Troje młodych pacjentów żyło bez choroby przez lata po podaniu eksperymentalnych limfocytów T. Badanie fazy 1 nie może wykazać, co spowodowało te wyniki

W badaniu ReMIND 33 dzieciom i młodym dorosłym z guzami mózgu wysokiego ryzyka podano hodowane w laboratorium limfocyty T wytworzone z własnej krwi każdego pacjenta. Komórki namnażano tak, aby reagowały na trzy białka mogące występować w komórkach nowotworowych. Troje pacjentów miało okresy bez choroby przekraczające 31,8, 41,2 i 51,6 miesiąca od pierwszej infuzji, w tym jedną odpowiedź całkowitą według kryteriów obrazowania. W grupie z agresywnym guzem pnia mózgu żaden skan nie wykazał wystarczającego zmniejszenia lub zniknięcia, by osiągnąć z góry określony próg odpowiedzi. To samo wczesne badanie bezpieczeństwa i dawki zarejestrowało jedną śmierć wystarczająco poważną, by zgodnie z jego zasadami przemawiać przeciw zwiększaniu dawki. Bez grupy porównawczej badanie nie może wykazać, czy limfocyty T spowodowały te trzy wyniki.

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” opublikowało 22 lipca 2026 roku korektę autorską wyjaśniającą sformułowanie w deklaracji konfliktów interesów. Tutaj wykorzystano poprawiony artykuł; dane kliniczne i wnioski nie uległy zmianie.

Author Correction →

Troje młodych pacjentów żyło bez choroby przez lata po podaniu eksperymentalnych limfocytów T. Badanie fazy 1 nie może wykazać, co spowodowało te wyniki

Ponad 31,8 miesiąca. Ponad 41,2 miesiąca. Ponad 51,6 miesiąca.

To trzy okresy bez choroby udokumentowane od pierwszej infuzji eksperymentalnej terapii limfocytami T. Pierwszy dotyczył 14-latka, którego rdzeniak zarodkowy wielokrotnie nawracał; obserwacja zakończyła się, gdy pacjent opuścił badanie. Drugi dotyczył 8-latka z rzadkim astroblastoma i nadal trwał w dniu odcięcia danych do publikacji. Trzeci dotyczył 14-latka z nawrotem glejaka wielopostaciowego i również nadal trwał.

Liczba miesięcy może brzmieć klinicznie i odlegle. Tutaj jest jedynym uczciwym sposobem, by nie stracić z oczu ludzkiego wymiaru. Artykuł nie mówi nam, jak odczuwano te lata. Mówi natomiast, że troje młodych pacjentów z guzami mózgu wysokiego ryzyka żyło bez udokumentowanej choroby przez okresy mierzone w latach po otrzymaniu komórek.

Nie mówi nam, że to komórki spowodowały te wyniki.

To rozróżnienie stanowi kręgosłup tej historii. ReMIND było badaniem otwartym, co oznacza, że rodziny i klinicyści wiedzieli, jaki lek podano. Nie było też randomizowane: nie przydzielono grupy porównawczej. Było ponadto badaniem fazy 1 — wczesnym badaniem zaprojektowanym przede wszystkim po to, by sprawdzić, czy można wytworzyć wielocelowe limfocyty T, podać je i badać przy tolerowanej dawce, a nie czy poprawiają przeżycie. Zarejestrowano trzy wyjątkowe historie kliniczne. Zarejestrowano również brak skanu wykazującego wystarczające zmniejszenie lub zniknięcie guza, by spełnić z góry określony próg odpowiedzi w grupie z agresywnymi guzami pnia mózgu, dwa poważne zdarzenia z obrzękiem guza, które mogły być związane z leczeniem, oraz jedno zdarzenie śmiertelne wystarczająco poważne, by zgodnie z zasadami badania przemawiać przeciw zwiększaniu dawki.

Lata są rzeczywiste. Przypisanie przyczyny pozostaje niepewne. Obie te prawdy zasługują na miejsce w głównej opowieści.

Leczenie wytworzone z krwi każdego pacjenta

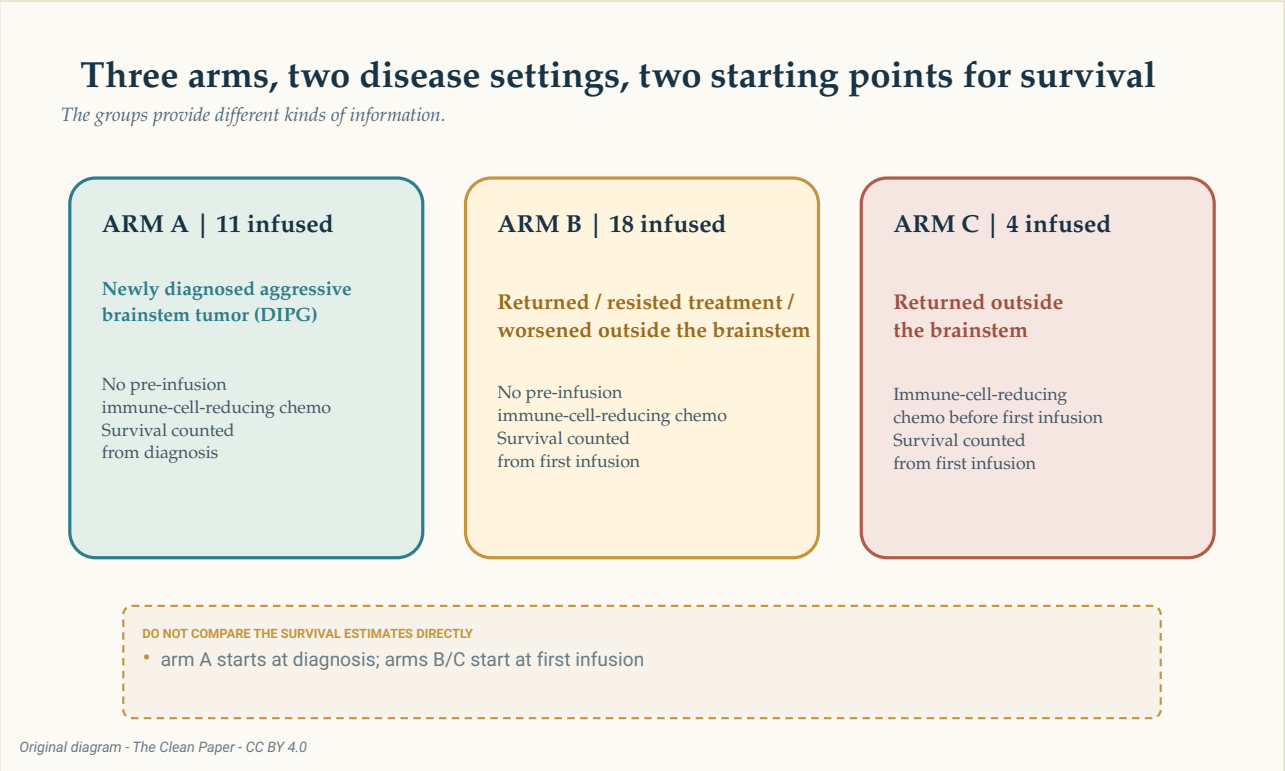
Leczenie nazywa się **terapią TAA-T**, od angielskiego określenia limfocytów T swoistych wobec antygenów związanych z nowotworem. Limfocyty T to komórki odpornościowe zdolne rozpoznawać określone fragmenty cząsteczek. Naukowcy pobierali krew od każdego uczestnika, a następnie hodowali jego własne limfocyty T w laboratorium, wystawiając je na fragmenty trzech białek związanych z nowotworami: **WT1** (Wilms tumor 1), **PRAME** (preferentially expressed antigen in melanoma) i **surwiwiny**, białka uczestniczącego w przeżyciu i podziale komórek. Białka te mogą występować w dziecięcych guzach mózgu i służyć komórkom odpornościowym jako drogowskazy, ale nie są wyłączne dla nowotworów.

Nie były to **komórki CAR-T**, czyli limfocyty T zmodyfikowane genetycznie tak, aby zawierały zaprojektowany w laboratorium receptor — nowy czujnik wybranego celu. ReMIND zastosowało inne podejście: wyselekcjonowano i namnożono naturalnie występujące limfocyty T reagujące na fragmenty trzech białek docelowych, bez ich modyfikacji genetycznej. Komórki badano, zamrażano, a później podawano dożylnie. Kierując terapię przeciw trzem celom zamiast jednemu, naukowcy chcieli zmniejszyć ryzyko, że guz złożony z różnych rodzajów komórek ucieknie terapii dlatego, że tylko część z nich ma pojedynczy cel.

> **Czym różni się to od CAR-T?**
>
> Wytwarzanie CAR-T wyposaża limfocyty T w nowy, sztuczny receptor, dzięki któremu mogą bezpośrednio rozpoznawać wybrany marker. Wytwarzanie TAA-T nie dodaje receptora. Hoduje mieszaną populację niezmodyfikowanych limfocytów T, których istniejące receptory reagują na fragmenty białek związane z WT1, PRAME lub surwiwiną. Są to odmienne sposoby tworzenia terapii komórkami odpornościowymi; dowodów, że jedno podejście działa w określonym nowotworze, nie można przenosić na drugie.

Jest to wiarygodna strategia, a nie wykazany mechanizm kliniczny. Badanie nie pokazało, że podane komórki dotarły do konkretnego guza, utrzymały się w nim lub go zniszczyły. Główne pytania były bardziej podstawowe: czy da się wytworzyć użyteczny produkt, czy można go podać, jaką dawkę należy badać dalej i jakie pojawiają się działania toksyczne?

ReMIND obejmowało trzy grupy w Children's National Hospital. **Ramię A** obejmowało nowo rozpoznany **rozlany wewnętrzny glejak mostu (DIPG)**, agresywny guz rosnący w moście, części pnia mózgu, który trudno usunąć chirurgicznie. **Ramię B** obejmowało guzy mózgu i rdzenia kręgowego poza pniem mózgu, które nawróciły, były oporne na leczenie lub się pogarszały. Żadna z tych grup nie otrzymywała limfodeplecji — krótkiej chemioterapii czasowo zmniejszającej liczbę części istniejących komórek odpornościowych organizmu przed infuzją terapii komórkowej. **Ramię C** było rozszerzeniem obejmującym czworo pacjentów z nawrotowymi guzami poza pniem mózgu i dodawało przed infuzją taką chemioterapię z fludarabiną i cyklofosfamidem.



ReMIND miało trzy ramiona z różnymi chorobami i różnym zastosowaniem chemioterapii przed infuzją. W ramieniu A przeżycie liczono od rozpoznania, a w ramionach B i C — od pierwszej infuzji TAA-T, dlatego oszacowań nie można porównywać bezpośrednio.

The Clean Paper CC BY 4.0

Pięćdziesiąt jeden osób wyraziło zgodę; trzydzieści trzy otrzymały infuzję

Liczba pacjentów zmniejszała się na każdym praktycznym etapie.

Pięćdziesięciu jeden pacjentów wyraziło zgodę. Od 48 pobrano krew. Dla 41 z tych 48 osób, czyli 85,4%, wytworzono produkt TAA-T w pierwszej planowanej dawce badania lub większej. Trzydzieści trzy osoby otrzymały co najmniej jedną infuzję: 11 w ramieniu A, 18 w ramieniu B i 4 w ramieniu C.

Niektórzy pacjenci przestali spełniać kryteria lub zmarli przed leczeniem. U siedmiu pacjentów, od których pobrano krew, nie uzyskano użytecznego produktu na pierwszym planowanym poziomie dawki: w sześciu przypadkach komórki nie namnażały się wystarczająco w laboratorium, a w jednym produkt nie przeszedł wymaganej kontroli jakości. Dziewięciu pacjentów z niewystarczającą pierwszą wydajnością trzeba było przypisać do niższej dawki.

Proces poprawił się w trakcie badania. Po zwiększeniu objętości pobieranej krwi i zmianach sposobu hodowli komórek u wszystkich 14 pacjentów, od których pobrano krew po tych zmianach, uzyskano co najmniej jedną dawkę leczenia na pierwszym planowanym poziomie lub wyższym. Jest to rzeczywisty dowód dotyczący możliwości wytwarzania terapii. Nie jest to wynik kliniczny pacjentów.

Badanie rozpoczęło się od 51 pacjentów, którzy wyrazili zgodę, a infuzję otrzymały 33 osoby. Brakujących 18 jest częścią dowodów: pobranie krwi, wytworzenie terapii, dalsze spełnianie zasad badania i pogorszenie stanu zdrowia wpływały na to, kto dotarł do leczenia.

The Clean Paper CC BY 4.0

Na podstawie statystycznego modelu dawki i bezpieczeństwa badanie wybrało cel **80 milionów komórek na dawkę na każdy metr kwadratowy szacowanej powierzchni ciała (8×10^7 komórek/m^2)**. Powierzchnia ciała to kliniczne oszacowanie ogólnej wielkości organizmu obliczane z wzrostu i masy; nie oznacza, że lekarze mierzyli fragment skóry, mózg lub guz. Badania onkologiczne i pediatryczne wykorzystują ją do skalowania planowanej dawki między pacjentami o różnej wielkości — na przykład pacjent z oszacowaną powierzchnią ciała 1,2 m^2 miałby docelową dawkę 96 milionów komórek w jednej infuzji. Model określił też dawkę 80 milionów komórek na m^2 jako szacowaną maksymalną tolerowaną dawkę — najwyższą dawkę, która według oczekiwań pozostaje poniżej progu niedopuszczalnej toksyczności badania. Sformułowanie ma znaczenie: u faktycznie leczonych pacjentów nie osiągnięto zaobserwowanego pułapu toksyczności. Była to oparta na modelu rekomendacja dla badania fazy 2, a nie dowód, że dawka jest ogólnie bezpieczna.

Większość zarejestrowanych działań niepożądanych była łagodna lub umiarkowana. Jedno zdarzenie śmiertelne spełniło kryterium toksyczności ograniczającej dawkę

Zdarzenie niepożądane to każdy problem zdrowotny zarejestrowany podczas badania; nie oznacza automatycznie, że spowodowało go leczenie. Stopnie 1 i 2 oznaczają zdarzenie łagodne lub umiarkowane, stopień 3 — ciężkie, stopień 4 — zagrażające życiu, a stopień 5 — śmierć. W całym ReMIND 293 z 332 zarejestrowanych zdarzeń niepożądanych, czyli 88%, miało stopień 1 lub 2. Do częstych należały ból głowy, zmęczenie lub apatia, nudności i wymioty. U trzech z 33 pacjentów po infuzji wystąpiły lub nasiliły się po leczeniu zdarzenia stopnia 3 albo wyższego, uznane za co najmniej możliwie związane z terapią TAA-T. U dwóch pacjentów wystąpiły poważne zdarzenia z obrzękiem — opuchnięciem mózgu lub okolicy guza — które mogły być związane z leczeniem.

Jednym z nich był **P27**, pacjent z DIPG. Dziesięć dni po infuzji u P27 rozwinęło się wodogłowie, niebezpieczne nagromadzenie płynu wewnątrz mózgu, wraz z obrzękiem guza i zaburzeniami oddychania. Stan pacjenta nie poprawił się po założeniu przez lekarzy drenu zwanego zastawką i zwiększeniu dawki steroidów w celu zmniejszenia obrzęku. Zdarzenie śmiertelne sklasyfikowano jako **toksyczność ograniczającą dawkę stopnia 5**: zgodnie z protokołem było na tyle poważne, że przemawiało przeciw dalszemu zwiększaniu dawki.

Dokumentacja bezpieczeństwa samego badania zachowuje jednocześnie dwie oceny przyczynowości: zdarzenie uznano za możliwie związane z terapią TAA-T i prawdopodobnie związane z chorobą podstawową. Obrazowanie było zgodne z progresją guza. Badanie nie może wybrać jednej przyczyny — i artykuł o nim również nie powinien tego robić.

Śmierć spowodowała wstrzymanie rekrutacji. Protokół zmieniono tak, by wymagał dłuższego okresu stabilności neurologicznej i krótszego odstępu między radioterapią a pierwszą infuzją. Następnie pięciu kolejnych pacjentów w ramieniu A leczono przy tych samych lub wyższych planowanych dawkach bez kolejnego zdarzenia spełniającego kryterium ograniczenia dawki.

Drugie poważne zdarzenie wystąpiło u **P42**, który miał pogarszający się rozlany glejak linii pośrodkowej we wzgórzu, głęboko położonej części mózgu. Szesnaście dni po infuzji rezonans magnetyczny (MRI) wykazał obrzęk mózgu z bólem głowy i innymi objawami neurologicznymi. Po podaniu bewacyzumabu, leku mogącego zmniejszać obrzęk związany z guzem, objawy wróciły do wcześniejszego poziomu. Zdarzenie to nie spełniło kryterium ograniczenia dawki.

U wszystkich czterech pacjentów w ramieniu C wystąpiły przejściowe cytopenie stopnia 3 — obniżona liczba komórek krwi — oczekiwane po chemioterapii przed infuzją; zdarzenia te wyłączono ze zbiorczej analizy bezpieczeństwa TAA-T. Jeden uczestnik całego badania retrospektywnie spełnił kryteria łagodnego zespołu uwalniania cytokin, ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, która może wystąpić po aktywacji komórek odpornościowych.

Wyważony wniosek brzmi, że leczenie TAA-T było ogólnie tolerowane w tej małej kohorcie fazy 1. Nieograniczone słowo **bezpieczne** wymazałoby niewielką skalę badania, dwa poważne zdarzenia z obrzękiem i śmiertelną toksyczność ograniczającą dawkę.

Co wydarzyło się w poszczególnych kohortach

Dwie populacje kliniczne trzeba rozpatrywać oddzielnie.

W ramieniu A, grupie DIPG, mediana przeżycia wolnego od progresji — czas do pogorszenia guza lub śmierci pacjenta — wynosiła **10,5 miesiąca od rozpoznania**. Mediana przeżycia całkowitego — czas, przez jaki pacjenci pozostawali przy życiu — wynosiła **13,7 miesiąca od rozpoznania**. U dziesięciu pacjentów można było ocenić skany zgodnie z określonymi wcześniej zasadami odpowiedzi w protokole: sześciu miało stabilną chorobę, czyli ani wystarczające zmniejszenie, by uznać odpowiedź, ani wystarczający wzrost, by uznać progresję; u czterech wystąpiła progresja. **Żaden skan nie wykazał wystarczającego zmniejszenia lub zniknięcia guza, by osiągnąć z góry określony próg obiektywnej odpowiedzi.**

Ramiona B i C połączono opisowo, obejmując kilka guzów poza pniem mózgu, które nawróciły, były oporne na leczenie lub się pogarszały, ponieważ ramię C było zbyt małe do sensownego samodzielnego porównania. Tutaj przeżycie liczono od **pierwszej infuzji**, a nie od rozpoznania. Mediana czasu do pogorszenia guza lub śmierci wynosiła **5,0 miesięcy**, a mediana czasu przeżycia — **12,7 miesiąca**, oba liczone od infuzji. Oszacowań tych nie można bezpośrednio porównywać z liczbami dla ramienia A, liczonymi od rozpoznania.

Spośród dziesięciu pacjentów w ramionach B i C z chorobą mierzalną — co najmniej jednym obszarem guza, którego rozmiar można było wiarygodnie mierzyć na skanach — pięciu miało stabilną chorobę, a pięciu progresję. U jednego z pięciu pacjentów sklasyfikowanych jako stabilni, P37, zmiana zmniejszyła się o ponad 90%, lecz stan pacjenta pogorszył się, zanim drugi skan mógł to potwierdzić. Częściowa odpowiedź wymagała zmniejszenia przekraczającego określony w protokole próg i potwierdzenia na późniejszym skanie, dlatego protokół nie sklasyfikował wyniku P37 jako odpowiedzi częściowej.

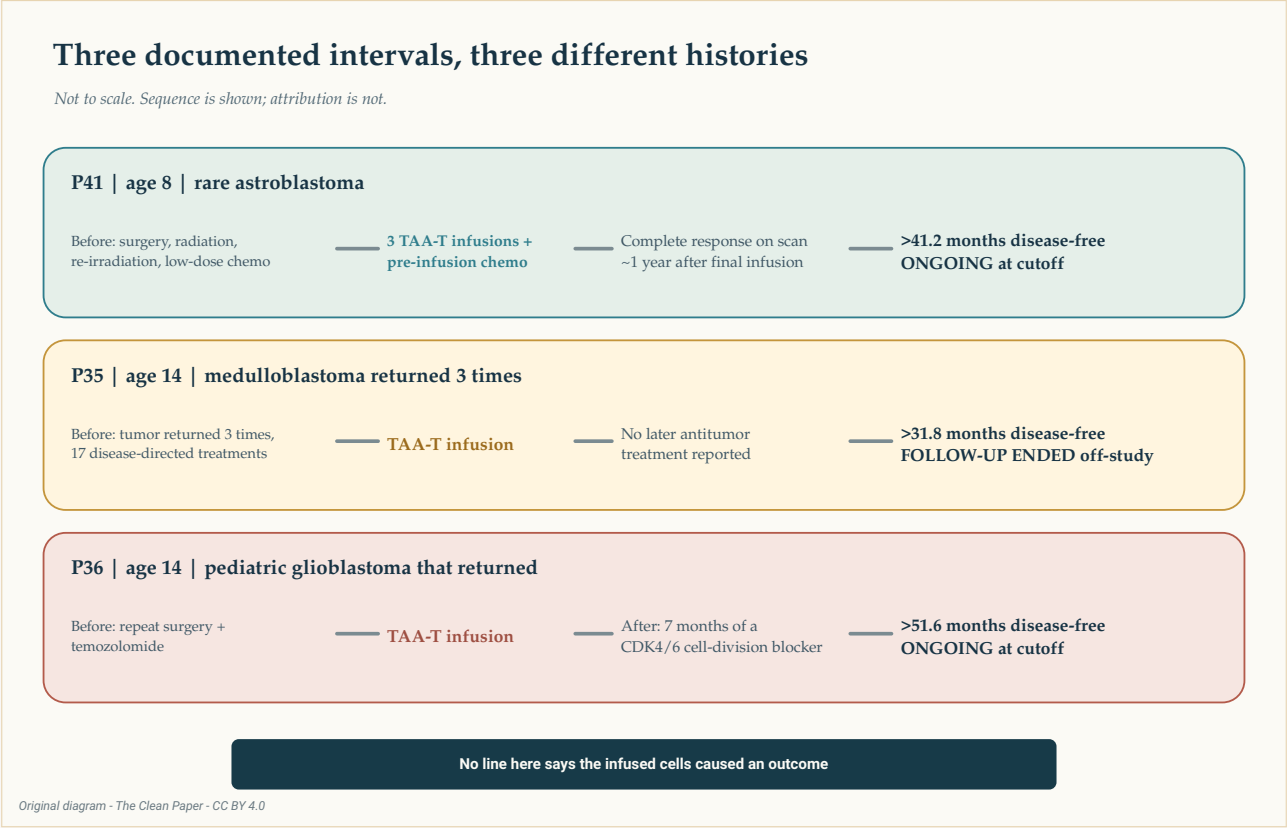
Pięciu kolejnych pacjentów miało chorobę niemierzalną, ale możliwą do oceny: lekarze mogli ocenić zmianę na skanach, lecz żaden obszar guza nie kwalifikował się do wiarygodnego pomiaru rozmiaru. Najlepsze odpowiedzi obejmowały jedną odpowiedź całkowitą, trzy przypadki stabilnej choroby i jeden przypadek progresji. Odpowiedź całkowita dotyczyła P41. Według zasad obrazowania w protokole „odpowiedź całkowita" oznaczała zniknięcie widocznej choroby niebędącej zmianą docelową; nie oznaczała dowodu wyleczenia. Nie była wiarygodnym procentowym zmniejszeniem mierzalnej zmiany docelowej i nie należy jej wliczać do dziesięcioosobowej grupy z chorobą mierzalną.

Jak radiolodzy klasyfikują odpowiedź?

Przed leczeniem radiolodzy wskazują „zmiany docelowe", które są wystarczająco duże i wyraźne, by wielokrotnie je mierzyć. Inne widoczne ogniska można śledzić jako „chorobę niedocelową", nie przypisując jej wiarygodnej procentowej zmiany. Częściowa odpowiedź wymaga wystarczającego zmniejszenia mierzonych zmian docelowych i zwykle późniejszego skanu potwierdzającego. Odpowiedź całkowita wymaga zniknięcia choroby zgodnie z odpowiednimi kryteriami obrazowania. Etykiety te opisują obrazy w określonych momentach; same nie dowodzą wyleczenia ani nie wskazują, które leczenie spowodowało zmianę.

Trzy życia, trzy różne historie dowodowe

Trzy długie okresy najłatwiej błędnie zinterpretować, gdy ściska się je w jednym zdaniu. Historie leczenia i ograniczenia pomiarowe nie były takie same.



P41, P35 i P36 mieli udokumentowane długie okresy bez choroby po pierwszej infuzji, lecz różnili się wcześniejszym i późniejszym leczeniem, możliwością pomiaru choroby na początku oraz stanem obserwacji. Osi czasu pokazują kolejność, nie przyczynowość.

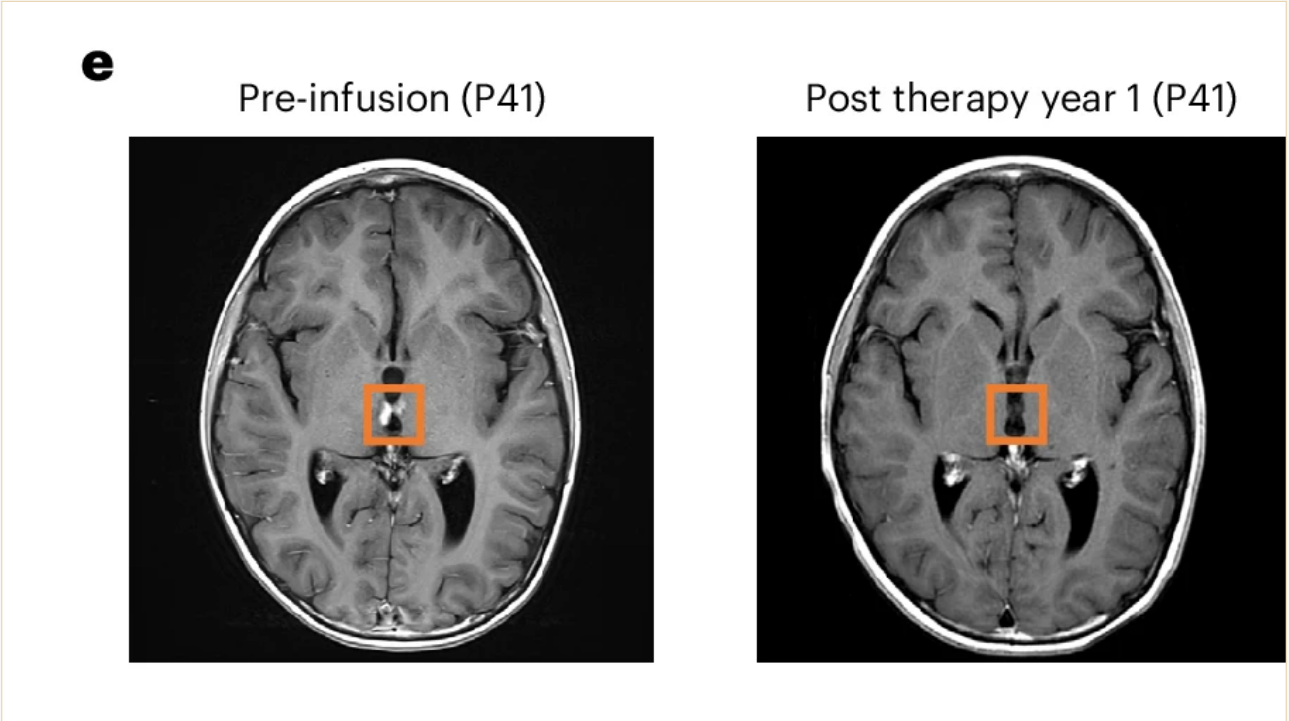
The Clean Paper CC BY 4.0

P41: odpowiedź całkowita przy trudnym punkcie wyjścia

P41 rozpoczął badanie w wieku 8 lat z **nawrotowym astroblastoma z rearanżacją genów EWSR1–BEND2**, rzadką cechą guza, w której dwa geny połączyły się ze sobą. Guz obejmował komorę trzecią, jedną z wypełnionych płynem przestrzeni głęboko w mózgu. Dziecko przeszło chirurgiczne usunięcie i radioterapię celowaną, następnie drugi cykl radioterapii około siedmiu miesięcy przed TAA-T oraz chemioterapię w małej dawce zakończoną około dwóch miesięcy przed infuzją. P41 trafił do ramienia C, otrzymał przed infuzją chemioterapię obniżającą liczbę komórek odpornościowych, a następnie trzy infuzje TAA-T.

Po ponownej ocenie skanów mózgu przez specjalistów chorobę wyjściową sklasyfikowano jako **niemierzalną, ale możliwą do oceny**: była dostatecznie widoczna, by ją oceniać, lecz nie nadawała się do wiarygodnego pomiaru rozmiaru. Około roku po ostatniej infuzji zniknięcie zmiany niedocelowej

wspierało autorską klasyfikację odpowiedzi całkowitej w obrazowaniu. Dane źródłowe pokazują okres bez choroby dłuższy niż **41,2 miesiąca od pierwszej infuzji**, nadal trwający w dniu odcięcia 1 stycznia 2026 roku.



Te obrazy MRI T1 po podaniu kontrastu pokazują mózg P41 przed infuzją i rok po ostatniej infuzji. Pomarańczowe kwadraty, dodane przez autorów badania, oznaczają obszar, w którym przed infuzją widoczna była wzmacniająca się zmiana, a po roku jej nie było; autorzy sklasyfikowali to jako odpowiedź całkowitą. Zniknięcie jest rzeczywistą i dającą nadzieję obserwacją, lecz pojedynczy przypadek nie mówi, co je spowodowało: choroba wyjściowa P41 była możliwa do oceny, ale nie do wiarygodnego pomiaru, dziecko otrzymało ponowne napromienianie i chemioterapię przed TAA-T, odpowiedź była opóźniona, a badanie nie miało grupy kontrolnej.

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

Jest to najbardziej uderzająca obserwacja badania i jednocześnie jego najbardziej krucha historia przyczynowa. Naturalny przebieg tego guza nie jest w pełni określony. Ilość żywej tkanki nowotworowej na początku trudno było potwierdzić. Ponowne napromienianie i chemioterapia poprzedzały podanie komórek. Odpowiedź była opóźniona i nie było grupy kontrolnej.

Dowody immunologiczne nie zamykają tej luki. W badaniu wykorzystano **test ELISpot**, laboratoryjną metodę wykrywającą sygnały uwalniane przez pojedyncze limfocyty T, gdy reagują na wybrany cel. Wytworzone komórki P41 dały wynik ujemny według pierwotnych zasad analizy badania. Wynik dodatni pojawił się dopiero w mniej rygorystycznej ponownej analizie, a później został wycofany z powodu obaw o wynik fałszywie dodatni; płytka testowa była pęknięta, mogło dojść do wycieku, a produktu nie pozostało do ponownego zbadania. Naukowcy nie mogli też śledzić podanych komórek za pomocą unikalnych wzorców ich receptorów limfocytów T, zwanych **klonotypami**. Nie pozostał produkt, na podstawie którego można byłoby ustalić, które wzorce należały do infuzji, a późniejsze mieszane próbki komórek odpornościowych z krwi wykorzystano jedynie w analizie ogólnej, nie w bezpośrednim dopasowaniu produktu do krwi. Dostępne próbki nie mogły więc bezpośrednio

wykazać długotrwałego utrzymywania się lub ekspansji komórek z produktu infuzyjnego.

> **Co mogą pokazać te testy odpornościowe?**
>
> ELISpot sprawdza, czy limfocyty T uwalniają sygnał po kontakcie z wybranym celem w laboratorium. Śledzenie wzorców receptorów pyta, czy te same rodziny limfocytów T obecne w produkcie do infuzji można później znaleźć i zmierzyć we krwi lub tkance. Przekonujący wynik mógłby wspierać łańcuch od rozpoznania celu do utrzymywania się komórek, ale nadal nie dowodziłby, że komórki spowodowały odpowiedź kliniczną. Tutaj problemy techniczne i brak dopasowanych próbek pozostawiły niepełny nawet ten pomocniczy łańcuch dowodów.

Badanie nie wykazało zatem, że podane P41 komórki rozpoznawały zamierzone cele, utrzymały się w organizmie lub spowodowały odpowiedź całkowitą.

P35: ponad 31,8 miesiąca, po czym obserwacja się zakończyła

P35 rozpoczął badanie w wieku 14 lat z rdzeniakiem zarodkowym stopnia 4, wysoko złośliwym nowotworem mózgu po raz pierwszy rozpoznanym w wieku 7 lat. Do chwili włączenia choroba nawróciła trzykrotnie, a pacjent otrzymał **17 terapii ukierunkowanych na chorobę**.

Po TAA-T artykuł opisuje długotrwałą stabilność w badaniach obrazowych bez dodatkowego leczenia przeciwnowotworowego. Dane źródłowe dokumentują okres bez choroby dłuższy niż **31,8 miesiąca od pierwszej infuzji**. W tym momencie P35 opuścił badanie. W statystyce badania obserwację **ocenzurowano**: dalsze śledzenie zakończyło się w tej chwili, bez założenia, co wydarzyło się później. Nie wolno przedłużać tego okresu do końcowego dnia odcięcia publikacji.

Na początku choroby nie można było wiarygodnie zmierzyć ani wystarczająco dobrze ocenić na skanach, by sklasyfikować odpowiedź. Rozległa historia leczenia i brak randomizowanego komparatora uniemożliwiają przypisanie tego okresu jednej interwencji.

P36: operacja i chemioterapia wcześniej, leczenie celowane później

P36 rozpoczął badanie w wieku 14 lat z nawrotowym dziecięcym glejakiem wielopostaciowym, po progresji podczas standardowej chemioterapii z radioterapią oraz eksperymentalnego **inhibitora PARP**, leku mającego blokować jeden ze szlaków używanych przez komórki nowotworowe do naprawy uszkodzonego DNA. Guz pogorszył się około trzech miesięcy przed pierwszą infuzją; przed TAA-T wykonano ponowną operację i podano chemioterapię temozolomidem.

Podczas aktywnego leczenia TAA-T nie podawano terapii ukierunkowanej na chorobę, lecz po ostatniej infuzji P36 przez siedem miesięcy otrzymywał **inhibitor CDK4/6**, lek celowany zaprojektowany w celu spowolnienia podziału komórek. Dane źródłowe dokumentują okres bez choroby dłuższy niż **51,6 miesiąca od pierwszej infuzji**, nadal trwający w dniu odcięcia badania.

Był to najdłuższy z trzech okresów. Znajduje się jednak w sekwencji obejmującej operację, chemioter-

apię, TAA-T i późniejsze leczenie celowane. Badanie nie może rozdzielić ich efektów.

Dlaczego „po” nie może zmienić się w „z powodu”

Te opisy przypadków są ważne właśnie dlatego, że ich ograniczenia pozostają obok nich.

ReMIND nie było randomizowane, nie miało równoległej grupy kontrolnej i nie było wystarczająco duże ani zaprojektowane do sprawdzenia, czy leczenie działa. Ramiona B i C łączyły różne rozpoznania, ilości choroby, wcześniejsze leczenie i oczekiwany przebieg; połączenie ich było opisową decyzją podjętą po zobaczeniu danych przez badaczy. Ramię C dodawało przed infuzją chemioterapię obniżającą odporność, podczas gdy ramię B jej nie stosowało. Niektórzy pacjenci podejmowali dalsze leczenie po TAA-T. Osoby, u których nie wystąpiła progresja, miały na początku bardzo mało widocznego guza, co samo może wpływać na wynik.

ClinicalTrials.gov i artykuł inaczej liczą uczestnictwo. Rejestr podaje obecnie 33 osoby jako włączone i koncentruje główną miarę bezpieczeństwa na pierwszych 42 dniach. Artykuł i protokół rozpoczynają od 51 osób, które wyraziły zgodę, podają 33 osoby po infuzji i opisują główne pytania jako bezpieczeństwo, możliwość wytworzenia i podania terapii oraz wybór dawki do dalszych badań. Ten artykuł korzysta z definicji publikacji i protokołu, zamiast łączyć dwa systemy liczenia.

Żadne z tych zastrzeżeń nie czyni trzech okresów nieistotnymi. Określają one, jaki rodzaj znaczenia mogą nieść dowody.

Wynik jest **wstępnym sygnałem**: powodem, by przetestować strategię w badaniu zaprojektowanym do oszacowania korzyści, z wyraźniejszymi pomiarami biologicznymi i grupą porównawczą zdolną oddzielić wpływ leczenia od selekcji, czasu i innej opieki. Nie jest dowodem, że troje dzieci zostało wyleczonych limfocytami T. Nie jest dowodem, że komórki przekroczyły barierę krew–mózg — ochronną granicę między krążącą krwią a tkanką mózgową — i zabiły guzy. Nie jest terapią, o którą rodziny mogą obecnie poprosić poza badaniami.

Co dalej

Praktyczne pytanie ReMIND — czy można wytworzyć i podać leczenie? — wymaga dwóch liczb. Produkt TAA-T na pierwszym planowanym poziomie dawki lub wyższym wytworzono dla 41 z 48 pacjentów, od których pobrano krew, natomiast 33 z 51 osób, które wyraziły zgodę, otrzymały co najmniej jedną infuzję. Proces wytwarzania terapii również poprawił się w trakcie badania. Historie kliniczne uzasadniają dalszą pracę, lecz następne badanie musi zadać inne pytanie.

Naukowcy będą musieli ustalić, czy komórki niezawodnie rozpoznają zamierzone cele, dokąd przemieszczają się w organizmie, jak długo się utrzymują i czy wyniki poprawiają się w porównaniu z inną opieką. Większe badania będą też potrzebne do scharakteryzowania rzadkich szkód. Przyszłe badanie zaprojektowane do testowania korzyści musi zachować rozróżnienia, których faza 1 nie mogła rozstrzygnąć: typ guza, ilość choroby, chemioterapia przed infuzją, wcześniejsze leczenie i

leczenie podane później.

Dla rodzin mierzących się z dziecięcymi guzami mózgu niepewność nie jest tym samym co pustka. Trzy długie okresy mogą zasługiwać na uwagę, nie stając się obietnicą. Najbardziej pełna szacunku forma nadziei mówi prawdę o tym, jak wiele nadal pozostaje nieznane.

Nota redakcyjna: czego liczby nie mogą unieść

Naturalne jest pragnienie, by ta historia kończyła się wyleczeniem każdego dziecka. Tak się nie kończy. ReMIND prowadzono w chorobach, w których rodziny mogą stawać przed strasznymi wyborami, a klinicyści muszą działać bez wiedzy, czy eksperymentalne leczenie pomoże, nie przyniesie efektu czy zaszkodzi.
Badanie zarejestrowało długie okresy bez choroby. Zarejestrowało również ciężkie zdarzenia niepożądane i śmierć P27. Badacze ocenili to zdarzenie śmiertelne jako możliwie związane z TAA-T i prawdopodobnie związane z chorobą podstawową; obrazowanie było zgodne z progresją. Tej niepewności nie da się rozstrzygnąć po fakcie i nie wolno przekształcać jej w obwinianie.
Kod P27 chroni prywatność dziecka. Nie powinien czynić go abstrakcją. Za każdym numerem pacjenta stał młody człowiek, rodzina podejmująca decyzje pod presją i zespół kliniczny odpowiedzialny za opiekę w okolicznościach, w których żadna opcja nie dawała pewności. Udział nie zobowiązywał nikogo do uzyskania pełnego nadziei lub „heroicznego” wyniku, a śmierć nie staje się dopuszczalną ceną tylko dlatego, że późniejsze badania mogą się z niej czegoś nauczyć.
Postęp medyczny nie dokonuje się wyłącznie dzięki terapiom, które leczą. Badanie fazy 1 może również ustalić, co da się wytworzyć i podać, wskazać dawkę do dalszych testów, pokazać szkody wymagające uwagi i określić, jak należy zmienić protokół. Wiedza ta nie odkupuje cierpienia. Tworzy obowiązek uczciwego raportowania, wykorzystania jej do zwiększenia bezpieczeństwa późniejszych badań i pamiętania o ludziach, którzy ją umożliwili.

Zwięzłe podsumowanie

ReMIND było wczesnym badaniem fazy 1 limfocytów T hodowanych z własnej krwi każdego uczestnika i namnażanych w laboratorium tak, aby reagowały na trzy białka mogące występować w komórkach nowotworowych. Spośród 51 dzieci i młodych dorosłych z guzami mózgu lub rdzenia kręgowego wysokiego ryzyka, którzy wyrazili zgodę, od 48 pobrano krew, dla 41 wytworzono produkt na pierwszym planowanym poziomie dawki lub wyższym, a 33 otrzymały co najmniej jedną infuzję. Większość zarejestrowanych problemów zdrowotnych była łagodna lub umiarkowana, lecz u trzech pacjentów po infuzji wystąpiły ciężkie lub gorsze zdarzenia uznane za co najmniej możliwie związane; u dwóch wystąpiły poważne zdarzenia z obrzękiem mózgu lub guza, w tym jedna śmierć spełniająca kryterium ograniczenia dawki. W grupie z agresywnym guzem pnia mózgu żaden skan nie wykazał wystarczającego zmniejszenia lub zniknięcia, by spełnić z góry określony próg odpowiedzi. W grupach z guzami poza pniem mózgu troje młodych pacjentów miało okresy bez choroby przekraczające 31,8, 41,2 i 51,6 miesiąca od pierwszej infuzji, w tym jedną

odpowiedź całkowitą według kryteriów obrazowania. Obserwacja jednego pacjenta zakończyła się po opuszczeniu badania; dwa pozostałe okresy nadal trwały w dniu odcięcia. Badanie nie miało grupy kontrolnej, nie zostało zaprojektowane do wykazania korzyści i nie może pokazać, że eksperymentalna terapia limfocytami T spowodowała te wyniki.

Kontrola bez upiększeń

Co pokazuje artykuł: Spersonalizowany produkt limfocytów T ukierunkowany na trzy białka związane z nowotworem wytworzono na pierwszym planowanym poziomie dawki lub wyższym dla 41 z 48 pacjentów, od których pobrano krew; 33 z 51 osób, które wyraziły zgodę, otrzymały co najmniej jedną infuzję. Model statystyczny wybrał dawkę do późniejszych badań. Badanie udokumentowało występujące problemy zdrowotne i trzy długie okresy bez choroby po infuzji.

Co jest obiecujące, ale nieudowodnione: Że eksperymentalne limfocyty T przyczyniły się u niektórych pacjentów do kontroli choroby, zwłaszcza u osób z bardzo niewielką ilością guza widoczną na początku, i że po kontrolowanych testach mogą stać się klinicznie użyteczne.

Czego artykuł nie pokazuje: Że terapia wyleczyła troje dzieci; że spowodowała odpowiedź całkowitą lub długie okresy; że wykazano rozpoznawanie zamierzonych celów lub utrzymywanie się w organizmie podanych komórek P41; że podejście działa w tym agresywnym guzie pnia mózgu; ani że leczenie jest dostępne lub ogólnie bezpieczne.

Główne ograniczenia: Było to wczesne badanie bezpieczeństwa i dawki, w którym wszyscy znali leczenie i nikt nie został losowo przydzielony do grupy porównawczej; infuzję otrzymało 33 pacjentów z różnymi rozpoznaniami; wczesne oznaki korzyści nie były głównym pytaniem; przeżycie liczono od różnych punktów początkowych między grupami; ramię C obejmowało tylko cztery osoby po infuzji i stosowało przed nią chemioterapię obniżającą odporność; niektórzy pacjenci otrzymywali inne terapie; trzy wyjątkowe przypadki nie rozpoczynały się od obszaru guza, który można było wiarygodnie mierzyć na skanach — P41 nadal miał widoczną chorobę możliwą do śledzenia przez lekarzy, natomiast P35 i P36 nie można było wystarczająco dobrze ocenić, by sklasyfikować odpowiedź; dowody laboratoryjne nie mogły bezpośrednio połączyć podanych komórek z późniejszymi wynikami; a jedno zdarzenie śmiertelne spełniło najsurowsze kryterium toksyczności badania.

Jak duże zaufanie powinien mieć ogólny czytelnik? Wysokie wobec wąskich wyników dotyczących wytworzenia i podania terapii oraz problemów zdrowotnych zarejestrowanych w tej grupie. Wysokie, że trzy udokumentowane okresy wystąpiły po infuzji. Niskie, że eksperymentalna terapia limfocytami T spowodowała te wyniki, ponieważ badanie nie zostało zaprojektowane do odpowiedzi na to pytanie.

Źródła

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