Трое маладых пацыентаў заставаліся жывымі без хваробы праз гады пасля эксперыментальных Т-клетак. Даследаванне фазы I не можа паказаць, што выклікала гэтыя вынікі

ReMIND увяло вырашчаныя ў лабараторыі Т-клеткі з уласнай крыві кожнага пацыента 33 дзецям і маладым людзям з высокарызыкоўнымі пухлінамі мозгу. Клеткі размнажалі для рэакцыі на тры бялкі, якія могуць прысутнічаць у ракавых клетках. Трое пацыентаў мелі інтэрвалы без хваробы больш за 31,8, 41,2 і 51,6 месяца ад першай інфузіі, у тым ліку адзін поўны адказ паводле крытэраў сканавання. У групе агрэсіўных пухлін ствала мозгу ніводны скан не паказаў дастатковага змяншэння або знікнення паводле загадзя вызначанага парога адказу. Тое ж ранняе даследаванне бяспекі і дозы зафіксавала адну смерць, дастаткова сур'ёзную, каб паводле яго правілаў улічвацца супраць павышэння дозы. Без групы параўнання даследаванне не можа паказаць, ці выклікалі Т-клеткі гэтыя тры вынікі.

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 апублікаваў 22 ліпеня 2026 года папраўку аўтараў, каб удакладніць фармулёўку дэкларацыі канфлікту інтарэсаў. Тут выкарыстаны выпраўлены артыкул; клінічныя даныя і высновы не змяніліся.

Author Correction →

Трое маладых пацыентаў заставаліся жывымі без прыкмет хваробы праз гады пасля эксперыментальных Т-клетак. Даследаванне фазы 1 не можа паказаць, што выклікала гэтыя вынікі

Больш за 31,8 месяца. Больш за 41,2 месяца. Больш за 51,6 месяца.

Гэта тры інтэрвалы без прыкмет хваробы, адлічаныя ад першай інфузіі эксперыментальнай Т-клетачнай тэрапіі. Першы належаў 14-гадоваму пацыенту з медулабластомай, якая вярталася некалькі разоў; назіранне скончылася, калі пацыент выйшаў з даследавання. Другі — 8-гадоваму пацыенту з рэдкай астрабластомай і яшчэ працягваўся на дату зрэзу даных. Трэці — 14-гадоваму пацыенту з рэцыдывам гліябластомы і таксама працягваўся.

Колькасць месяцаў можа гучаць клінічна і аддалена. Тут гэта адзіны сумленны спосаб не страціць чалавечы факт. Праца не расказвае, як адчуваліся гэтыя гады. Яна паведамляе, што трое маладых пацыентаў з высокарызыкоўнымі пухлінамі мозгу былі жывыя без задакументаванай хваробы на працягу гадоў пасля атрымання клетак.

Яна **не** паведамляе, што менавіта клеткі выклікалі гэтыя вынікі.

Гэтае адрозненне — аснова ўсёй гісторыі. ReMIND было адкрытым даследаваннем: сем'і і клініцысты ведалі, якое лячэнне атрымлівае пацыент. Яно таксама не было рандомізаваным: прызначанай групы параўнання не існавала. І гэта была фаза 1 — ранняе даследаванне, найперш створанае, каб праверыць, ці можна вырабіць шматмэтавыя Т-клеткі, увесці іх і даследаваць пры пераноснай дозе, а не каб высветліць, ці паляпшаюць яны выжывальнасць. Даследаванне запісала тры выключныя клінічныя гісторыі. Яно таксама не зафіксавала ніводнага сканавання з дастатковым змяншэннем або знікненнем пухліны, каб дасягнуць загадзя вызначанага парога адказу ў групе агрэсіўных пухлін ствала мозгу; зафіксавала дзве сур'ёзныя падзеі з ацёкам пухліны, магчыма звязаныя з лячэннем; і адну смяротную падзею, дастаткова сур'ёзную, каб паводле правілаў пратакола перашкодзіць далейшаму павышэнню дозы.

Гады рэальныя. Прычына нявызначаная. Абедзве праўды павінны быць у цэнтры гісторыі.

Лячэнне, выраблене з крыві кожнага пацыента

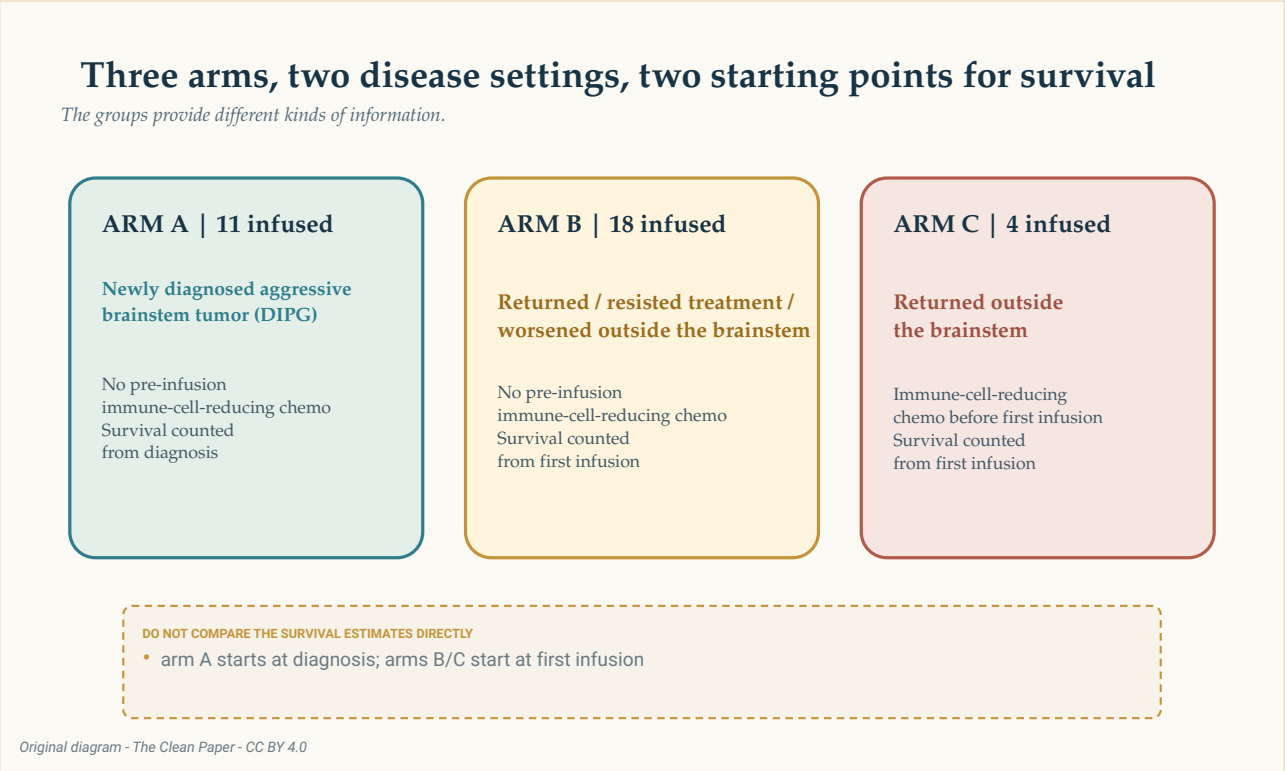
Лячэнне называецца **тэрапіяй TAA-T** — Т-клеткамі, спецыфічнымі да пухліна-асацыяваных антыгенаў. Т-клеткі — імунныя клеткі, здольныя распазнаваць пэўныя малекулярныя фрагменты. Даследчыкі бралі кроў у кожнага ўдзельніка, а затым вырошчвалі ў лабараторыі яго ўласныя Т-клеткі, уздзейнічаючы на іх фрагментамі трох бялкоў, звязаных з пухлінамі: **WT1** (Wilms tumor 1), **PRAME** (preferentially expressed antigen in melanoma) і **сурвівіну** — бялку, які ўдзельнічае ў выжыванні і дзяленні клетак. Гэтыя бялкі могуць прысутнічаць у дзіцячых пухлінах мозгу і служыць арыенцірамі для імунных клетак, але яны не ўнікальныя для раку.

Гэта былі не **CAR-T-клеткі** — генетычна мадыфікаваныя Т-клеткі з лабараторна сканструяваным рэцэптарам, новым датчыкам для выбранай мішэні. ReMIND выкарыстоўвала іншы падыход: выбірала і размнажала натуральныя Т-клеткі, якія рэагавалі на фрагменты трох бялкоў, без генетычнай мадыфікацыі. Клеткі правяралі, замарожвалі, а пазней уводзілі ў вену. Нацэльваючыся на тры мішэні замест адной, даследчыкі спадзяваліся зменшыць верагоднасць таго, што неаднародная пухліна пазбегне атакі, бо толькі частка яе клетак нясе якую-небудзь адну мішэнь.

> **Чым гэта адрозніваецца ад CAR-T?**
>
> Пры вытворчасці CAR-T Т-клеткі атрымліваюць новы штучны рэцэптар, каб непасрэдна распазнаваць выбраны маркер. Пры вытворчасці TAA-T рэцэптар не дадаецца. Вырошчваецца змешаная папуляцыя немадыфікаваных Т-клетак, чые існыя рэцэптары рэагуюць на фрагменты бялкоў, звязаныя з WT1, PRAME або сурвівінам. Гэта розныя спосабы стварэння імунна-клетачнага лячэння; доказы эфектыўнасці аднаго падыходу пры канкрэтным раку нельга аўтаматычна пераносіць на другі.

Гэта праўдападобная стратэгія, але не прадэманстраваны клінічны механізм. Даследаванне не паказала, што ўведзеныя клеткі трапілі ў канкрэтную пухліну, захаваліся там або забілі яе. Асноўныя пытанні былі больш базавымі: ці можна вырабіць прыдатны прадукт, ці можна яго ўвесці, якую дозу варта выпрабоўваць далей і якія таксічнасці ўзнікаюць?

ReMIND набірала тры групы ў Children’s National Hospital. **Група A** уключала пацыентаў з нядаўна дыягнаставанай **дыфузнай унутранай гліёмай моста (DIPG)** — агрэсіўнай пухлінай, якая прарастае праз мост, частку ствала мозгу, і цяжка выдаляецца хірургічна. **Група B** уключала пухліны мозгу і спіннога мозгу па-за ствалом, якія вярнуліся, не паддаліся лячэнню або пагоршыліся. Ніводная з гэтых груп не атрымлівала лімфадэплецыю — кароткі курс хіміятэрапіі, які часова зніжае колькасць некаторых існых імунных клетак перад інфузіяй імунных клетак. **Група C** была пашырэннем на чатырох пацыентах з рэцыдыўнымі пухлінамі па-за ствалом мозгу і дадала перад інфузіяй такую хіміятэрапію з флударабінам і цыклафасфамідам.



ReMIND мела тры групы з рознымі захворваннямі і розным выкарыстаннем хіміятэрапіі перад інфузіяй. У групе A выжывальнасць адлічвалася ад дыягназу; у групах B і C — ад першай інфузіі TAA-T, таму ацэнкі нельга непасрэдна параўноўваць.

The Clean Paper CC BY 4.0

Пяцьдзясят адзін даў згоду; трыццаць тры атрымалі інфузію

Колькасць пацыентаў звужалася на кожным практычным этапе.

Пяцьдзясят адзін пацыент даў згоду. У 48 узялі кроў. Для 41 з гэтых 48, або 85,4%, вырабілі прадукт TAA-T у першай запланаванай дозе даследавання або вышэй. Прынамсі адну інфузію атрымалі 33: 11 у групе A, 18 у групе B і 4 у групе C.

Некаторыя пацыенты перасталі адпавядаць крытэрыям або памерлі да лячэння. Сем пацыентаў, у якіх ужо ўзялі кроў, не атрымалі прыдатнага прадукту на першым запланаваным узроўні дозы: у шасці клеткі недастаткова размножыліся ў лабараторыі, а адзін прадукт не прайшоў абавязковую праверку якасці. Дзевяць пацыентаў з недастатковым першым выхадам давялося перавесці на меншую дозу.

Працэс палепшыўся падчас даследавання. Пасля павелічэння аб'ёму збору крыві і змен у вырошчванні клетак усе 14 пацыентаў, у якіх кроў узялі пасля гэтых змен, далі прынамсі адну лячэбную дозу на першым запланаваным узроўні або вышэй. Гэта сапраўдны доказ магчымасці вырабіць лячэнне. Гэта не вынік пра стан пацыентаў.

Даследаванне пачалося з 51 пацыента, які даў згоду, а інфузію атрымалі 33. Адсутныя 18 — частка доказаў: збор крыві, вытворчасць лячэння, захаванне адпаведнасці правілам даследавання і пагаршэнне здароўя вызначалі, хто дайшоў да лячэння.

The Clean Paper CC BY 4.0

Выкарыстоўваючы статыстычную мадэль дозы і бяспекі, даследаванне выбрала мэтавую дозу **80 мільёнаў клетак на кожны квадратны метр ацэненай плошчы паверхні цела (8 × 10^7 клетак/м^2)**. Плошча паверхні цела — клінічная ацэнка агульнага памеру цела, разлічаная з росту і масы; гэта не азначае, што лекары вымяралі ўчастак скуры, мозг або пухліну. У анкалогіі і педыятрычных даследаваннях яе выкарыстоўваюць, каб маштабаваць запланаваную дозу для пацыентаў рознага памеру: напрыклад, пры ацэненай плошчы 1,2 м^2 мэтавая доза адной інфузіі складала б 96 мільёнаў клетак. Мадэль таксама назвала 80 мільёнаў клетак/м^2 ацэненай максімальна пераноснай дозай — найвышэйшай дозай, якая, як чакаецца, застанецца ніжэй за непрымальны парог таксічнасці даследавання. Фармулёўка істотная: рэальна лячаныя пацыенты не дасягнулі назіранай мяжы таксічнасці. Гэта была мадэльная рэкамендацыя для даследавання фазы 2, а не доказ шырокай бяспекі дозы.

Большасць зафіксаваных пабочных падзей была лёгкай або ўмеранай. Адна смяротная падзея адпавядала правілу дозалімітуючай таксічнасці

Пабочная падзея — любая праблема са здароўем, зафіксаваная падчас даследавання; яна не абавязкова выклікана лячэннем. Ступені 1 і 2 азначаюць лёгкую або ўмераную падзею, ступень 3 — цяжкую, ступень 4 — небяспечную для жыцця, а ступень 5 — смерць. У ReMIND 293 з 332 зафіксаваных пабочных падзей, або 88%, мелі ступень 1 або 2. Частымі былі галаўны боль, стомленасць або млявасць, млоснасць і ваніты. У трох з 33 пацыентаў пасля інфузіі ўзніклі або пагоршыліся падзеі ступені 3 і вышэй, якія лічыліся прынамсі магчыма звязанымі з тэрапіяй TAA-T. У двух пацыентаў былі магчыма звязаныя сур'ёзныя падзеі з ацёкам — набраканнем у мозгу, вакол яго або вакол пухліны.

Адным з іх быў **P27**, пацыент з DIPG. Праз дзесяць дзён пасля інфузіі ў P27 развілася гідрацэфалія — небяспечнае назапашванне вадкасці ўнутры мозгу — разам з ацёкам пухліны і дыхальнай недастатковасцю. Стан не палепшыўся пасля ўстаноўкі шунта, трубкі для адводу вадкасці, і павелічэння стэроіднай тэрапіі для памяншэння ацёку. Смяротную падзею класіфікавалі як **дозалімітуючую таксічнасць ступені 5**: паводле пратакола, яна была дастаткова сур'ёзнай, каб улічвацца супраць далейшага павышэння дозы.

Уласны запіс бяспекі даследавання захоўвае дзве ацэнкі прычыннасці адначасова: падзею палічылі магчыма звязанай з TAA-T і, верагодна, звязанай з асноўным захворваннем. Візуалізацыя адпавядала прагрэсаванню пухліны. Даследаванне не можа выбраць адну прычыну, і артыкул пра яго таксама не павінен.

Смерць прывяла да прыпынення набору. Пратакол змянілі, патрабуючы больш працяглага перыяду неўралагічнай стабільнасці і карацейшага інтэрвалу паміж апрамяненнем і першай інфузіяй. Пасля гэтага яшчэ пяць пацыентаў групы A атрымалі тыя ж або больш высокія запланаваныя дозы без новай падзеі, якая адпавядала б правілу дозалімітуючай таксічнасці.

Другая сур'ёзная падзея адбылася ў **P42**, у якога пагаршалася дыфузная сярэдзінная гліёма ў таламусе, глыбокай частцы мозгу. Праз 16 дзён пасля інфузіі магнітна-рэзанансная тамаграфія (МРТ) паказала ацёк мозгу, які суправаджаўся галаўным болем і іншымі неўралагічнымі сімптомамі. Пасля бевацызумабу — прэпарату, здольнага памяншаць звязаны з пухлінай ацёк, — сімптомы вярнуліся да папярэдняга ўзроўню. Гэтая падзея не адпавядала дозалімітуючаму правілу.

Ва ўсіх чатырох пацыентаў групы C развіліся часовыя цытапеніі ступені 3 — нізкія колькасці клетак крыві, чаканыя пасля хіміятэрапіі перад інфузіяй; гэтыя падзеі выключылі з аб'яднанага аналізу бяспекі TAA-T. Адзін удзельнік усяго даследавання рэтраспектыўна адпавядаў крытэрыям лёгкага сіндрому вызвалення цытакінаў — сістэмнай запаленчай рэакцыі, якая можа ўзнікнуць пры актывацыі імунных клетак.

Узважаная выснова такая: у гэтай малой кагорце фазы 1 лячэнне TAA-T у цэлым было пераносным. Неабмежаванае слова **бяспечнае** сцерла б малы памер даследавання, дзве сур'ёзныя падзеі з ацёкам і смяротную дозалімітуючую таксічнасць.

Што адбылося ў розных групах

Дзве клінічныя папуляцыі трэба разглядаць асобна.

У групе A з DIPG медыяна выжывальнасці без прагрэсавання — часу да пагаршэння пухліны або смерці пацыента — складала **10,5 месяца ад дыягназу**. Медыяна агульнай выжывальнасці — часу, цягам якога пацыенты заставаліся жывымі, — складала **13,7 месяца ад дыягназу**. У дзесяці пацыентаў былі сканы, якія можна было ацаніць паводле загадзя вызначаных правілаў адказу: у шасці хвароба была стабільнай — ні дастатковага змяншэння для адказу, ні дастатковага росту для прагрэсавання, — а ў чатырох прагрэсавала. **Ніводны скан не паказаў дастатковага змяншэння або знікнення, каб дасягнуць загадзя вызначанага парога аб'ектыўнага адказу.**

Групы B і C аб'ядноўвалі некалькі пухлін па-за ствалом мозгу, якія вярнуліся, не паддаліся лячэнню або пагоршыліся, бо група C была занадта малой для змястоўнага асобнага параўнання. Тут выжывальнасць адлічвалася ад **першай інфузіі**, а не ад дыягназу. Медыяна часу да пагаршэння пухліны або смерці складала **5,0 месяца**, а медыяна часу жыцця — **12,7 месяца**, абедзве ад інфузіі. Гэтыя ацэнкі нельга непасрэдна параўноўваць з паказчыкамі групы A ад дыягназу.

Сярод дзесяці пацыентаў груп B і C з вымяральнай хваробай — прынамсі адным участкам пухліны, памер якога можна было надзейна вызначаць на сканах, — у пяці была стабільная хвароба і ў пяці прагрэсаванне. У аднаго з пяці са стабільнай хваробай, P37, паражэнне зменшылася больш чым на 90%, але стан пагоршыўся да другога сканавання, якое магло б гэта пацвердзіць. Частковы адказ патрабаваў дастатковага змяншэння паводле загадзя вызначанага парога і пазнейшага пацвярджальнага сканавання, таму пратакол не класіфікаваў вынік P37 як частковы адказ.

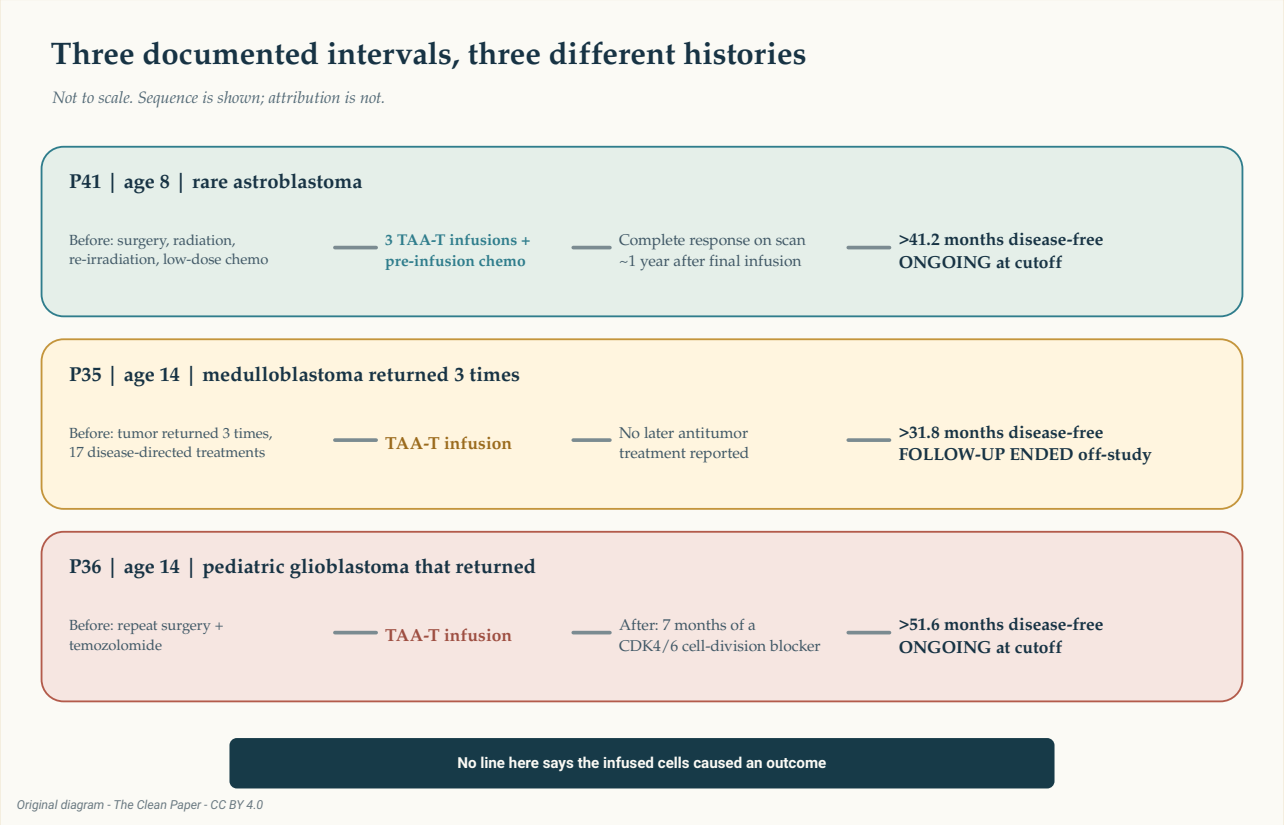
Яшчэ ў пяці пацыентаў хвароба была невымяральнай, але ацэньванай: лекары маглі бачыць змены на сканах, але ніводны ўчастак пухліны не адпавядаў крытэрам надзейнага вымярэння памеру. Найлепшыя адказы былі: адзін поўны адказ, тры стабільныя хваробы і адно прагрэсаванне. Поўны адказ належаў P41. Паводле правілаў сканавання пратакола, «поўны адказ» азначаў знікненне бачнай немэтавай хваробы; ён не азначаў доказ вылячэння. Гэта не быў надзейна вымераны працэнт змяншэння мэтавага паражэння, і гэты выпадак не ўваходзіць у групу з дзесяці пацыентаў з вымяральнай хваробай.

> **Як радыёлагі класіфікуюць адказ?**
>
> Перад лячэннем радыёлагі вызначаюць «мэтавыя» паражэнні, дастаткова

> вялікія і выразныя для паўторных вымярэнняў. Іншыя бачныя праявы могуць адсочвацца як «немэтавая» хвароба без надзейнага працэнтнага змянення. Частковы адказ патрабуе дастатковага змяншэння вымераных мэтавых паражэнняў і звычайна пазнейшага пацвярджальнага сканавання. Поўны адказ патрабуе знікнення паводле адпаведных крытэраў. Гэтыя пазнакі апісваюць выявы ў пэўныя моманты; яны самі па сабе не даказваюць вылячэнне і не паказваюць, якое лячэнне выклікала змену.

Тры жыцці, тры розныя гісторыі доказаў

Тры доўгія інтэрвалы найлягчэй няправільна зразумець, калі сціснуць іх у адзін сказ. Гісторыі лячэння і абмежаванні вымярэнняў былі рознымі.



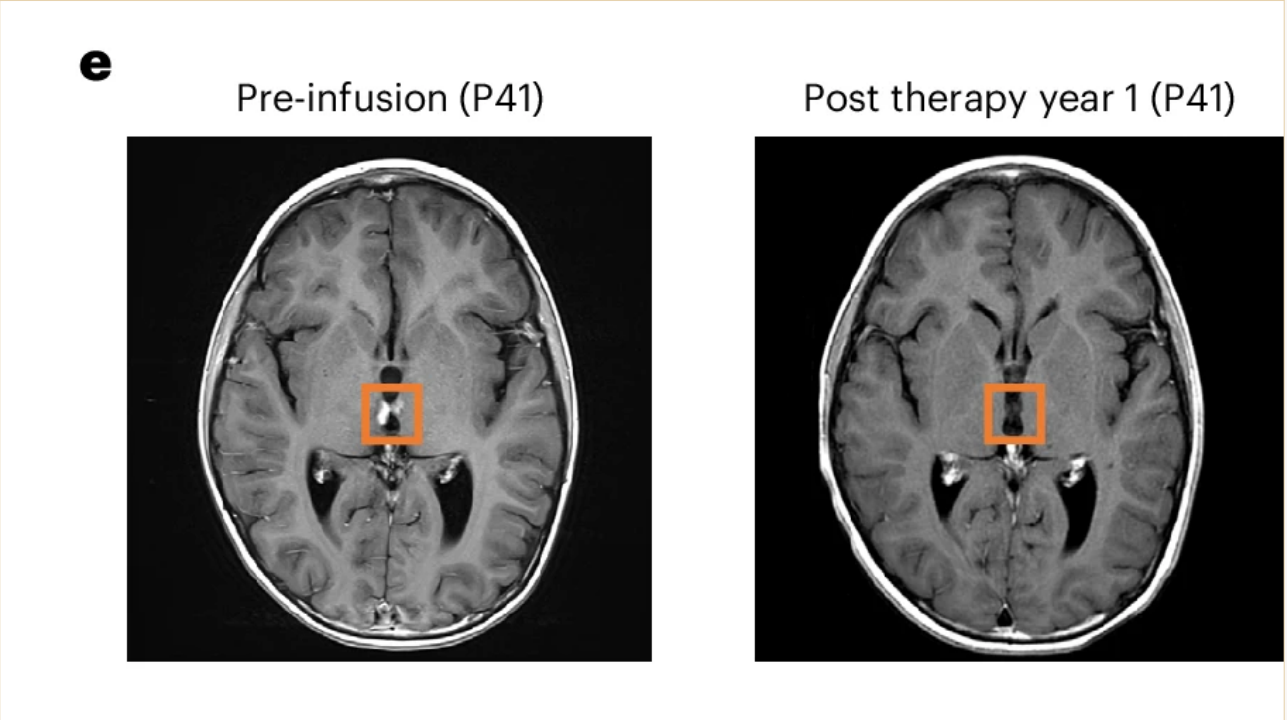
P41, P35 і P36 мелі доўгі задакументаваны інтэрвал без хваробы пасля першай інфузіі, але іх папярэдняе і наступнае лячэнне, вымяральнасць на пачатку і стан назірання адрозніваліся. Часавыя лініі паказваюць паслядоўнасць, а не прычыннасць.

The Clean Paper CC BY 4.0

P41: поўны адказ пры складанай зыходнай ацэнцы

P41 увайшоў у даследаванне ва ўзросце 8 гадоў з **рэцыдыўнай астрабластомай з перабудовай генаў EWSR1-BEND2** — рэдкай асаблівасцю пухліны, пры якой два гены злучыліся. Пухліна закранала трэці жалудачак, адну з запоўненых вадкасцю прастор глыбока ў мозгу. Дзіця перанесла хірургічнае выдаленне і сфакусаванае апрамяненне, затым другі курс апрамянення прыкладна за сем месяцаў да TAA-T і нізкадозавую хіміятэрапію, завершаную прыкладна за два месяцы да інфузіі. P41 увайшоў у групу C, атрымаў лімфадэплетыўную хіміятэрапію перад інфузіяй, а затым тры інфузіі TAA-T.

Пасля паўторнага прагляду сканаў спецыялістамі зыходную хваробу класіфікавалі як **невымяральную, але ацэньваную**: дастаткова бачную для ацэнкі, але непрыдатную для надзейнага вымярэння памеру. Прыкладна праз год пасля апошняй інфузіі знікненне немэтавага паражэння падтрымала класіфікацыю аўтараў як поўнага адказу на візуалізацыі. Зыходныя даныя паказваюць інтэрвал без хваробы больш за **41,2 месяца ад першай інфузіі**, які працягваўся на дату зрэзу 1 студзеня 2026 года.



Гэтыя посткантрасныя T1-узважаныя МРТ-здымкі паказваюць мозг P41 да інфузіі і праз год пасля апошняй інфузіі. Аранжавыя квадраты, дададзеныя аўтарамі даследавання, пазначаюць вобласць, дзе да інфузіі было кантраснавальнае паражэнне, а праз год яго не было; аўтары класіфікавалі гэта як поўны адказ. Знікненне — рэальнае і абнадзейлівае назіранне, але адзін выпадак не можа сказаць, што яго выклікала: зыходная хвароба P41 была ацэньванай, але не надзейна вымяральнай; дзіця атрымала паўторнае апрамяненне і хіміятэрапію да TAA-T; адказ быў адкладзеным; кантрольнай групы не было.

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

Гэта найбольш уражлівае назіранне даследавання і адначасова найбольш крохкая прычынная гісторыя. Натуральнае развіццё пухліны вызначана няпоўна. Колькасць

жыццяздольнай пухліны на пачатку было цяжка пацвердзіць. Паўторнае апрамяненне і хіміятэрапія папярэднічалі клеткам. Адказ быў адкладзены, а кантрольнай групы не існавала.

Імунныя даныя не закрываюць гэты прабел. Даследаванне выкарыстоўвала **аналіз ELISpot** — лабараторны тэст, які выяўляе сігналы, вызваленыя асобнымі Т-клеткамі пры рэакцыі на выбраную мішэнь. Выробленыя клеткі P41 далі адмоўны вынік паводле першапачатковых правілаў аналізу. Станоўчы вынік з'явіўся толькі пры менш строгім паўторным аналізе, а пазней яго выдалілі з-за асцярогі фальшывага спрацоўвання: пласціна тэсту была трэснутая, магла адбыцца ўцечка, а прадукту для паўторнай праверкі не засталося. Даследчыкі таксама не маглі адсочваць уведзеныя клеткі паводле іх унікальных адбіткаў рэцэптараў Т-клетак, або **кланатыпаў**. Прадукту не засталося, каб вызначыць, якія адбіткі належалі інфузіі, а пазнейшыя змешаныя ўзоры імунных клетак з крыві выкарыстоўваліся толькі ў шырокім аналізе, не ў непасрэдным супастаўленні «прадукт—кроў». Таму даступныя ўзоры не маглі непасрэдна ўстанавіць доўгатэрміновае захаванне або размнажэнне клетак з інфузійнага прадукту.

> **Што могуць паказаць гэтыя імунныя тэсты?**
>
> ELISpot пытаецца, ці вызваляюць Т-клеткі сігнал пры кантакце з выбранай мішэнню ў лабараторыі. Адсочванне адбіткаў рэцэптараў пытаецца, ці можна пазней знайсці і вымераць у крыві або тканцы тыя ж сямействы Т-клетак, што былі ў інфузійным прадукце. Пераканаўчы вынік мог бы падтрымаць ланцуг ад распазнавання мішэні да захавання клетак, але ўсё роўна не даказаў бы, што яны выклікалі клінічны адказ. Тут тэхнічныя праблемы і адсутнасць супастаўленых узораў пакінулі няпоўным нават гэты дапаможны ланцуг.

Такім чынам, даследаванне не прадэманстравала, што ўведзеныя клеткі P41 распазнавалі запланаваныя мішэні, заставаліся ў арганізме або выклікалі поўны адказ.

P35: больш за 31,8 месяца, пасля чаго назіранне спынілася

P35 увайшоў у даследаванне ва ўзросце 14 гадоў з медулабластомай ступені 4 — высоказлаякасным ракам мозгу, упершыню дыягнаставаным у 7 гадоў. Да набору хвароба вярталася тры разы, а пацыент атрымаў **17 відаў лячэння, накіраванага супраць хваробы**.

Пасля TAA-T праца паведамляе пра працяглую стабільнасць на сканах без дадатковага супрацьпухліннага лячэння. Зыходныя даныя дакументуюць інтэрвал без хваробы больш за **31,8 месяца ад першай інфузіі**. У гэты момант P35 выйшаў з даследавання. У статыстыцы назіранне было **цэнзуравана**: далейшае назіранне спынілася без дапушчэння пра тое, што адбылося пасля. Яго нельга працягваць да канчатковай даты зрэзу працы.

На пачатку хваробу нельга было надзейна вымераць або дастаткова добра ацаніць на

сканах, каб класіфікаваць адказ. Шырокая гісторыя лячэння і адсутнасць рандомізаванага параўнання робяць немагчымым прыпісаць інтэрвал аднаму ўмяшанню.

P36: аперацыя і хіміятэрапія да, мэтавая тэрапія пасля

P36 увайшоў у даследаванне ва ўзросце 14 гадоў з рэцыдыўнай дзіцячай гліябластомай пасля прагрэсавання на стандартнай хіміятэрапіі з апрамяненнем і эксперыментальным **інгібітары PARP** — прэпараце, прызначаным блакаваць адзін са шляхоў рамонту пашкоджанай ДНК пухліннымі клеткамі. Пухліна прагрэсавала прыкладна за тры месяцы да першай інфузіі; перад TAA-T адбыліся паўторная аперацыя і хіміятэрапія тэмазаламідам.

Падчас актыўнага лячэння TAA-T тэрапію супраць хваробы не праводзілі, але пасля апошняй інфузіі P36 сем месяцаў атрымліваў **інгібітар CDK4/6** — мэтавы прэпарат для запаволення дзялення клетак. Зыходныя даныя дакументуюць інтэрвал без хваробы больш за **51,6 месяца ад першай інфузіі**, які працягваўся на дату зрэзу.

Гэта найдаўжэйшы з трох інтэрвалаў. Але ён таксама знаходзіцца ў паслядоўнасці з аперацыяй, хіміятэрапіяй, TAA-T і пазнейшым мэтавым лячэннем. Даследаванне не можа аддзяліць іх эфекты.

Чаму «пасля» нельга ператварыць у «з-за»

Гэтыя клінічныя гісторыі важныя менавіта таму, што іх абмежаванні стаяць побач.

ReMIND не было рандомізаваным, не мела адначасовай кантрольнай групы і не было дастаткова вялікім або спраектаваным, каб праверыць эфектыўнасць лячэння. Групы B і C аб’ядналі розныя дыягназы, аб’ёмы хваробы, папярэдняе лячэнне і чаканыя траекторыі; такое аб’яднанне было апісальным рашэннем пасля прагляду даных. Група C атрымлівала лімфадэплетыўную хіміятэрапію перад інфузіяй, група B — не. Некаторыя пацыенты пасля TAA-T атрымлівалі дадатковае лячэнне. Тыя, хто заставаўся без прагрэсавання, мелі вельмі мала бачнай пухліны на пачатку, што само па сабе магло ўплываць на вынік.

ClinicalTrials.gov і праца па-рознаму лічаць удзел. Рэестр цяпер пазначае 33 чалавекі як набраных і засяроджвае галоўны паказчык бяспекі на першых 42 днях. Праца і пратакол пачынаюць з 51 чалавека, які даў згоду, паведамляюць пра 33 інфузаваных і апісваюць галоўныя пытанні як бяспеку, магчымасць вырабіць і ўвесці лячэнне і выбар дозы для далейшага вывучэння. Гэты артыкул выкарыстоўвае азначэнні працы і пратакола, не змешваючы дзве сістэмы падліку.

Ніводная з гэтых агаворак не робіць тры інтэрвалы неістотнымі. Яны вызначаюць, якую менавіта важнасць можа мець доказ.

Вынік — **папярэдні сігнал**: падстава праверыць стратэгію ў даследаванні, спраектаваным для ацэнкі карысці, з выразнейшымі біялагічнымі вымярэннямі і групай параўнання, здольнай аддзяліць лячэнне ад адбору, часу і іншай дапамогі. Гэта не доказ таго, што Т-клеткі вылечылі трох дзяцей. Не доказ таго, што клеткі перасеклі гематаэнцэфалічны бар'ер — ахоўную мяжу паміж цыркулявальнай крывёю і тканкай мозгу — і забілі пухліны. І не лячэнне, якое сем'і цяпер могуць запытаць па-за даследаваннем.

Што далей

Практычнае пытанне ReMIND — ці можна вырабіць і ўвесці лячэнне? — патрабуе двух падлікаў. Прадукт TAA-T у першай запланаванай дозе або вышэй вырабілі для 41 з 48 пацыентаў, у якіх узялі кроў, а прынамсі адну інфузію атрымалі 33 з 51 пацыента, што далі згоду. Працэс вытворчасці таксама палепшыўся падчас даследавання. Клінічныя гісторыі апраўдваюць далейшую працу, але наступнае даследаванне павінна задаць іншае пытанне.

Даследчыкам трэба ўстанавіць, ці надзейна клеткі распазнаюць запланаваныя мішэні, куды яны трапляюць, як доўга захоўваюцца і ці паляпшаюцца вынікі ў параўнанні з іншай дапамогай. Большыя даследаванні спатрэбяцца таксама для характарыстыкі рэдкіх шкодных падзей. Будучы тэст карысці павінен захаваць адрозненні, якія фаза 1 не магла развязаць: тып пухліны, аб'ём хваробы, хіміятэрапія перад інфузіяй, папярэдняе і наступнае лячэнне.

Для сем'яў, якія сутыкаюцца з дзіцячымі пухлінамі мозгу, нявызначанасць — не тое самае, што пустэча. Тры доўгія інтэрвалы вартыя ўвагі, не ператвараючыся ў абяцанне. Найбольш паважлівая форма надзеі — тая, што сумленна кажа, колькі яшчэ невядома.

> **Рэдакцыйная заўвага: чаго лічбы не могуць змясціць**
>
> Натуральна хацець, каб гэтая гісторыя скончылася вылячэннем кожнага дзіцяці. Яна так не скончылася. ReMIND праводзілася пры захворваннях, дзе сем'і сутыкаюцца з жудасным выбарам, а клініцысты мусяць дзейнічаць, не ведаючы, ці дапаможа эксперыментальнае лячэнне, не дасць эфекту або прычыніць шкоду. Даследаванне зафіксавала доўгія інтэрвалы без хваробы. Яно таксама зафіксавала цяжкія пабочныя падзеі і смерць P27. Даследчыкі палічылі смяротную падзею магчыма звязанай з TAA-T і, верагодна, звязанай з асноўнай хваробай; візуалізацыя адпавядала прагрэсаванню. Гэтую нявызначанасць нельга развязаць заднім чыслом і нельга ператвараць у абвінавачанне.
> Код P27 абараняе прыватнасць дзіцяці. Ён не павінен рабіць дзіця абстракцыяй. За кожным нумарам пацыента стаялі малады чалавек, сям'я, якая прымала рашэнні пад ціскам, і клінічная каманда, адказная за дапамогу ў абставінах, дзе ніводны варыянт не меў гарантый. Удзел не абавязваў нікога да «абнадзейлівага» або «гераічнага» выніку, а смерць не становіцца прымальнай цаной толькі таму,

> што пазнейшыя даследаванні могуць з яе нешта даведацца.
> Медыцынскі прагрэс ствараюць не толькі лячэнні, якія вылечваюць. Даследаванне фазы 1 можа таксама ўстанавіць, што можна вырабіць і ўвесці, вызначыць дозу для далейшай праверкі, паказаць, якія шкодныя падзеі патрабуюць увагі, і падказаць, як павінен змяніцца пратакол. Гэтыя веды не апраўдваюць пакуты. Яны ствараюць абавязак паведамляць пра іх сумленна, выкарыстоўваць іх, каб наступныя даследаванні былі бяспечнейшымі, і памятаць людзей, якія зрабілі іх магчымымі.

Кароткі вынік

ReMIND было раннім даследаваннем фазы 1 Т-клетак, вырашчаных з уласнай крыві кожнага ўдзельніка і размножаных у лабараторыі для рэакцыі на тры бялкі, якія могуць прысутнічаць у ракавых клетках. З 51 дзіцяці і маладога чалавека з высокарызыкоўнымі пухлінамі мозгу або спіннога мозгу, якія далі згоду, у 48 узялі кроў, для 41 вырабілі прадукт у першай запланаванай дозе або вышэй, а 33 атрымалі прынамсі адну інфузію. Большасць зафіксаваных праблем са здароўем была лёгкай або ўмеранай, але ў трох інфузаваных пацыентаў былі цяжкія або горшыя падзеі, якія лічыліся прынамсі магчыма звязанымі; у двух — магчыма звязаныя сур'ёзныя ацёкі мозгу або пухліны, у тым ліку адна смерць, якая адпавядала дозалімітуючаму правілу. У групе агрэсіўных пухлін ствала мозгу ніводны скан не паказаў дастатковага змяншэння або знікнення паводле загадзя вызначанага парога адказу. У групах па-за ствалом мозгу трое маладых пацыентаў мелі інтэрвалы без хваробы больш за 31,8, 41,2 і 51,6 месяца ад першай інфузіі, у тым ліку адзін поўны адказ паводле крытэраў сканавання. Назіранне аднаго скончылася пры выхадзе з даследавання; два іншыя інтэрвалы працягваліся на дату зрэзу. Даследаванне не мела кантрольнай групы, не было спраектавана для ўстанаўлення карысці і не можа паказаць, што эксперыментальная Т-клетачная тэрапія выклікала гэтыя вынікі.

Праверка без сенсацый

Што паказвае праца: персаналізаваны Т-клетачны прадукт супраць трох пухліна-асацыяваных бялкоў быў выраблены ў першай запланаванай дозе або вышэй для 41 з 48 пацыентаў, у якіх узялі кроў; прынамсі адну інфузію атрымалі 33 з 51 пацыента, што далі згоду. Статыстычная мадэль выбрала дозу для наступнага выпрабавання. Даследаванне задакументавала праблемы са здароўем і тры доўгія інтэрвалы без хваробы пасля інфузіі.

Што абнадзейвае, але не даказана: што эксперыментальныя Т-клеткі дапамаглі кантраляваць хваробу ў некаторых пацыентаў, асабліва з вельмі малой колькасцю

бачнай пухліны на пачатку, і могуць стаць клінічна карыснымі пасля кантраляваных выпрабаванняў.

Чаго праца не паказвае: што лячэнне вылечыла трох дзяцей; што яно выклікала поўны адказ або працяглыя інтэрвалы; што ўведзеныя клеткі P41 прадэманстравана распазнавалі запланаваныя мішэні або заставаліся ў арганізме; што падыход працуе пры гэтай агрэсіўнай пухліне ствала мозгу; або што лячэнне даступнае ці шырока бяспечнае.

Галоўныя абмежаванні: гэта было ранняе даследаванне бяспекі і дозы, дзе ўсе ведалі пра лячэнне і ніхто не быў выпадкова прызначаны ў групу параўнання; інфузію атрымалі 33 пацыенты з рознымі дыягназамі; раннія прыкметы карысці не былі галоўным пытаннем; выжывальнасць у групах адлічвалася ад розных пунктаў; у групе C было толькі чатыры інфузаваныя пацыенты і выкарыстоўвалася лімфадэплетыўная хіміятэрапія перад інфузіяй; некаторыя пацыенты атрымлівалі іншыя тэрапіі; тры выключныя выпадкі не пачыналіся з участку пухліны, які можна было надзейна вымераць на сканах — у P41 яшчэ была бачная хвароба, якую лекары маглі адсочваць, а P35 і P36 нельга было дастаткова добра ацаніць для класіфікацыі адказу; лабараторныя даныя не маглі непасрэдна звязаць уведзеныя клеткі з пазнейшымі вынікамі; адна смяротная падзея адпавядала найцяжэйшаму правілу таксічнасці даследавання.

Наколькі ўпэўненым павінен быць шырокі чытач? Высокая ўпэўненасць у вузкіх выніках пра вытворчасць і ўвядзенне лячэння і зафіксаваныя праблемы са здароўем у гэтай групе. Высокая ўпэўненасць, што тры задакументаваныя інтэрвалы адбыліся пасля інфузіі. Нізкая ўпэўненасць, што эксперыментальная Т-клетачная тэрапія выклікала гэтыя вынікі, бо даследаванне не было спраектавана для адказу на гэтае пытанне.

Крыніцы

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