



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

سه بیمار جوان سال‌ها پس از دریافت سلول‌های T آزمایشی زنده و بدون بیماری بودند. کارآزمایی فاز 1 نمی‌تواند نشان دهد چه چیزی باعث آن پیامدها شد

ReMIND سلول‌های T رشد داده شده در آزمایشگاه از خون خود هر بیمار را به 33 کودک و جوان مبتلا به تومورهای مغزی پرخطر تزریق کرد. سلول‌ها برای واکنش به سه پروتئینی که می‌توانند در سلول‌های سرطانی وجود داشته باشند گسترش داده شدند. سه بیمار از نخستین تزریق فاصله‌های بدون بیماری بیش از 8.31، 2.41 و 6.51 ماه داشتند، از جمله یک پاسخ کامل طبق معیار اسکن. در گروه تومور تهاجمی ساقه مغز هیچ اسکن به اندازه کافی کوچک شدن یا ناپدید شدن نشان نداد تا به آستانه از پیش تعریف شده پاسخ برسد. همان مطالعه اولیه ایمنی و دوز یک مرگ را نیز ثبت کرد که طبق قواعدش آن قدر جدی بود که علیه افزایش بیشتر دوز حساب شود. بدون گروه مقایسه، مطالعه نمی‌تواند نشان دهد سلول‌های T باعث سه پیامد طولانی شدند.

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 2493-2481 (2026)
· DOI: 9-04449-026-s41591/1038.10

Correction Author

منتشر منافع تعارض افشای واژه‌بندی روشن کردن برای نویسندگان اصلاحیه یک 2026 ژوئیه 22 در Nature Medicine
نکردند. تغییر بالینی نتیجه‌گیری‌های و داده‌ها است؛ شده استفاده اصلاح شده نسخه این‌جا در کرد.

→ Correction Author

سه بیمار جوان سال‌ها پس از دریافت سلول‌های T آزمایشی زنده و بدون بیماری بودند. کارآزمایی فاز 1 نمی‌تواند نشان دهد چه چیزی باعث آن پیامدها شد

بیش از 8.31 ماه. بیش از 2.41 ماه. بیش از 6.51 ماه.

این‌ها سه فاصله بدون بیماری‌اند که از نخستین تزریق یک درمان آزمایشی با سلول T ثبت شده‌اند. مورد اول مربوط به نوجوانی 14 ساله بود که مدولوبلاستوم او چند بار عود کرده بود؛ مشاهده زمانی پایان یافت که بیمار مطالعه را ترک کرد. مورد دوم مربوط به کودکی 8 ساله با آستروبلاستوم نادر بود و در زمان قطع داده مقاله هنوز ادامه داشت. مورد سوم مربوط به نوجوانی 14 ساله بود که گلیوبلاستوم او عود کرده بود و آن فاصله نیز همچنان ادامه داشت.

شمردن ماه‌ها می‌تواند خشک و بالینی به نظر برسد. این‌جا تنها راه صادقانه برای نگه‌داشتن واقعیت انسانی در دید است. مقاله به ما نمی‌گوید آن سال‌ها چه احساسی داشتند. اما می‌گوید سه بیمار جوان با تومورهای مغزی پرخطر، پس از دریافت این سلول‌ها برای دوره‌هایی که با سال سنجیده می‌شوند زنده و بدون بیماری ثبت شده بودند.

اما نمی‌گوید این سلول‌ها باعث آن پیامدها شدند.

این تمایز ستون فقرات داستان است. ReMIND برچسب‌باز بود، یعنی خانواده‌ها و پزشکان می‌دانستند چه درمانی داده می‌شود. همچنین تصادفی‌سازی نشده بود: گروه مقایسه تخصیص‌یافته‌ای وجود نداشت. و فاز 1 بود؛ مطالعه‌ای اولیه که پیش از هر چیز برای آزمودن این ساخته شده بود که آیا می‌توان سلول‌های T چندهدفه را تولید کرد، تجویز کرد و در دوزی قابل تحمل مطالعه کرد — نه این که آیا بقا را بهتر می‌کنند. مطالعه سه تاریخچه بالینی استثنایی ثبت کرد. هم‌زمان در گروه تومور تهاجمی ساقه مغز هیچ اسکن با کاهش یا ناپدید شدن کافی برای رسیدن به آستانه از پیش تعریف شده پاسخ ثبت نکرد؛ دو رویداد جدی احتمالاً مرتبط با درمان شامل تورم تومور داشت و یک رویداد مرگبار ثبت کرد که براساس قواعد کارآزمایی آن‌قدر جدی بود که علیه افزایش بیشتر دوز حساب شود.

سال‌ها واقعی‌اند. نسبت دادن علت نامطمئن است. هر دو حقیقت باید در داستان اصلی بمانند.

درمانی ساخته شده از خون خود هر بیمار

درمان TAA-T نام دارد، کوتاه شده سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن‌های مرتبط با تومور. سلول‌های T سلول‌های ایمنی‌اند که می‌توانند قطعات مولکولی خاصی را تشخیص دهند. پژوهشگران از هر شرکت کننده خون گرفتند، سپس سلول‌های T همان فرد را در آزمایشگاه رشد دادند و هم‌زمان آن‌ها را در معرض قطعاتی از سه پروتئین مرتبط با تومور قرار دادند: WT1 (تومور ویلز 1)، PRAME (آنتی‌ژن ترجیحاً بیان شده در ملانوما) و survivin، پروتئینی دخیل در بقا و تقسیم سلولی. این پروتئین‌ها می‌توانند در تومورهای مغزی کودکان وجود داشته باشند و برای سلول‌های ایمنی نقش نشانه داشته باشند، اما مختص سرطان نیستند.

این سلول‌ها CAR-T نبودند؛ CAR-T سلول‌های T هستند که به‌طور ژنتیکی دستکاری می‌شوند تا گیرنده‌ای طراحی شده در آزمایشگاه، یعنی حسگری تازه برای هدفی مشخص، حمل کنند. ReMIND مسیر دیگری داشت: بدون مهندسی ژنتیکی، سلول‌های T طبیعی‌ای را که به سه هدف قطعات پروتئینی واکنش نشان می‌دادند انتخاب و تکثیر کرد. سلول‌ها آزمایش، منجمد و بعداً داخل ورید تزریق شدند. پژوهشگران با هدف‌گیری سه هدف به‌جای یکی امیدوار بودند احتمال فرار توموری متشکل از انواع مختلف سلول کاهش یابد؛ توموری که شاید فقط بخشی از سلول‌هایش هر هدف منفرد را داشته باشند.

این روش چه تفاوتی با CAR-T دارد؟

تشخیص مستقیماً را انتخاب شده نشانگر یک بتواند تا می‌شود داده تازه مصنوعی گیرنده یک T سلول به CAR-T تولید در که می‌شود داده رشد دست نخورده T سلول‌های از مخلوط جمعیتی عوض در نمی‌شود. اضافه گیرنده‌ای TAA-T تولید در دهد. برای متفاوت راه دو این‌ها می‌دهند. پاسخ survivin یا PRAME، WT1 با مرتبط پروتئینی قطعات به موجودشان گیرنده‌های کرد. منتقل دیگری به نمی‌توان را مشخص سرطان یک در یکی موفقیت شواهد ایمنی‌اند؛ سلولی درمان ساخت

این یک راهبرد معقول است، نه سازوکار بالینی اثبات شده. کارآزمایی نشان نداد سلول‌های تزریق شده وارد توموری مشخص شدند، آن‌جا ماندند یا آن را کشتند. پرسش‌های اصلی ساده‌تر بودند: آیا می‌توان محصول قابل استفاده ساخت؟ آیا می‌توان آن را تجویز کرد؟ چه دوزی باید به مرحله بعد برود؟ و چه سمیت‌هایی رخ می‌دهند؟

ReMIND سه گروه را در Hospital National Children's وارد کرد. بازوی A شامل گلیوم منتشر ذاتی پل مغزی (DIPG) تازه تشخیص داده شده بود؛ توموری تهاجمی که در پوزه، بخشی از ساقه مغز، نفوذ می‌کند و برداشتن جراحی آن دشوار است. بازوی B تومورهای مغز و نخاع خارج از ساقه مغز را شامل می‌شد که عود کرده، به درمان مقاوم شده یا بدتر شده بودند. هیچ‌یک از این دو گروه لنفودپلشن دریافت نکردند؛ دوره‌ای کوتاه از شیمی درمانی که پیش از تزریق سلول ایمنی، بخشی از سلول‌های ایمنی موجود بدن را موقتاً کاهش می‌دهد. بازوی C گسترشی چهارنفری در تومورهای خارج از ساقه مغز عودکرده بود و این شیمی درمانی پیش از تزریق را با فلودارابین و سیکلوفسفامید اضافه کرد.

Three arms, two disease settings, two starting points for survival

The groups provide different kinds of information.

ARM A | 11 infused

Newly diagnosed aggressive
brainstem tumor (DIPG)

No pre-infusion
immune-cell-reducing chemo
Survival counted
from diagnosis

ARM B | 18 infused

Returned / resisted treatment /
worsened outside the brainstem

No pre-infusion
immune-cell-reducing chemo
Survival counted
from first infusion

ARM C | 4 infused

Returned outside
the brainstem

Immune-cell-reducing
chemo before first infusion
Survival counted
from first infusion

DO NOT COMPARE THE SURVIVAL ESTIMATES DIRECTLY

- arm A starts at diagnosis; arms B/C start at first infusion

Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

ReMIND سه بازو با بیماری‌های متفاوت و کاربرد متفاوت شیعی درمانی پیش از تزریق داشت. بقا در بازوی A از زمان تشخیص و در بازوهای B و C از نخستین تزریق TAA-T اندازه‌گیری شد، بنابراین برآوردها را نمی‌توان مستقیماً با هم مقایسه کرد.

The Clean Paper CC BY 0.4

پنجاهویک نفر رضایت دادند؛ سی‌وسه نفر تزریق شدند

تعداد بیماران در هر گام عملی کمتر شد.

پنجاهویک بیمار رضایت دادند. از 48 نفر خون گرفته شد. برای 41 نفر از آن 48 نفر، یعنی 85.4٪، محصول TAA-T در نخستین دوز برنامه‌ریزی شده کارآزمایی یا بالاتر ساخته شد. سی‌وسه نفر دست کم یک تزریق دریافت کردند: 11 نفر در بازوی A، 18 نفر در B و 4 نفر در C.

برخی بیماران پیش از درمان دیگر واجد شرایط نبودند یا فوت کردند. هفت بیماری که خونشان گرفته شده بود در نخستین سطح دوز برنامه‌ریزی شده به محصول قابل استفاده نرسیدند: در شش مورد سلول‌ها در آزمایشگاه به اندازه کافی تکثیر نشدند و در یک مورد محصول از کنترل کیفیت لازم عبور نکرد. نه بیمار که برداشت اولیه سلولی‌شان ناکافی بود مجبور شدند به دوز پایین‌تری منتقل شوند.

فرایند طی مطالعه بهتر شد. پس از جمع‌آوری حجم بیشتر خون و تغییر در روش رشد سلول‌ها، هر 14 بیماری که پس از این تغییرات خون‌گیری شدند دست کم یک دوز درمان در سطح نخست برنامه‌ریزی شده یا بالاتر تولید کردند. این شاهد واقعی درباره امکان ساخت درمان است. نتیجه‌ای درباره پیامد بیمار نیست.

The treated group was smaller than the consented group

Every step tests whether the treatment can be made and delivered.



WHAT THE NARROWING MEANS

- making the treatment, still meeting the trial's rules and worsening health affected who reached infusion
- 33 treated patients cannot silently replace the 51 who consented

Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

کارآزمایی با 51 بیمار رضایت داده آغاز شد و 33 نفر را تزریق کرد. آن 18 نفر باقی‌مانده بخشی از شواهدند: خون‌گیری، ساخت درمان، ادامه تطابق با قواعد مطالعه و بدتر شدن سلامت همگی تعیین کردند چه کسی به درمان رسید.

The Clean Paper CC BY 0.4

مطالعه با استفاده از مدل آماری ایمنی-دوز خود، هدف 80 میلیون سلول در هر دوز به ازای هر متر مربع سطح بدن برآوردی ($8 \times 10^7 \text{ cells/m}^2$) را انتخاب کرد. سطح بدن یک برآورد بالینی از اندازه کلی بدن بر پایه قد و وزن است؛ به این معنا نیست که پزشکان تکیه‌ای از پوست، مغز یا تومور را اندازه گرفتند. در انکولوژی و کارآزمایی‌های کودکان از آن برای مقیاس کردن دوز میان بیماران با اندازه‌های مختلف استفاده می‌شود؛ برای مثال بیماری با سطح بدن برآوردی 2.1 m^2 برای یک تزریق دوز هدف 96 میلیون سلول خواهد داشت. مدل همچنین دوز 80 میلیون سلول بر 2 m^2 را حداکثر دوز تحمل‌پذیر برآوردی نامید — بالاترین دوزی که انتظار می‌رفت زیر آستانه سمیت غیرقابل قبول کارآزمایی بماند. واژه‌بندی اهمیت دارد: بیماری که واقعاً درمان شدند هرگز به سقف مشاهده‌شده سمیت نرسیدند. این توصیه‌ای مدل‌محور برای مطالعه فاز 2 بود، نه مدرکی که دوز به‌طور گسترده ایمن است.

بیشتر عوارض ثبت‌شده خفیف یا متوسط بودند. یک رویداد مرگبار معیار سمیت محدودکننده دوز را برآورده کرد

رویداد ناخواسته هر مشکل سلامتی ثبت‌شده در طول مطالعه است؛ خودبه‌خود به این معنا نیست که درمان آن را ایجاد کرده است. درجه‌های 1 و 2 خفیف یا متوسط‌اند، درجه 3 شدید، درجه 4 تهدیدکننده حیات و درجه 5 مرگ است. در سراسر ReMIND، 293 مورد از 332 رویداد ناخواسته ثبت‌شده، یعنی 88٪، درجه 1 یا 2 بودند. رویدادهای رایج شامل سردرد، خستگی یا بی‌حالی، تهوع و استفراغ بودند. سه نفر از 33 بیمار تزریق‌شده رویدادهای درجه 3 یا بالاتر داشتند که پس از درمان ظاهر یا بدتر شدند و دست کم احتمال داده شد با TAA-T مرتبط باشند. دو بیمار رویدادهای جدی احتمالاً مرتبط شامل ادم داشتند — تورم در مغز، اطراف مغز یا تومور.

یکی از آن‌ها P27، بیماری مبتلا به DIPG بود. ده روز پس از تزریق، P27 دچار هیدروسفالی شد — تجمع خطرناک مایع درون مغز — همراه با تورم تومور و دشواری تنفس. پس از آن که پزشکان لوله تخلیه‌ای به نام شانت گذاشتند و درمان استروئیدی را برای کاهش تورم افزایش دادند، بیمار بهبود نیافت. رویداد مرگبار به‌عنوان سمیت محدودکننده دوز درجه 5 طبقه‌بندی شد: طبق پروتکل، آن قدر جدی بود که علیه افزایش بیشتر دوز حساب شود.

پرونده ایمنی خود کارآزمایی دو داوری علی را هم‌زمان حفظ می‌کند: رویداد احتمالاً با درمان TAA-T مرتبط و به‌احتمال زیاد با بیماری زمینه‌ای مرتبط دانسته شد. تصویربرداری با پیشرفت تومور سازگار بود. مطالعه نمی‌تواند یک علت منفرد انتخاب کند و مقاله‌ای درباره آن نیز نباید چنین کند.

این مرگ باعث توقف موقت ورود بیماران شد. پروتکل تغییر کرد تا دوره طولانی‌تری از ثبات عصبی و فاصله کوتاه‌تری میان پرتودرمانی و نخستین تزریق لازم باشد. سپس پنج بیمار دیگر در بازوی A در همان دوزهای برنامه‌ریزی‌شده یا بالاتر درمان شدند، بدون رویداد دیگری که معیار محدودکننده دوز را برآورده کند.

رویداد جدی دوم در P42 رخ داد که گلیوم منتشر خط میانی روبه‌بدتر شدن در تالاموس، بخشی عمقی از مغز، داشت. شانزده روز پس از تزریق، تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) تورم مغز همراه با سردرد و علائم عصبی دیگر نشان داد. پس از بواسیزوماب، دارویی که می‌تواند تورم مرتبط با تومور را کاهش دهد، علائم به سطح قبلی بازگشتند. این رویداد معیار محدودکننده دوز را برآورده نکرد.

هر چهار بیمار بازوی C دچار سیتوپنی موقت درجه 3 — کاهش شمار سلول‌های خون — شدند که از شیمی‌درمانی پیش از تزریق انتظار می‌رفت؛ این رویدادها از تحلیل ترکیبی ایمنی TAA-T کنار گذاشته شدند. یک شرکت‌کننده در کل مطالعه، در بررسی پس‌نگر، معیارهای سندرم آزادسازی سیتوکین خفیف را برآورده کرد؛ واکنش التهابی سراسری بدن که می‌تواند هنگام فعال‌شدن سلول‌های ایمنی رخ دهد.

نتیجه‌گیری دقیق این است که درمان TAA-T در این گروه کوچک فاز 1 به‌طور کلی قابل‌تحمل بود. واژه ناهم‌درد ایمن اندازه کوچک مطالعه، دو رویداد جدی توری و سمیت محدودکننده دوز مرگبار را پاک می‌کند.

در گروه‌ها چه اتفاقی افتاد؟

دو جمعیت بالینی باید جدا بمانند.

در بازوی A، گروه DIPG، میانهٔ بقای بدون پیشرفت - زمان تا بدتر شدن تومور یا مرگ بیمار - 5.10 ماه از زمان تشخیص بود. میانهٔ بقای کلی - مدت زمانی که بیماران زنده ماندند - 7.13 ماه از تشخیص بود. ده بیمار اسکن‌هایی داشتند که می‌شد با قواعد پاسخ از پیش تعریف‌شدهٔ پروتکل ارزیابی کرد: شش نفر بیماری پایدار داشتند، یعنی نه آن‌قدر کوچک‌شدن که پاسخ حساب شود و نه آن‌قدر رشد که پیشرفت محسوب شود، و چهار نفر بیماری پیشرفته داشتند. هیچ اسکن با کاهش یا ناپدیدشدن کافی برای رسیدن به آستانهٔ از پیش تعریف‌شدهٔ کارآزمایی برای پاسخ عینی وجود نداشت.

بازوهای B و C چند تومور خارج از ساقهٔ مغز را که عود کرده، مقاوم شده یا بدتر شده بودند با هم تجمیع کردند، چون بازوی C برای مقایسهٔ معنادار به‌تنهایی بیش از حد کوچک بود. این‌جا بقا از نخستین تزریق شمرده شد، نه تشخیص. میانهٔ زمان تا بدتر شدن تومور یا مرگ 0.5 ماه و میانهٔ زمان زنده ماندن 7.12 ماه بود، هر دو از زمان تزریق. این برآوردها را نمی‌توان مستقیماً با اعداد بازوی A که از تشخیص شمارش شده‌اند مقایسه کرد.

از ده بیمار در بازوهای B و C با بیماری قابل اندازه‌گیری - دست کم یک ناحیهٔ توموری که بتوان اندازه‌اش را در اسکن با اطمینان سنجید - پنج نفر بیماری پایدار و پنج نفر بیماری پیشرفته داشتند. یکی از پنج بیماری که «پایدار» طبقه‌بندی شد، P37 کاهش بیش از 90% ضایعه داشت اما پیش از اسکن دوم که می‌توانست آن را تأیید کند حالش بدتر شد. برای پاسخ جزئی لازم بود کوچک‌شدن از آستانهٔ از پیش تعریف‌شدهٔ پروتکل عبور کند و اسکن بعدی آن را تأیید کند، بنابراین پروتکل نتیجهٔ P37 را پاسخ جزئی طبقه‌بندی نکرد.

پنج بیمار دیگر بیماری غیرقابل اندازه‌گیری اما قابل ارزیابی داشتند: پزشکان می‌توانستند تغییر را در اسکن قضاوت کنند، اما هیچ ناحیهٔ توموری معیار اندازه‌گیری قابل اعتماد را نداشت. بهترین پاسخ‌های آن‌ها یک پاسخ کامل، سه بیماری پایدار و یک بیماری پیشرفته بود. پاسخ کامل متعلق به P41 بود. طبق قواعد تصویربرداری پروتکل، «پاسخ کامل» یعنی بیماری غیرهدف قابل مشاهده ناپدید شده بود؛ به معنای اثبات درمان قطعی نبود. این یک درصد کاهش قابل اعتماد در ضایعهٔ هدف قابل اندازه‌گیری نبود و نباید در شمار ده بیمار دارای بیماری قابل اندازه‌گیری قرار گیرد.

رادیولوژیست‌ها پاسخ را چگونه طبقه‌بندی می‌کنند؟

اندازه‌شان بارها بتوان که واضح‌اند و بزرگ آن‌قدر که می‌کنند مشخص را «هدف» ضایعات رادیولوژیست‌ها درمان، از پیش آن به قابل اعتمادی تغییر درصد این که بدون شود، دنبال «غیرهدف» بیماری به‌عنوان می‌تواند دیگر قابل مشاهدهٔ بیماری گرفت. نیاز تأیید برای بعدی اسکن معمولاً و اندازه‌گیری شده هدف ضایعات در کافی کوچک‌شدن به جزئی پاسخ شود. داده نسبت مشخص زمان‌های در را تصاویر برجسته‌ها این دارد. نیاز ناپدیدشدن به مربوطه تصویربرداری معیار طبق کامل پاسخ دارد. است. شده تغییر باعث درمان کدام نمی‌گویند و نمی‌کنند ثابت را قطعی درمان به‌تنهایی می‌کنند؛ توصیف

سه زندگی، سه داستان متفاوت از نظر شواهد

وقتی سه فاصلهٔ طولانی در یک جمله فشرده شوند، بیشترین احتمال بدفهمی وجود دارد. تاریخچهٔ درمان و محدودیت‌های اندازه‌گیری آن‌ها یکسان نبود.

Three documented intervals, three different histories

Not to scale. Sequence is shown; attribution is not.

P41 | age 8 | rare astroblastoma

Before: surgery, radiation, re-irradiation, low-dose chemo

3 TAA-T infusions + pre-infusion chemo

Complete response on scan ~1 year after final infusion

>41.2 months disease-free ONGOING at cutoff

P35 | age 14 | medulloblastoma returned 3 times

Before: tumor returned 3 times, 17 disease-directed treatments

TAA-T infusion

No later antitumor treatment reported

>31.8 months disease-free FOLLOW-UP ENDED off-study

P36 | age 14 | pediatric glioblastoma that returned

Before: repeat surgery + temozolomide

TAA-T infusion

After: 7 months of a CDK4/6 cell-division blocker

>51.6 months disease-free ONGOING at cutoff

No line here says the infused cells caused an outcome

Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

P41، P35 و P36 هرکدام پس از نخستین تزریق فاصله بدون بیماری طولانی و ثبت شده‌ای داشتند، اما درمان‌های قبلی، درمان‌های بعدی، قابلیت اندازه‌گیری در آغاز و وضعیت پیگیری‌شان متفاوت بود. خط‌های زمانی ترتیب رخدادها را نشان می‌دهند، نه علت را.

The Clean Paper CC BY 0.4

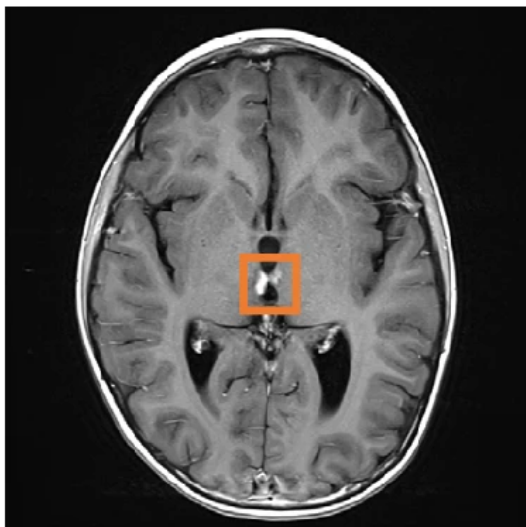
P41: پاسخ کامل با خط پایه‌ای دشوار

P41 در 8 سالگی با آستروبلاستوم عودکرده دارای بازآرایی ژنی **EWSR1-BEND2** وارد کارآزمایی شد؛ ویژگی نادر توموری که در آن دو ژن به هم متصل شده بودند. تومور بطن سوم، یکی از فضاهای پر از مایع عمق مغز، را درگیر کرده بود. کودک جراحی برداشت و پرتودرمانی متمرکز دریافت کرده بود، سپس حدود هفت ماه پیش از TAA-T یک دوره دیگر پرتودرمانی و حدود دو ماه پیش از تزریق شیمی‌درمانی با دوز پایین را تمام کرده بود. P41 وارد بازوی C شد، شیمی‌درمانی کاهش‌دهنده سلول‌های ایمنی پیش از تزریق و سپس سه تزریق TAA-T را دریافت کرد.

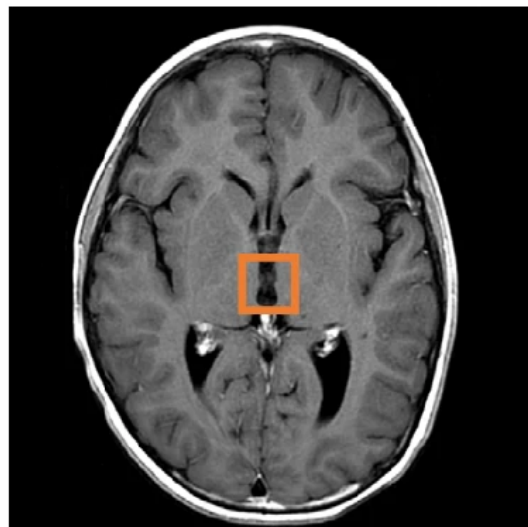
پس از بازخوانی اسکن‌های مغز توسط متخصصان، بیماری در خط پایه غیرقابل اندازه‌گیری اما قابل ارزیابی طبقه‌بندی شد: آن‌قدر واضح بود که بتوان درباره‌اش قضاوت کرد، اما برای اندازه‌گیری قابل اعتماد اندازه مناسب نبود. حدود یک سال پس از آخرین تزریق، ناپدید شدن ضایعه غیرهدف از طبقه‌بندی نویسندگان به عنوان پاسخ کامل در تصویربرداری پشتیبانی کرد. داده‌های منبع فاصله بدون بیماری بیش از 2.41 ماه از نخستین تزریق را نشان می‌دهند که در تاریخ قطع داده 1 ژانویه 2026 هنوز ادامه داشت.

e

Pre-infusion (P41)



Post therapy year 1 (P41)



این تصاویر MRI وزن دار T1 پس از تزریق ماده حاجب، مغز P41 را پیش از تزریق و یک سال پس از آخرین تزریق نشان می‌دهند. مربع‌های نارنجی که نویسندگان مطالعه اضافه کرده‌اند ناحیه‌ای را علامت می‌زنند که پیش از تزریق ضایعه تقویت‌شونده داشت و در سال اول دیگر دیده نمی‌شد؛ نویسندگان این را پاسخ کامل طبقه‌بندی کردند. ناپدید شدن یک مشاهده واقعی و امیدبخش است، اما این مورد منفرد نمی‌تواند بگوید چه چیزی باعث آن شد: بیماری خط پایه P41 قابل ارزیابی اما نه قابل اندازه‌گیری مطمئن بود، کودک پیش از TAA-T پرتودرمانی مجدد و شیمی‌درمانی دریافت کرده بود، پاسخ با تأخیر ظاهر شد و کارآزمایی گروه کنترل نداشت.

Gomez et al. / Nature Medicine CC BY-NC-ND 0.4

این چشمگیرترین مشاهده کارآزمایی و در عین حال شکننده‌ترین داستان علی آن است. تاریخ طبیعی تومور به‌طور کامل شناخته نشده است. مقدار تومور زنده در خط پایه به‌سختی قابل تأیید بود. پرتودرمانی مجدد و شیمی‌درمانی پیش از سلول‌ها انجام شدند. پاسخ دیررس بود و گروه کنترل وجود نداشت.

شواهد ایمنی این شکاف را نمی‌بندند. مطالعه از آزمون **ELISpot** استفاده کرد، آزمایشی آزمایشگاهی که سیگنال‌های آزادشده از سلول‌های T منفرد را هنگام واکنش به هدف انتخاب‌شده آشکار می‌کند. سلول‌های ساخته‌شده P41 طبق قواعد تحلیل اولیه مطالعه منفی بودند. نتیجه مثبت فقط در بازتحلیل کم‌سخت‌گیرانه‌تر ظاهر شد و بعداً به دلیل نگرانی از مثبت کاذب حذف شد؛ صفحه آزمایش ترک خورده بود، احتمال نشت وجود داشت و محصولی برای تکرار آزمون باقی نمانده بود. پژوهشگران همچنین نتوانستند سلول‌های تزریق‌شده را با اثرانگشت‌های منحصر به فرد گیرنده سلول T آن‌ها، یعنی کلونوتیپ‌ها، دنبال کنند. محصولی باقی نمانده بود تا مشخص شود کدام اثرانگشت‌ها متعلق به تزریق‌اند، و نمونه‌های بعدی مخلوط سلول‌های ایمنی خون فقط در تحلیل کلی به کار رفتند، نه تطبیق مستقیم محصول با خون. بنابراین نمونه‌های موجود نتوانستند ماندگاری یا گسترش بلندمدت سلول‌های محصول تزریقی را مستقیماً ثابت کنند.

این آزمون‌های ایمنی چه چیزی می‌توانند نشان دهند؟

نه. یا می‌کنند آزاد سیگنالی می‌گیرند قرار انتخاب‌شده هدف معرض در آزمایشگاه در وقتی T سلول‌های آیا می‌پرسد **ELISpot** پیدا بافت یا خون در بعداً داشتند وجود تزریق محصول در که T سلول خانواده‌های همان آیا می‌پرسد گیرنده اثرانگشت ردیابی ثابت هنوز اما کند، پشتیبانی را ماندگاری تا هدف شناسایی از زنجیره‌ای می‌تواند قانع‌کننده نتیجه نه. یا می‌شوند اندازه‌گیری و ناقص هم را حمایتی زنجیره این حتی تطبیق‌یافته نمونه‌های نبود و فنی مشکلات این‌جا در شده‌اند. بالینی پاسخ باعث سلول‌ها نمی‌کند

گذاشتند.

بنابراین مطالعه نشان نداد سلول‌های تزریق‌شده P41 اهداف موردنظر را شناسایی کردند، در بدن ماندند یا باعث پاسخ کامل شدند.

P35: بیش از 8.31 ماه، سپس پیگیری پایان یافت

P35 در 14 سالگی با مدولوبلاستوم درجه 4، سرطان مغزی درجه بالا که نخستین بار در 7 سالگی تشخیص داده شده بود، وارد شد. تا زمان ورود، بیماری سه بار عود کرده بود و بیمار 17 درمان مستقیم علیه بیماری دریافت کرده بود.

پس از TAA-T مقاله پایداری طولانی در اسکن‌ها بدون درمان ضدتوموری اضافی را گزارش می‌کند. داده‌های منبع فاصله بدون بیماری بیش از 8.31 ماه از نخستین تزریق را ثبت می‌کنند. در آن نقطه P35 مطالعه را ترک کرد. در آمار مطالعه، مشاهده سانسور شد: پیگیری همان‌جا متوقف شد، بدون فرض درباره آنچه بعداً اتفاق افتاد. نباید آن را تا تاریخ قطع نهایی مقاله امتداد داد.

در خط پایه، بیماری نه به‌طور قابل اعتماد اندازه‌گیری می‌شد و نه در اسکن‌ها به‌اندازه‌ای قابل‌ارزیابی بود که پاسخ طبقه‌بندی شود. سابقه درمان بسیار گسترده و نبود مقایسه‌گر تصادفی، نسبت دادن این فاصله به یک مداخله را ناممکن می‌کنند.

P36: جراحی و شیمی‌درمانی پیش از درمان، درمان هدفمند پس از آن

P36 در 14 سالگی با گلیوبلاستوم کودکان وارد شد که پس از پیشرفت حین شیمی‌درمانی استاندارد به‌همراه پرتودرمانی و یک مهارکننده PARP آزمایشی عود کرده بود؛ دارویی که برای مسدودکردن یکی از مسیرهای ترمیم DNA آسیب‌دیده در سلول‌های توموری طراحی شده است. تومور حدود سه ماه پیش از نخستین تزریق پیشرفت کرد؛ سپس پیش از TAA-T جراحی مجدد و شیمی‌درمانی تموزولوماید انجام شد.

در طول درمان فعال TAA-T هیچ درمان مستقیم دیگری علیه بیماری داده نشد، اما پس از آخرین تزریق P36 هفت ماه یک مهارکننده CDK4/6 دریافت کرد؛ دارویی هدفمند برای کندکردن تقسیم سلولی. داده‌های منبع فاصله بدون بیماری بیش از 6.51 ماه از نخستین تزریق را ثبت می‌کنند که در زمان قطع مطالعه ادامه داشت.

این طولانی‌ترین فاصله از میان سه مورد است. اما در توالی‌ای قرار دارد که جراحی، شیمی‌درمانی، TAA-T و درمان هدفمند بعدی را شامل می‌شود. کارآزمایی نمی‌تواند اثرهای آن‌ها را از هم جدا کند.

چرا «بعد از» نمی‌تواند به «به‌علت» تبدیل شود

این شرح‌حال‌های کوتاه دقیقاً به این دلیل اهمیت دارند که محدودیت‌هایشان کارشان نگه داشته شده است.

ReMIND تصادفی‌سازی نشده بود، گروه کنترل هم‌زمان نداشت و نه آن‌قدر بزرگ بود و نه طوری طراحی شده بود که آزمون کند درمان واقعاً مؤثر است یا نه. بازوهای B و C تشخیص‌های متفاوت، مقدار متفاوت بیماری، درمان‌های قبلی متفاوت و سیر موردانتظار متفاوت را با هم ترکیب کردند؛ تجمیع آن‌ها انتخابی توصیفی بود که پس از دیدن داده‌ها انجام شد. بازوی C شیمی‌درمانی کاهش‌دهنده سلول‌های ایمنی پیش از تزریق داشت، در حالی که بازوی B نداشت. برخی بیماران پس از TAA-T درمان‌های اضافی گرفتند. افرادی که بدون پیشرفت ماندند در آغاز تومور بسیار کمی در تصویر داشتند، چیزی که خود می‌تواند بر پیامد اثر بگذارد.

ClinicalTrials.gov و مقاله مشارکت را متفاوت می‌شمارند. رجیستری اکنون 33 نفر را به‌عنوان وارد شده ثبت می‌کند و معیار اصلی ایمنی‌اش را بر 42 روز نخست متمرکز می‌سازد. مقاله و پروتکل از 51 نفری آغاز می‌کنند که رضایت دادند، 33 نفر تزریق شده را گزارش می‌کنند و پرسش‌های اصلی را ایمنی، امکان ساخت و تحویل درمان و انتخاب دوز برای مرحله بعد توصیف می‌کنند. این مقاله از تعریف‌های مقاله پژوهشی و پروتکل استفاده می‌کند، نه ترکیب دو نظام شمارش.

هیچ‌یک از این محدودیت‌ها سه فاصله را بی‌اهمیت نمی‌کند. فقط تعیین می‌کند شواهد چه نوع اهمیتی می‌توانند تحمل کنند.

نتیجه یک سیگنال مقدماتی است: دلیلی برای آزمودن راهبرد در مطالعه‌ای که برای برآورد سود طراحی شده باشد، با اندازه‌گیری‌های زیستی روشن‌تر و گروه مقایسه‌ای که بتواند درمان را از انتخاب بیمار، زمان‌بندی و سایر مراقبت‌ها جدا کند. این مدرکی نیست که سه کودک با سلول‌های T درمان قطعی شده‌اند. مدرکی نیست که سلول‌ها از سد خونی-مغزی - مرز محافظ میان خون در گردش و بافت مغز - عبور کردند و تومورها را کشتند. و درمانی نیست که خانواده‌ها در حال حاضر بتوانند بیرون از پژوهش درخواست کنند.

گام بعدی چیست؟

پرسش عملی ReMIND - آیا می‌توان درمان را ساخت و تحویل داد؟ - به دو عدد نیاز دارد. برای 41 نفر از 48 بیماری که خوششان گرفته شد، محصول TAA-T در نخستین دوز برنامه‌ریزی شده یا بالاتر ساخته شد، در حالی که 33 نفر از 51 فرد رضایت داده دست کم یک تزریق دریافت کردند. فرایند ساخت درمان نیز طی کارآزمایی بهتر شد. تاریخچه‌های بالینی ادامه پژوهش را توجیه می‌کنند، اما مطالعه بعدی باید پرسش دیگری بپرسد.

پژوهشگران باید مشخص کنند آیا سلول‌ها به‌طور قابل اعتماد اهداف موردنظر را می‌شناسند، به جکا می‌روند، چه مدت می‌مانند و آیا در مقایسه با مراقبت‌های دیگر پیامدها را بهتر می‌کنند یا نه. مطالعات بزرگ‌تر نیز برای شناسایی عوارض نادر لازم‌اند. یک کارآزمایی آینده که برای سنجش سود طراحی می‌شود باید تمایزهایی را حفظ کند که این فاز 1 نتوانست حل کند: نوع تومور، مقدار بیماری، شیئی درمانی پیش از تزریق، درمان قبلی و درمانی که بعداً داده شد.

برای خانواده‌هایی که با تومور مغزی کودکان روبه‌رو هستند، عدم قطعیت به معنای خالی بودن نیست. سه فاصله طولانی می‌توانند ارزش توجه داشته باشند، بدون آن که به وعده تبدیل شوند. محترمانه‌ترین شکل امید همان است که درباره مقدار آنچه هنوز نمی‌دانیم راست می‌گوید.

یادداشت تحریریه: آنچه اعداد نمی‌توانند حمل کنند

انجام بیماری‌هایی در ReMIND نیست. چنین می‌یافت. پایان کودکان همه قطعاً درمان با داستان این کنیم آرزو است طبیعی آزمایشی درمان یک این که دانستن بدون ناچارند پزشکان و شوند روبه‌رو هولناک انتخاب‌های با است ممکن خانواده‌ها که شد بگیرند. تصمیم می‌زند آسیب یا است بی‌اثر می‌کند، کمک

مطالعه فاصله‌های بدون بیماری طولانی ثبت کرد. همچنین عوارض شدید و مرگ P27 را ثبت کرد. پژوهشگران آن رویداد مرگ‌ار را احتمالاً مرتبط با TAA-T و به احتمال زیاد مرتبط با بیماری زمینه‌ای دانستند؛ تصویربرداری با پیشرفت بیماری سازگار بود. این عدم قطعیت را نمی‌توان پس از واقعه حل کرد و نباید آن را به سرزنش تبدیل کرد.

کد P27 از حریم خصوصی یک کودک محافظت می‌کند. نباید کودک را انتزاعی کند. پشت هر شماره بیمار، یک جوان، خانواده‌ای در حال تصمیم‌گیری زیر فشار و تپی بالینی مسئول مراقبت در شرایطی وجود داشت که هیچ گزینه‌ای با قطعیت همراه نبود. شرکت در مطالعه هیچ کس را موظف نمی‌کرد نتیجه‌ای امیدوارکننده یا «قهرمانانه» تولید کند، و مرگ صرفاً به این دلیل که پژوهش‌های بعدی شاید چیزی از آن بیاموزند به بهایی پذیرفتنی تبدیل نمی‌شود.

پیشرفت پزشکی فقط با درمان‌هایی که بیماری را درمان قطعی می‌کنند ساخته نمی‌شود. یک مطالعه فاز 1 همچنین می‌تواند نشان دهد چه چیزی قابل ساخت و قابل تحویل است، دوزی برای آزمون بعدی تعیین کند، عوارضی را که نیاز به توجه دارند آشکار

سازد و نشان دهد پروتکل چگونه باید تغییر کند. این دانش رنج را جبران نمی‌کند. تعهدی ایجاد می‌کند که آن را صادقانه گزارش کنیم، برای این ترک کردن مطالعات بعدی به کار ببریم و کسانی را که امکانش را فراهم کردند به یاد داشته باشیم.

خلاصه روشن

ReMIND یک کارآزمایی فاز 1 اولیه بود که در آن سلول‌های T از خون خود هر شرکت‌کننده رشد داده و در آزمایشگاه گسترش داده شدند تا به سه پروتئینی که می‌توانند در سلول‌های سرطانی وجود داشته باشند واکنش نشان دهند. از 51 کودک و جوان با تومورهای پرخطر مغزی نخاع که رضایت دادند، از 48 نفر خون گرفته شد، برای 41 نفر محصول در نخستین دوز برنامه‌ریزی شده یا بالاتر ساخته شد و 33 نفر دست کم یک تزریق دریافت کردند. بیشتر مشکلات سلامتی ثبت شده خفیف یا متوسط بودند، اما سه بیمار تزریق شده رویداد شدید یا بدتر داشتند که دست کم احتمال داده شد مرتبط باشند؛ دو نفر رویداد جدی احتمالاً مرتبط شامل تورم مغزی یا تومور داشتند، از جمله یک مرگ که معیار محدودکننده دوز کارآزمایی را برآورده کرد. در گروه تومور تهاجمی ساقه مغز، هیچ اسکن با کاهش یا ناپدید شدن کافی برای رسیدن به آستانه از پیش تعریف شده پاسخ وجود نداشت. در گروه‌های خارج از ساقه مغز، سه بیمار جوان فاصله‌های بدون بیماری بیش از 8.31، 2.41 و 6.51 ماه از نخستین تزریق داشتند، از جمله یک پاسخ کامل طبق معیار تصویربرداری. پیگیری یک بیمار هنگام ترک مطالعه پایان یافت؛ دو فاصله دیگر در تاریخ قطع داده هنوز ادامه داشتند. کارآزمایی گروه کنترل نداشت، برای اثبات سود طراحی نشده بود و نمی‌تواند نشان دهد درمان آزمایشی سلول T باعث این پیامدها شده است.

بررسی بدون اغراق

مقاله چه چیزی نشان می‌دهد: برای 41 نفر از 48 بیماری که خونشان گرفته شد، محصول شخصی سازی شده سلول T علیه سه پروتئین مرتبط با تومور در نخستین دوز برنامه‌ریزی شده یا بالاتر ساخته شد؛ 33 نفر از 51 فرد رضایت داده دست کم یک تزریق دریافت کردند. یک مدل آماری دوزی را برای آزمون‌های بعدی انتخاب کرد. کارآزمایی مشکلات سلامتی رخ داده را ثبت کرد و سه فاصله بدون بیماری طولانی پس از تزریق را گزارش کرد.

چه چیزی امیدوارکننده اما اثبات نشده است: این که سلول‌های T آزمایشی در برخی بیماران، به ویژه کسانی که در آغاز تومور بسیار کمی در تصویر داشتند، به کنترل بیماری کمک کرده باشند و پس از آزمون کنترل شده به درمانی بالینی تبدیل شوند.

چه چیزی نشان نمی‌دهد: این که درمان سه کودک را درمان قطعی کرد؛ این که پاسخ کامل یا فاصله‌های طولانی را ایجاد کرد؛ این که سلول‌های تزریق شده P41 واقعاً نشان داده شدند اهداف موردنظر را می‌شناسند یا در بدن باقی می‌مانند؛ این که رویکرد در تومور تهاجمی ساقه مغز مؤثر است؛ یا این که درمان در دسترس یا به طور گسترده این است.

محدودیت‌های اصلی: این یک مطالعه اولیه ایمنی و دوز بود که همه از درمان آگاه بودند و هیچ کس به طور تصادفی به گروه مقایسه تخصیص نیافت؛ 33 بیمار با تشخیص‌های متفاوت تزریق شدند؛ نشانه‌های اولیه سود پرسش اصلی نبودند؛ بقا در گروه‌ها از نقاط آغاز متفاوت اندازه‌گیری شد؛ بازوی C فقط چهار بیمار تزریق شده داشت و از شیمی درمانی کاهش دهنده سلول‌های ایمنی پیش از تزریق استفاده کرد؛ برخی بیماران درمان‌های دیگر گرفتند؛ سه مورد استثنایی با ناحیه توموری‌ای شروع نکردند که در اسکن بتوان آن را با اطمینان اندازه گرفت — P41 هنوز بیماری قابل مشاهده‌ای داشت که پزشکان می‌توانستند دنبال کنند، در حالی که P35 و P36 برای طبقه‌بندی پاسخ به اندازه کافی قابل ارزیابی نبودند؛ شواهد آزمایشگاهی نتوانستند سلول‌های تزریق شده را مستقیماً به پیامدهای بعدی پیوند دهند؛ و یک رویداد مرگبار شدیدترین معیار سمیت کارآزمایی را برآورده کرد.

یک خواننده عمومی تا چه حد باید اطمینان داشته باشد؟ اطمینان بالا به یافته‌های محدود درباره ساخت و تحویل درمان و مشکلات

سلامتی ثبت شده در این گروه. اطمینان بالا که سه فاصله ثبت شده پس از تزریق رخ دادند. اطمینان پایین که درمان آزمایشی سلول T باعث آن پیامدها شده باشد، چون این کارآزمایی برای پاسخ به آن پرسش طراحی نشده بود.

منابع

Nature trial, 1 phase a tumors: system nervous central pediatric in cells T Multi-antigen-targeting al., et Gomez
(2026) 2493-2481 ,32 Medicine
<https://doi.org/10.1038/s41591-026-04449-9>
2-04593-026-s41591/1038.10 DOI ,(2026 July 22) Medicine Nature Correction, Author
<https://www.nature.com/articles/s41591-026-04593-2>
NCT03652545 ClinicalTrials.gov,
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03652545>