድን አልነበረውም።

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

ይህ የሙከራው በጣም አስደናቂ ምልከታ እና በምክንያት አተረጓጎም በጣም ደካማ ታሪክ ነው። የእጢው ተፈጥሯዊ ታሪክ ሙሉ በሙሉ አይታወቅም። በመነሻ ላይ የነበረውን ሕያው እጢ መጠን ማረጋገጥ አስቸጋሪ ነበር። እንደገና ሬዲዮሽን እና ኬሞቴራፒ ከሴሎቹ በፊት ተሰጥተዋል። ምላሹ ዘግይቶ ነበር፣ የቁጥጥር ቡድንም አልነበረም።

የመከላከያ ሥርዓት ማስረጃው ይህን ክፍተት አይዘጋውም። ጥናቱ ELISpot assay ተጠቅሟል፤ ይህ የተመረጠ ዒላማ ሲያጋጥማቸው የግለሰብ T ሴሎች የሚለቁትን ምልክት የሚያውቅ የላቦራቶሪ ፍተሻ ነው። የP41 የተመረቱ ሴሎች በጥናቱ የመጀመሪያ የትንታኔ ደንቦች መሠረት negative ነበሩ። Positive ውጤት የታየው በኋላ በተደረገ ያነሰ ጥብቅ ዳግም-ትንታኔ ብቻ ነበር፣ እና በሐሰት-positive ስጋት ምክንያት በኋላ ተወግዷል፤ የፍተሻው ፕሌት ተሰንጥቆ ነበር፣ ፈሳሽ ሊፈስ ይችል ነበር፣ እና እንደገና ለመፈተን ምርት አልቀረም። ተመራማሪዎቹ የተሰጡትን ሴሎች clonotypes በሚባሉ ልዩ የT-ሴል-receptor አሻራዎቻቸውም መከታተል አልቻሉም። የትኞቹ አሻራዎች የኢንፌውዥኑ እንደነበሩ ለማረጋገጥ ምርት አልቀረም፣ እና በኋላ ከደም የተወሰዱ የተቀላቀሉ የመከላከያ ሴል ናሙናዎች ሰፊ ትንታኔ ላይ ብቻ ተጠቅመዋል፣ ከምርት ወደ ደም ቀጥተኛ ማዛመድ ላይ አልተጠቀሙም። ስለዚህ የነበሩት ናሙናዎች ከኢንፌውዥን ምርቱ የመጡ ሴሎች ረጅም ጊዜ እንደቆዩ ወይም እንደተባዙ በቀጥታ ማረጋገጥ አልቻሉም።

> **እነዚህ የመከላከያ ፍተሻዎች ምን ሊያሳዩ ይችላሉ?**
>
> ELISpot T ሴሎች በላቦራቶሪ ውስጥ ለተመረጠ ዒላማ ሲጋለጡ ምልክት ይለቃሉ ወይ ብሎ ይጠይቃል። የreceptor-fingerprint ክትትል በኢንፌውዥን ምርቱ ውስጥ የተገኙ ተመሳሳይ የT ሴል ቤተሰቦች በኋላ በደም ወይም ቲሹ ውስጥ ሊገኙ እና ሊለኩ ይችላሉ ወይ ብሎ ይጠይቃል። አሳማኝ ውጤት ከዒላማን መለየት

> ወደ ረጅም ጊዜ መቆየት የሚሄድ ሰንሰለት ሊደግፍ ይችላል፣ ግን እንኳን ሴሎቹ ክሊኒካዊ ምላሹን እንዳመጡ አያረጋግጥም። እዚህ ቴክኒካዊ ችግሮች እና የተዛመዱ ናሙናዎች እጥረት ይህንን ደጋፊ ሰንሰለት እንኳን ያልተሟላ አድርገውታል።

ስለዚህ ጥናቱ የP41 የተሰጡ ሴሎች የታቀዱትን ዒላማዎች እንዳወቁ፣ በሰውነት ውስጥ እንደቆዩ ወይም complete ምላሽ እንዳመጡ አላሳየም።

P35፡ ከ31.8 ወራት በላይ፣ ከዚያ ክትትሉ ተቋረጠ

P35 በ14 ዓመቱ ደረጃ 4 medulloblastoma፣ ከፍተኛ-ደረጃ የአንጎል ካንሰር፣ ይዞ ወደ ሙከራው ገባ፤ መጀመሪያ የተመረመረው በ7 ዓመቱ ነበር። ሲመዘገብ በሽታው ሦስት ጊዜ ተመልሶ ነበር እና ታካሚው 17 በሽታ-ተኮር ሕክምናዎችን ተቀብሎ ነበር።

ከTAA-T በኋላ ወረቀቱ ተጨማሪ የእጢ ሕክምና ሳይሰጥ በስካኖች ላይ ረጅም መረጋጋት እንደታየ ዘግቧል። የምንጭ መረጃው ከመጀመሪያው ኢንፌውዥን ጀምሮ ከ31.8 ወራት በላይ ከበሽታ ነፃ ጊዜ ይመዘግባል። በዚያ ጊዜ P35 ጥናቱን ተወ። በጥናት ስታቲስቲክስ ውስጥ ምልከታው censored ተደርጓል፤ ከዚያ በኋላ ምን እንደተከሰተ ሳይገመት ክትትሉ በዚያ ቆሟል። እስከ ወረቀቱ የመጨረሻ ቀን ድረስ ማራዘም የለበትም።

በመነሻ ላይ በሽታው በአስተማማኝ መንገድ ሊለካ ወይም ምላሽ ለመመደብ በስካኖች ላይ በቂ ሊገመገም አልቻለም። ሰፊው የቀድሞ ሕክምና ታሪክ እና በዘፈቀደ የተመደበ ንጽጽር አለመኖሩ ይህን ጊዜ ለአንድ ጣልቃ ገብነት መመደብ የማይቻል ያደርገዋል።

P36፡ ከዚያ በፊት ቀዶ ጥገናና ኬሞቴራፒ፣ በኋላ ዒላማ-ተኮር ሕክምና

P36 በ14 ዓመቱ ከመደበኛ ኬሞቴራፒ እና ሬዲዮሽን እንዲሁም ከሙከራዊ PARP inhibitor በኋላ ተባብሶ የተመለሰ pediatric glioblastoma ይዞ ወደ ሙከራው ገባ። PARP inhibitor የእጢ ሴሎች የተጎዳ DNAን ለመጠገን ከሚጠቀሙባቸው መንገዶች አንዱን ለመዝጋት የተነደፈ መድኃኒት ነው። እጢው ከመጀመሪያው ኢንፌውዥን በግምት ሦስት ወራት በፊት ተባብሶ ነበር፤ ከዚያ TAA-T በፊት ዳግም ቀዶ ጥገና እና temozolomide ኬሞቴራፒ ተከትለዋል።

TAA-T በንቃት በሚሰጥበት ጊዜ ምንም በሽታ-ተኮር ሕክምና አልተሰጠም፣ ግን ከመጨረሻው ኢንፌውዥን በኋላ P36 ለሰባት ወራት CDK4/6 inhibitor ተቀብሏል፤ ይህ የሴል መከፋፈልን ለማዘግየት የተነደፈ ዒላማ-ተኮር መድኃኒት ነው። የምንጭ መረጃው ከመጀመሪያው ኢንፌውዥን ጀምሮ ከ51.6 ወራት በላይ ከበሽታ ነፃ ጊዜ እንደነበረ፣ በጥናቱ የመጨረሻ ቀንም እየቀጠለ እንደነበር ይመዘግባል።

ይህ ጊዜ ከሦስቱ ረጅሙ ነው። ነገር ግን ቀዶ ጥገና፣ ኬሞቴራፒ፣ TAA-T እና በኋላ የተሰጠ ዒላማ-ተኮር ሕክምናን የያዘ ቅደም ተከተል ውስጥ ነው። ሙከራው የእነዚህን ተፅዕኖ ለይቶ ማወቅ አይችልም።

“ከዚያ በኋላ” ወደ “በዚያ ምክንያት” ለምን ሊቀየር አይችልም

እነዚህ አጭር የታካሚ ታሪኮች አስፈላጊ የሆኑት ገደቦቻቸው ከእነርሱ ጎን ስለሚቆዩ በትክክል ነው።

ReMIND በዘፈቀደ የተመደበ አልነበረም፣ በተመሳሳይ ጊዜ የሚከተል የቁጥጥር ቡድን አልነበረውም፣ እና ሕክምናው

እንደሚሠራ ለመፈተን በቂ ትልቅም ሆነ ለዚያ የተነደፈ አልነበረም። Arms B እና C የተለያዩ ምርመራዎችን፣ የተለያየ የበሽታ መጠን፣ የቀድሞ ሕክምናዎችን እና የተለያዩ የሚጠበቁ የበሽታ አካሄዶችን አንድ ላይ አድርገዋል፤ በአንድ ላይ ማቅረቡ ተመራማሪዎቹ መረጃውን ካዩ በኋላ የተደረገ ገላጭ ምርጫ ነበር። Arm C ከኢንፌውዥን በፊት መከላከያ-ሴል የሚቀንስ ኬሞቴራፒ ጨምሯል፣ Arm B ግን አልጨመረም። አንዳንድ ታካሚዎች ከTAA-T በኋላ ተጨማሪ ሕክምና ፈልገዋል። ያለ progression የቆዩት ሰዎች በመነሻ ላይ በጣም ትንሽ የሚታይ እጢ ነበራቸው፣ ይህም ራሱ ውጤቱን ሊነካ ይችላል።

ClinicalTrials.gov እና ወረቀቱ ተሳትፎን በተለያየ መንገድ ይቆጥራሉ። ሬጅስትሪው አሁን 33 ሰዎችን enrolled ብሎ ይዘረዝራል እና ዋናውን የደህንነት መለኪያ በመጀመሪያዎቹ 42 ቀናት ላይ ያተኩራል። ወረቀቱ እና ፕሮቶኮሉ ግን ፈቃድ ከሰጡ 51 ሰዎች ይጀምራሉ፣ 33 ኢንፌውዥን እንደተቀበሉ ይዘግባሉ፣ እና ዋና ጥያቄዎቻቸውን ደህንነት፣ ሕክምናው ሊመረትና ሊሰጥ እንደሚችል፣ እና የትኛው ዶዝ ወደ ቀጣይ ጥናት መሄድ እንዳለበት ብለው ይገልጻሉ። ይህ ጽሑፍ ሁለቱን የቆጠራ ሥርዓቶች ከማቀላቀል ይልቅ የወረቀቱን እና የፕሮቶኮሉን ትርጓሜ ይጠቀማል።

እነዚህ ማስጠንቀቂያዎች ሦስቱን ጊዜያት አስፈላጊነት አያሳጡም። ማስረጃው ምን ዓይነት አስፈላጊነትን ሊሸከም እንደሚችል ይወስናሉ።

ውጤቱ **የመጀመሪያ ምልክት** ነው፤ ስትራቴጂውን ጥቅም ለመገመት በተነደፈ ጥናት፣ ግልጽ ባዮሎጂያዊ መለኪያዎች እና ሕክምናውን ከተመረጡ ታካሚዎች፣ ከጊዜ እና ከሌላ እንክብካቤ ተፅዕኖ ሊለይ የሚችል የንጽጽር ቡድን ጋር ለመፈተን ምክንያት ነው። ሦስት ሕፃናት በT ሴሎች ተፈውሰዋል የሚል ማስረጃ አይደለም። ሴሎቹ blood-brain barrier — በደም ዝውውር እና በአንጎል ቲሹ መካከል ያለው መከላከያ ድንበር — አልፈው እጢዎቹን እንደገደሉ ማስረጃ አይደለም። ቤተሰቦች ከምርምር ውጭ አሁን ሊጠይቁት የሚችሉ ሕክምናም አይደለም።

ቀጥሎ ምን ይመጣል

የReMIND ተግባራዊ ጥያቄ — ሕክምናው ሊመረትና ሊሰጥ ይችላል? — ሁለት ቁጥሮችን ይፈልጋል። ደም ከተወሰደላቸው 48 ታካሚዎች 41 በሙከራው የመጀመሪያ የታቀደ ዶዝ ወይም ከዚያ በላይ TAA-T ምርት ተመርቶላቸዋል፣ ፈቃድ ከሰጡት 51 ታካሚዎች 33 ቢያንስ አንድ ኢንፌውዥን ተቀብለዋል። ሕክምናውን የማምረት ሂደትም በሙከራው ወቅት ተሻሽሏል። ክሊኒካዊ ታሪኮቹ ተጨማሪ ሥራን ያስገባሉ፣ ግን ቀጣዩ ጥናት ሌላ ጥያቄ መጠየቅ አለበት።

ተመራማሪዎች ሴሎቹ የታቀዱትን ዒላማዎች በአስተማማኝ መንገድ እንደሚያውቁ፣ ወዴት እንደሚጓዙ፣ ምን ያህል ጊዜ እንደሚቆዩ እና ውጤቶች ከሌላ እንክብካቤ ጋር ሲነጻጸሩ እንደሚሻሻሉ ማረጋገጥ ይኖርባቸዋል። ያልተለመዱ ጉዳቶችን ለመግለጽም ትልልቅ ጥናቶች ያስፈልጋሉ። ጥቅምን ለመፈተን የተነደፈ የወደፊት ሙከራ ይህ phase 1 ጥናት ሊፈታቸው ያልቻላቸውን ልዩነቶች መጠበቅ አለበት፤ የእጢ ዓይነት፣ የበሽታ መጠን፣ ከኢንፌውዥን በፊት ኬሞቴራፒ፣ የቀድሞ ሕክምና እና በኋላ የተሰጠ ሕክምና።

የሕፃናት የአንጎል እጢን ለሚጋፈጡ ቤተሰቦች እርግጠኛ አለመሆን ባዶነት ማለት አይደለም። ሦስት ረጅም ጊዜያት ወደ ተስፋ ቃል ሳይቀየሩ ትኩረት ሊያገኙ ይገባል። በጣም አክባሪው የተስፋ ቅርጽ ምን ያህል ነገር አሁንም እንደማይታወቅ እውነቱን የሚናገር ነው።

> **የኤዲቶሪያል ማስታወሻ፡ ቁጥሮቹ ሊሸከሙት የማይችሉት**
>
> ይህ ታሪክ ሁሉም ሕፃናት በመፈወሳቸው እንዲያበቃ መመኘት ተፈጥሯዊ ነው። እንዲህ አያበቃም። ReMIND የተካሄደው ቤተሰቦች እጅግ ከባድ ምርጫዎችን ሊጋፈጡባቸው እና ክሊኒሺያኖች የሙከራ ሕክምና ይረዳል፣

ምንም ተፅዕኖ አይኖረውም ወይም ጉዳት ያደርሳል ብለው ሳያውቁ መወሰን በሚኖርባቸው በሽታዎች ላይ ነው። ጥናቱ ረጅም ከበሽታ ነፃ ጊዜያትን መዝግቧል። ከባድ adverse events እና የP27ን ሞትም መዝግቧል። መርማሪዎቹ ያንን የሞት ክስተት ምናልባት ከTAA-T ጋር ተያይዞ ሊሆን እና በአብዛኛው ከመሠረታዊው በሽታ ጋር ተያይዞ ሊሆን ብለው ገምግመዋል፤ ምስሎቹ ከprogression ጋር ይጣጣሙ ነበር። ይህ እርግጠኝነት እጥረት ከክስተቱ በኋላ ሊፈታ አይችልም፣ እና ወደ ወቀሳ መቀየር የለበትም።

P27 የሚለው ኮድ የሕፃኑን ግላዊነት ይጠብቃል። ሕፃኑን ግን ወደ ረቂቅ ቁጥር ማድረግ የለበትም። ከእያንዳንዱ የታካሚ ቁጥር ጀርባ አንድ ወጣት ሰው፣ በጫና ስር ውሳኔ የሚያደርግ ቤተሰብ እና ምንም አማራጭ እርግጠኝነት ባልሰጠበት ሁኔታ ለእንክብካቤ ኃላፊ የሆነ ክሊኒካዊ ቡድን ነበር። ተሳትፎ ከእነርሱ አንዱንም ተስፋ ሰጪ ወይም "ጀግናዊ" ውጤት እንዲያመጣ አያስገድድም፣ እና የወደፊት ምርምር ከእሱ ሊማር ስለሚችል ብቻ ሞት ተቀባይነት ያለው ዋጋ አይሆንም።

የሕክምና እድገት በሚፈውሱ ሕክምናዎች ብቻ አይሠራም። Phase 1 ጥናት ምን ሊመረትና ሊሰጥ እንደሚችል ሊያረጋግጥ፣ ለተጨማሪ ፍተሻ ዶዝ ሊለይ፣ የትኞቹ ጉዳቶች ትኩረት እንደሚፈልጉ ሊያሳይ እና ፕሮቶኮል እንዴት መቀየር እንዳለበት ሊጠቁም ይችላል። ይህ እውቀት መከራን አያካክስም። በታማኝነት ለመዘገብ፣ ቀጣይ ጥናቶችን ይበልጥ ደህንነት ያላቸው ለማድረግ ለመጠቀም፣ እና እንዲቻል ያደረጉትን ሰዎች ለማስታወስ ግዴታ ይፈጥራል።

ንጹህ ማጠቃለያ

ReMIND ከእያንዳንዱ ተሳታፊ የራሱ ደም የተወሰዱ T ሴሎችን በላቦራቶሪ አሳድጎ፣ በካንሰር ሴሎች ውስጥ ሊኖሩ ለሚችሉ ሦስት ፕሮቲኖች ምላሽ እንዲሰጡ የተዘጋጀ የመጀመሪያ phase 1 ሙከራ ነበር። ፈቃድ ከሰጡ ከፍተኛ አደጋ ያላቸው የአንጎል ወይም የአከርካሪ ገመድ እጢዎች የነበሯቸው 51 ሕፃናትና ወጣቶች ውስጥ 48 ደም ተወሰደላቸው፣ 41 በመጀመሪያው የታቀደ ዶዝ ወይም ከዚያ በላይ ምርት ተመርቶላቸው፣ 33 ቢያንስ አንድ ኢንፌውዥን ተቀብለዋል። አብዛኞቹ የተመዘገቡ የጤና ችግሮች ቀላል ወይም መካከለኛ ነበሩ፣ ግን ኢንፌውዥን ከተቀበሉት ሦስት ታካሚዎች ምናልባት ቢያንስ ከሕክምናው ጋር የተያያዙ ከባድ ወይም ከዚያ በላይ ክስተቶች ነበሯቸው፤ ሁለቱ ምናልባት ተያያዥ ከባድ የአንጎል ወይም የእጢ እብጠት ክስተቶች ነበሯቸው፣ ከእነዚህም አንዱ የሙከራውን dose-limiting ደንብ ያሟላ ሞት ነበር። በአደገኛው የአንጎል ግንድ እጢ ቡድን የሙከራውን ቀድሞ የተወሰነ የምላሽ ገደብ ለማሟላት በቂ መቀነስ ወይም መጥፋት ያሳየ ስካን አልነበረም። ከአንጎል ግንድ ውጭ ባሉ ቡድኖች ሦስት ወጣት ታካሚዎች ከመጀመሪያው ኢንፌውዥን ጀምሮ ከ31.8፣ 41.2 እና 51.6 ወራት በላይ ከበሽታ ነፃ ጊዜያት ነበሯቸው፣ አንዱም በስካን መስፈርት complete ምላሽ ነበረው። አንድ ታካሚ ጥናቱን ሲተው ክትትሉ ተቋርጧል፤ ሌሎቹ ሁለት ጊዜያት በመጨረሻው ቀን እየቀጠሉ ነበር። ሙከራው የቁጥጥር ቡድን አልነበረውም፣ ጥቅምን ለማረጋገጥ አልተነደፈም፣ እና የሙከራ T-ሴል ሕክምናው እነዚያን ውጤቶች እንዳመጣ ማሳየት አይችልም።

ያለ ማጋነን ፍተሻ

ወረቀቱ የሚያሳየው: ለሦስት ከእጢ ጋር የተያያዙ ፕሮቲኖች የታቀደ ግላዊ T ሴል ምርት ደም ከተወሰደላቸው 48 ታካሚዎች 41 በሙከራው የመጀመሪያ የታቀደ ዶዝ ወይም ከዚያ በላይ ተመርቶላቸዋል፤ ፈቃድ ከሰጡ 51 ታካሚዎች 33 ቢያንስ አንድ ኢንፌውዥን ተቀብለዋል። የስታቲስቲክስ ሞዴል ለቀጣይ ፍተሻ ዶዝ መርጧል። ሙከራው የተከሰቱትን የጤና ችግሮች መዝግቦ ከኢንፌውዥን በኋላ ሦስት ረጅም ከበሽታ ነፃ ጊዜያትን መዝግቧል።

ተስፋ ሰጪ ግን ያልተረጋገጠው: የሙከራ T ሴሎቹ በአንዳንድ ታካሚዎች፣ በተለይ በመነሻ ላይ በጣም ትንሽ የሚታይ

እጢ ባለባቸው፣ በሽታውን ለመቆጣጠር አስተዋጽኦ አድርገው ሊሆን እና ከቁጥጥር ጥናቶች በኋላ ክሊኒካዊ ጥቅም ሊኖራቸው ይችላል።

የማያሳየው: ሕክምናው ሦስት ሕፃናትን እንደፈወሰ፤ complete ምላሽ ወይም ረጅም ጊዜያትን እንዳመጣ፤ የP41 የተሰጡ ሴሎች የታቀዱትን ዒላማዎች እንደሚያውቁ ወይም በሰውነት እንደቆዩ እንደታየ፤ አቀራረቡ በዚህ አደገኛ የአንጎል ግንድ እጢ እንደሚሠራ፤ ወይም ሕክምናው አሁን የሚገኝ ወይም በሰፊው ደህንነቱ የተረጋገጠ መሆኑን።

ዋና ገደቦች: ይህ ሁሉም ሰው የትኛው ሕክምና እንደተሰጠ የሚያውቅበት እና ማንም በየዘፈቀደ ወደ የንጽጽር ቡድን ያልተመደበበት የመጀመሪያ የደህንነትና ዶዝ ጥናት ነበር፤ 33 የተለያዩ ምርመራዎች ያሏቸው ታካሚዎች ኢንፌውዥን ተቀብለዋል፤ የጥቅም መጀመሪያ ምልክቶች ዋና ጥያቄው አልነበሩም፤ በቡድኖች መካከል የመኖር ጊዜ ከተለያዩ መነሻዎች ተለክቷል፤ Arm C ኢንፌውዥን የተቀበሉ አራት ታካሚዎች ብቻ ነበሩት እና ከኢንፌውዥን በፊት መከላከያ-ሴል የሚቀንስ ኬሞቴራፒ ተጠቅሟል፤ አንዳንድ ታካሚዎች ሌሎች ሕክምናዎችን ተቀብለዋል፤ ሦስቱ ልዩ ጉዳዮች በስካን በአስተማማኝ መንገድ ሊለካ የሚችል የእጢ ክፍል ይዘው አልጀመሩም — P41 አሁንም ሐኪሞች ሊከታተሉት የሚችሉ የሚታይ በሽታ ነበረው፣ P35 እና P36 ግን ምላሽ ለመመደብ በቂ ሊገመገሙ አልቻሉም፤ የላቦራቶሪ ማስረጃ የተሰጡትን ሴሎች ከበኋላው ውጤት ጋር በቀጥታ ማያያዝ አልቻለም፤ እና አንድ የሞት ክስተት የሙከራውን በጣም ከባድ የመርዛማነት ደንብ አሟልቷል።

አጠቃላይ አንባቢ ምን ያህል እምነት ሊኖረው ይገባል? ሕክምናውን ማምረትና መስጠት እንደተቻለ እና በዚህ ቡድን የተመዘገቡት የጤና ችግሮችን የሚመለከቱ ጠባብ ግኝቶች ላይ ከፍተኛ እምነት። ሦስቱ የተመዘገቡ ጊዜያት ከኢንፌውዥን በኋላ መከሰታቸው ላይ ከፍተኛ እምነት። የሙከራ T-ሴል ሕክምናው እነዚያን ውጤቶች እንዳመጣ ዝቅተኛ እምነት፣ ምክንያቱም ይህ ሙከራ ያንን ጥያቄ ለመመለስ አልተነደፈም።

ምንጮች

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