Tiga pasien muda hidup tanpa penyakit selama bertahun-tahun setelah menerima sel T eksperimental. Uji fase 1 tidak dapat menunjukkan apa yang menyebabkan hasil tersebut

ReMIND menginfuskan sel T yang ditumbuhkan di laboratorium dari darah masing-masing pasien kepada 33 anak dan dewasa muda dengan tumor otak berisiko tinggi. Sel diperbanyak agar bereaksi terhadap tiga protein yang dapat terdapat pada sel kanker. Tiga pasien memiliki interval bebas penyakit lebih dari 31.8, 41.2, dan 51.6 bulan sejak infus pertama, termasuk satu respons lengkap berdasarkan kriteria pemindaian. Pada kelompok tumor batang otak agresif, tidak ada pemindaian yang menunjukkan penyusutan atau hilangnya tumor yang cukup untuk memenuhi ambang respons yang telah ditentukan. Uji awal keamanan dan dosis yang sama mencatat satu kematian yang menurut aturannya cukup serius untuk diperhitungkan terhadap peningkatan dosis. Tanpa kelompok pembanding, studi tidak dapat menunjukkan apakah sel T menyebabkan tiga hasil tersebut.

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 menerbitkan Author Correction pada 22 Juli 2026 untuk memperjelas redaksi pengungkapan kepentingan yang bersaing. Artikel yang telah dikoreksi digunakan di sini; data klinis dan kesimpulan tidak berubah.

Author Correction →

Tiga pasien muda hidup tanpa penyakit selama bertahun-tahun setelah menerima sel T eksperimental. Uji fase 1 tidak dapat menunjukkan apa yang menyebabkan hasil tersebut

Lebih dari 31.8 bulan. Lebih dari 41.2 bulan. Lebih dari 51.6 bulan.

Itulah tiga interval bebas penyakit yang didokumentasikan sejak infus pertama pengobatan sel T eksperimental. Interval pertama berasal dari pasien berusia 14 tahun yang meduloblastomanya telah kambuh beberapa kali; pengamatan berakhir ketika pasien keluar dari studi. Interval kedua berasal dari pasien berusia 8 tahun dengan astroblastoma langka dan masih berlangsung pada batas waktu data makalah. Interval ketiga berasal dari pasien berusia 14 tahun yang glioblastomanya kambuh dan juga masih berlangsung.

Hitungan bulan dapat terdengar klinis dan jauh. Di sini, justru itulah satu-satunya cara yang jujur untuk tetap melihat fakta manusianya. Makalah tidak memberi tahu kita seperti apa rasanya menjalani tahun-tahun tersebut. Makalah memang memberi tahu bahwa tiga pasien muda dengan tumor otak berisiko tinggi hidup tanpa penyakit yang terdokumentasi selama periode yang diukur dalam tahun setelah menerima sel tersebut.

Makalah **tidak** memberi tahu kita bahwa sel-sel itu menyebabkan hasil tersebut.

Perbedaan itu adalah tulang punggung cerita ini. ReMIND adalah studi **terbuka** (*open-label*), artinya keluarga dan klinisi mengetahui pengobatan apa yang diberikan. Studi ini juga tidak diacak: tidak ada kelompok pembanding yang ditetapkan. Dan ini adalah fase 1, studi awal yang pertama-tama dirancang untuk menguji apakah sel T dengan banyak sasaran dapat dibuat, diberikan, dan dipelajari pada dosis yang dapat ditoleransi—bukan apakah sel itu memperbaiki kelangsungan hidup. Studi mencatat tiga riwayat klinis yang luar biasa. Studi juga mencatat bahwa pada kelompok tumor batang otak agresifnya tidak ada pemindaian yang menunjukkan penyusutan atau hilangnya tumor yang cukup untuk memenuhi ambang respons yang telah ditentukan sebelumnya, dua kejadian serius yang mungkin terkait pengobatan dan melibatkan pembengkakan tumor, serta satu kejadian fatal yang cukup serius untuk diperhitungkan melawan peningkatan dosis berdasarkan aturan uji.

Tahun-tahun itu nyata. Atribusinya tidak pasti. Kedua kebenaran itu layak berada dalam cerita utama.

Pengobatan yang dibuat dari darah masing-masing pasien

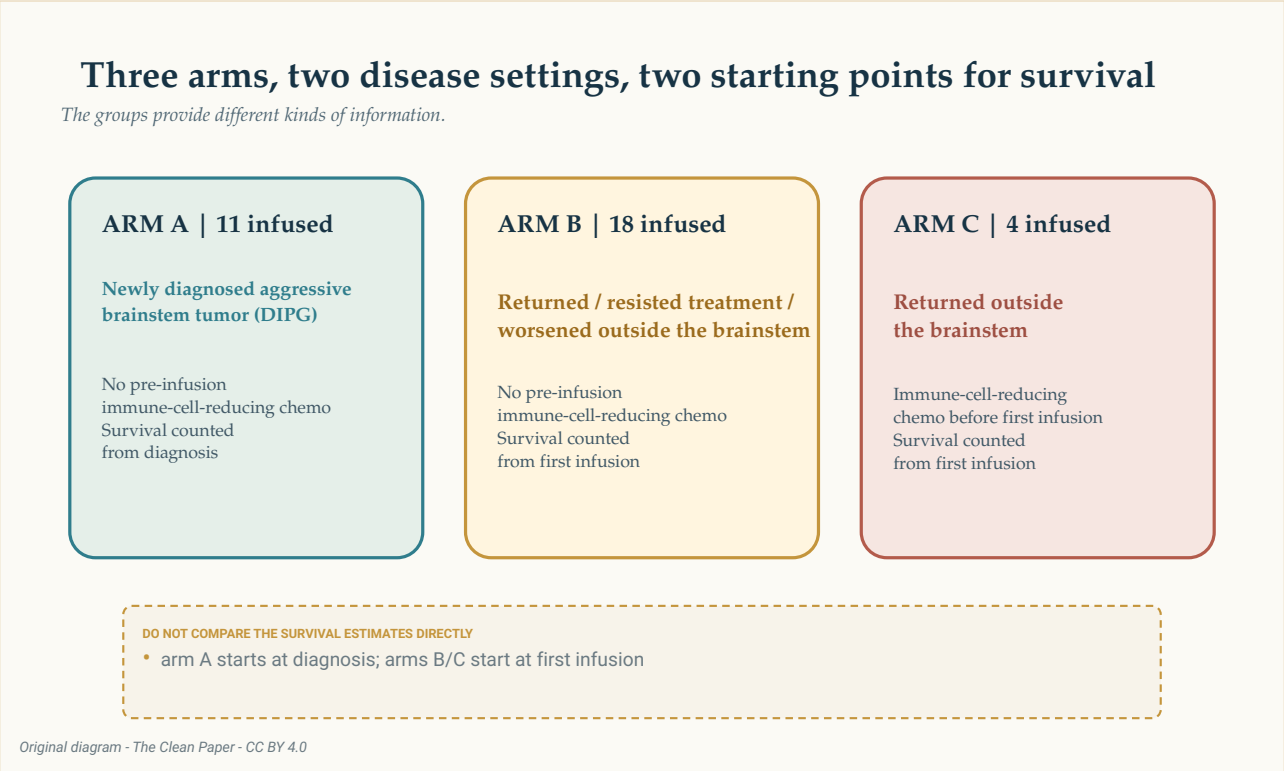
Pengobatan ini disebut **terapi TAA-T**, singkatan dari sel T spesifik antigen terkait tumor. Sel T adalah sel imun yang dapat mengenali fragmen molekuler tertentu. Peneliti mengambil darah dari setiap peserta, lalu menumbuhkan sel T milik orang itu sendiri di laboratorium sambil memaparkannya pada fragmen dari tiga protein terkait tumor: **WT1** (Wilms tumor 1), **PRAME** (preferentially expressed antigen in melanoma), dan **survivin**, protein yang terlibat dalam kelangsungan hidup dan pembelahan sel. Protein-protein ini dapat terdapat pada tumor otak anak dan dapat menjadi penanda bagi sel imun, tetapi tidak unik untuk kanker.

Sel-sel ini bukan **sel CAR-T**, yaitu sel T yang dimodifikasi secara genetik agar membawa reseptor rancangan laboratorium—sensor baru untuk sasaran yang dipilih. ReMIND menggunakan pendekatan berbeda: studi memilih dan memperbanyak sel T alami yang bereaksi terhadap tiga sasaran fragmen protein tersebut, tanpa merekayasa genetika selnya. Sel diuji, dibekukan, lalu kemudian diberikan melalui pembuluh darah. Dengan menargetkan tiga sasaran, bukan satu, peneliti berharap mengurangi kemungkinan tumor yang terdiri dari berbagai jenis sel dapat lolos karena hanya sebagian sel membawa salah satu sasaran tertentu.

> **Apa bedanya dengan CAR-T?**
>
> Pembuatan CAR-T memberi sel T reseptor baru buatan agar sel dapat mengenali penanda pilihan secara langsung. Pembuatan TAA-T tidak menambahkan reseptor. Proses ini menumbuhkan populasi campuran sel T yang tidak dimodifikasi, yang reseptor alaminya merespons fragmen protein terkait WT1, PRAME, atau survivin. Ini adalah cara berbeda untuk membuat terapi sel imun; bukti bahwa satu pendekatan bekerja pada kanker tertentu tidak dapat dipindahkan begitu saja ke pendekatan lainnya.

Itu adalah strategi yang masuk akal, bukan mekanisme klinis yang telah didemonstrasikan. Uji ini tidak menunjukkan bahwa sel yang diinfuskan memasuki tumor tertentu, bertahan di sana, atau membunuhnya. Pertanyaan utamanya lebih mendasar: dapatkah produk yang dapat digunakan dibuat, dapatkah produk itu diberikan, dosis mana yang sebaiknya dibawa ke tahap berikutnya, dan toksisitas apa yang muncul?

ReMIND merekrut tiga kelompok di Children's National Hospital. **Lengan A** mencakup **diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG)** yang baru didiagnosis, tumor agresif yang tumbuh menyusuri pons, bagian dari batang otak, dan sulit diangkat melalui operasi. **Lengan B** mencakup tumor otak dan sumsum tulang belakang di luar batang otak yang kambuh, resisten terhadap pengobatan, atau memburuk. Kedua kelompok ini tidak menerima limfodeplesi, yaitu rangkaian singkat kemoterapi yang untuk sementara menurunkan sebagian sel imun tubuh sebelum infus sel imun. **Lengan C** adalah perluasan empat pasien dengan tumor non-batang-otak yang kambuh dan menambahkan kemoterapi sebelum infus ini, menggunakan fludarabin dan siklofosfamid.



ReMIND menggunakan tiga lengan dengan penyakit yang berbeda dan penggunaan kemoterapi sebelum infus yang berbeda. Kelangsungan hidup lengan A diukur sejak diagnosis; kelangsungan hidup lengan B dan C diukur sejak infus TAA-T pertama, sehingga perkiraannya tidak dapat dibandingkan secara langsung.

The Clean Paper CC BY 4.0

Lima puluh satu memberi persetujuan; tiga puluh tiga mendapat infus

Jumlah pasien menyusut pada setiap langkah praktis.

Lima puluh satu pasien memberi persetujuan. Empat puluh delapan menjalani pengambilan darah. Dari 48 tersebut, 41 orang, atau 85.4%, berhasil dibuatkan produk TAA-T pada dosis pertama yang direncanakan dalam uji atau lebih tinggi. Tiga puluh tiga menerima setidaknya satu infus: 11 di lengan A, 18 di lengan B, dan 4 di lengan C.

Sebagian pasien menjadi tidak memenuhi syarat atau meninggal sebelum pengobatan. Tujuh pasien yang darahnya telah diambil tidak mencapai produk yang dapat digunakan pada tingkat dosis pertama yang direncanakan dalam uji: enam karena sel tidak berkembang biak cukup banyak di laboratorium dan satu karena produk gagal pada pemeriksaan mutu wajib. Sembilan pasien dengan hasil awal yang tidak memadai harus dialihkan ke dosis yang lebih rendah.

Prosesnya membaik selama studi. Setelah pengambilan darah yang lebih banyak dan perubahan cara sel ditumbuhkan, semua 14 pasien yang darahnya diambil setelah perubahan tersebut menghasilkan setidaknya satu dosis pengobatan pada dosis pertama yang direncanakan dalam uji atau lebih tinggi.

Itu adalah bukti nyata mengenai kemampuan membuat pengobatan. Itu bukan hasil tentang kondisi pasien.

Uji dimulai dengan 51 pasien yang memberi persetujuan dan menginfuskan 33. Delapan belas yang tidak mencapai infus juga merupakan bagian dari bukti: pengambilan darah, pembuatan pengobatan, tetap memenuhi aturan uji, dan memburuknya kesehatan semuanya memengaruhi siapa yang akhirnya menerima terapi.

The Clean Paper CC BY 4.0

Dengan menggunakan model statistik keamanan-dosis, studi memilih sasaran **80 juta sel per dosis untuk setiap meter persegi perkiraan luas permukaan tubuh (8×10^7 sel/m^2)**. Luas permukaan tubuh adalah perkiraan klinis ukuran tubuh keseluruhan yang dihitung dari tinggi dan berat badan; ini bukan berarti dokter mengukur sepotong kulit, otak, atau tumor. Uji onkologi dan pediatri menggunakannya untuk menskalakan dosis yang direncanakan bagi pasien dengan ukuran tubuh berbeda—misalnya, pasien dengan perkiraan luas permukaan tubuh 1.2 m^2 akan memiliki dosis sasaran 96 juta sel untuk satu infus. Model juga menyebut dosis 80 juta sel per m^2 sebagai perkiraan dosis maksimum yang dapat ditoleransi—dosis tertinggi yang diperkirakan tetap berada di bawah ambang toksisitas yang tidak dapat diterima dalam uji. Pemilihan kata ini penting: pasien yang benar-benar diobati tidak pernah mencapai batas toksisitas yang teramati. Ini adalah rekomendasi berbasis model untuk studi fase 2, bukan bukti bahwa dosis tersebut secara luas aman.

Sebagian besar efek samping yang tercatat ringan atau sedang. Satu kejadian fatal memenuhi aturan toksisitas pembatas dosis

Kejadian tidak diinginkan adalah masalah kesehatan apa pun yang dicatat selama studi; masalah itu tidak otomatis disebabkan oleh pengobatan. Derajat 1 dan 2 berarti ringan atau sedang, derajat 3 berat, derajat 4 mengancam jiwa, dan derajat 5 berarti kematian. Di seluruh ReMIND, 293 dari 332 kejadian tidak diinginkan yang dicatat, atau 88%, adalah derajat 1 atau 2. Kejadian umum mencakup sakit kepala, kelelahan atau kelesuan, mual, dan muntah. Tiga dari 33 pasien yang diinfus memiliki kejadian derajat 3 atau lebih tinggi yang muncul atau memburuk setelah pengobatan dan dinilai setidaknya mungkin terkait dengan terapi TAA-T. Dua pasien mengalami kejadian serius yang mungkin terkait, berupa edema—pembengkakan di dalam atau sekitar otak atau tumor.

Salah satunya adalah **P27**, pasien dengan DIPG. Sepuluh hari setelah infus, P27 mengalami hidrosefalus, penumpukan cairan berbahaya di dalam otak, bersama pembengkakan tumor dan gangguan pernapasan. Kondisi pasien tidak membaik setelah dokter memasang saluran drainase yang disebut shunt dan meningkatkan terapi steroid untuk mengurangi pembengkakan. Kejadian fatal itu diklasifikasikan sebagai **toksisitas pembatas dosis derajat 5**: menurut protokol, kejadian tersebut cukup serius untuk diperhitungkan terhadap peningkatan dosis lebih lanjut.

Catatan keamanan uji itu sendiri mempertahankan dua penilaian atribusi sekaligus: kejadian dinilai mungkin terkait dengan terapi TAA-T dan kemungkinan besar terkait dengan penyakit yang mendasari. Pencitraan konsisten dengan progresi tumor. Studi tidak dapat memilih satu penyebab tunggal, dan artikel tentang studi ini juga tidak seharusnya melakukannya.

Kematian itu memicu penghentian sementara perekrutan. Protokol diubah untuk mensyaratkan periode stabilitas neurologis yang lebih panjang dan interval yang lebih pendek antara radiasi dan infus pertama. Lima pasien lengan A lainnya kemudian diobati pada dosis yang sama atau lebih tinggi dari rencana tanpa kejadian lain yang memenuhi aturan pembatas dosis.

Kejadian serius kedua terjadi pada **P42**, yang memiliki diffuse midline glioma yang memburuk di talamus, bagian otak yang terletak dalam. Enam belas hari setelah infus, pencitraan resonansi magnetik (MRI) menunjukkan pembengkakan otak disertai sakit kepala dan gejala neurologis lain. Gejala kembali ke tingkat sebelumnya setelah bevacizumab, obat yang dapat mengurangi pembengkakan terkait tumor. Kejadian ini tidak memenuhi aturan pembatas dosis.

Keempat pasien di lengan C mengalami sitopenia derajat 3 sementara—jumlah sel darah yang rendah—yang diharapkan akibat kemoterapi sebelum infus; kejadian tersebut dikecualikan dari analisis keamanan TAA-T gabungan. Satu peserta dalam keseluruhan studi, jika dinilai secara retrospektif, memenuhi kriteria sindrom pelepasan sitokin ringan, reaksi inflamasi seluruh tubuh yang dapat terjadi ketika sel imun diaktifkan.

Kesimpulan yang terkalibrasi adalah bahwa pengobatan TAA-T secara umum dapat ditoleransi dalam kohort fase 1 yang kecil ini. Kata **aman** tanpa pembatas akan menghapus kenyataan tentang ukuran studi, dua kejadian pembengkakan serius, dan toksisitas pembatas dosis yang fatal.

Apa yang terjadi di seluruh kohort

Dua populasi klinis perlu tetap dipisahkan.

Di lengan A, kelompok DIPG, median kelangsungan hidup bebas progresi—waktu sampai tumor memburuk atau pasien meninggal—adalah **10.5 bulan sejak diagnosis**. Median kelangsungan hidup keseluruhan—waktu pasien tetap hidup—adalah **13.7 bulan sejak diagnosis**. Sepuluh pasien memiliki pemindaian yang dapat dinilai menggunakan aturan respons yang telah ditentukan dalam protokol: enam mengalami penyakit stabil, yaitu tidak cukup menyusut untuk dihitung sebagai respons dan tidak cukup tumbuh untuk dihitung sebagai progresi, dan empat mengalami penyakit progresif. **Tidak ada pemindaian yang menunjukkan penyusutan atau hilangnya tumor yang cukup untuk memenuhi ambang respons objektif yang telah ditentukan sebelumnya dalam uji.**

Lengan B dan C menggabungkan beberapa tumor non-batang-otak yang kambuh, resisten terhadap pengobatan, atau memburuk karena lengan C terlalu kecil untuk perbandingan yang bermakna jika dianalisis sendiri. Di sini, kelangsungan hidup dihitung sejak **infus pertama**, bukan sejak diagnosis. Median waktu sebelum tumor memburuk atau pasien meninggal adalah **5.0 bulan**, dan median waktu tetap hidup adalah **12.7 bulan**, keduanya diukur sejak infus. Perkiraan ini tidak dapat dibandingkan langsung dengan angka lengan A yang dihitung sejak diagnosis.

Di antara sepuluh pasien di lengan B dan C dengan penyakit terukur—setidaknya satu area tumor yang ukurannya dapat dinilai secara andal pada pemindaian—lima mengalami penyakit stabil dan lima mengalami penyakit progresif. Salah satu dari lima pasien yang diklasifikasikan sebagai penyakit stabil, P37, mengalami pengurangan lesi lebih dari 90% tetapi kondisi pasien memburuk sebelum pemindaian kedua dapat mengonfirmasinya. Respons parsial mensyaratkan penyusutan yang cukup untuk melewati ambang yang telah ditentukan dalam protokol serta pemindaian kemudian untuk mengonfirmasinya, sehingga protokol tidak mengklasifikasikan hasil P37 sebagai respons parsial.

Lima pasien lainnya memiliki penyakit yang tidak terukur tetapi masih dapat dievaluasi: dokter dapat menilai perubahan pada pemindaian, tetapi tidak ada area tumor yang memenuhi syarat untuk pengukuran ukuran yang andal. Respons terbaik mereka adalah satu respons lengkap, tiga penyakit stabil, dan satu penyakit progresif. Respons lengkap itu terjadi pada P41. Menurut aturan pemindaian protokol, “respons lengkap” berarti penyakit non-target yang terlihat menghilang; istilah itu tidak berarti bukti kesembuhan. Ini bukan persentase pengurangan yang andal pada lesi target terukur dan tidak termasuk dalam hitungan sepuluh pasien dengan penyakit terukur.

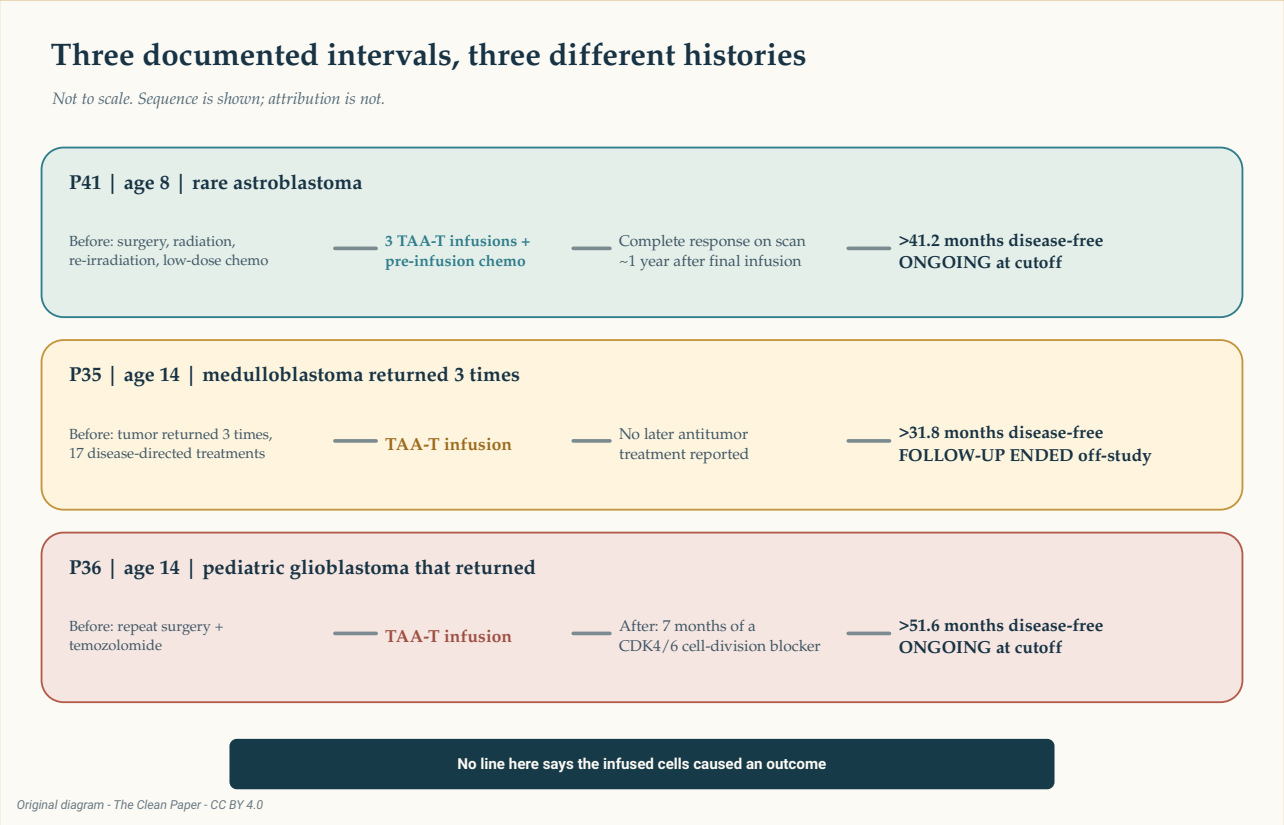
Bagaimana radiolog mengklasifikasikan respons?

Sebelum pengobatan, radiolog mengidentifikasi lesi “target” yang cukup besar dan jelas untuk diukur berulang kali. Penyakit lain yang terlihat dapat diikuti sebagai penyakit “non-target” tanpa memberinya persentase perubahan yang dapat diandalkan. Respons parsial memerlukan penyusutan yang cukup pada lesi target terukur dan biasanya pemindaian kemudian untuk mengonfirmasinya. Respons lengkap memerlukan hilangnya penyakit menurut kriteria pemindaian yang berlaku. Label-label ini menggambarkan gambar pada waktu tertentu; label

> itu sendiri tidak membuktikan kesembuhan atau mengidentifikasi pengobatan mana yang menyebabkan perubahan.

Tiga kehidupan, tiga cerita bukti yang berbeda

Tiga interval panjang paling mudah disalahpahami ketika dipadatkan menjadi satu kalimat. Riwayat pengobatan dan keterbatasan pengukurannya tidak sama.



P41, P35, dan P36 masing-masing memiliki interval bebas penyakit panjang yang terdokumentasi setelah infus pertama, tetapi terapi sebelumnya, terapi berikutnya, keterukuran penyakit pada awal, dan status tindak lanjut mereka berbeda. Garis waktu menunjukkan urutan, bukan sebab-akibat.

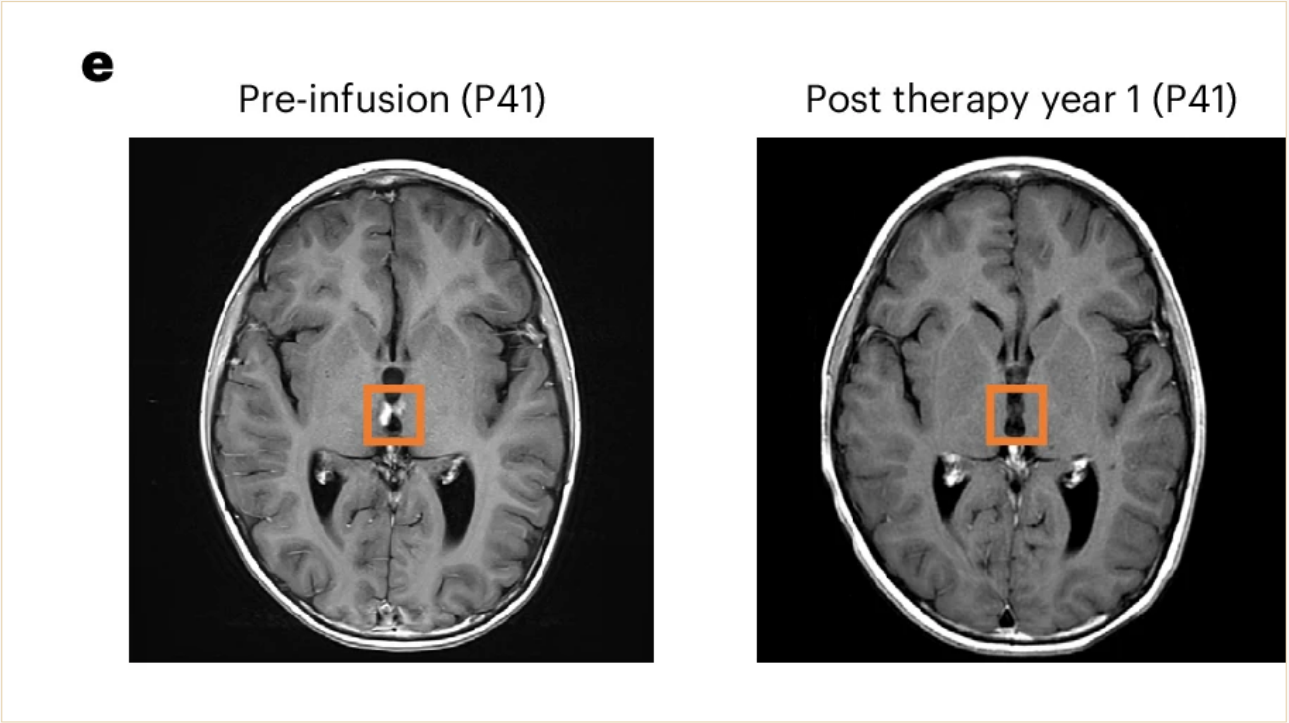
The Clean Paper CC BY 4.0

P41: respons lengkap dengan kondisi awal yang sulit dinilai

P41 masuk uji pada usia 8 tahun dengan **astroblastoma yang kambuh dan membawa penataan ulang gen EWSR1-BEND2**, ciri tumor langka di mana dua gen bergabung. Tumor melibatkan ventrikel ketiga, salah satu ruang berisi cairan di bagian dalam otak. Anak tersebut telah menjalani operasi pengangkatan dan radiasi terfokus, kemudian rangkaian radiasi kedua sekitar tujuh bulan sebelum TAA-T serta kemoterapi dosis rendah yang selesai sekitar dua bulan sebelum infus. P41

masuk lengan C, menerima kemoterapi penurun sel imun sebelum infus, lalu tiga infus TAA-T.

Setelah para spesialis membaca ulang pemindaian otak, penyakit pada kondisi awal diklasifikasikan sebagai **tidak terukur tetapi dapat dievaluasi**: cukup terlihat untuk dinilai, tetapi tidak cocok untuk pengukuran ukuran yang andal. Sekitar satu tahun setelah infus terakhir, hilangnya lesi non-target mendukung klasifikasi respons lengkap pada pencitraan oleh para penulis. Data sumber menunjukkan interval bebas penyakit lebih dari **41.2 bulan sejak infus pertama**, masih berlangsung pada batas data 1 Januari 2026.



Citra MRI berbobot T1 pascakontras ini menunjukkan otak P41 sebelum infus dan satu tahun setelah infus terakhir. Kotak oranye, yang ditambahkan oleh penulis studi, menandai wilayah tempat lesi yang menyerap kontras terlihat sebelum infus dan tidak lagi terlihat pada tahun pertama; para penulis mengklasifikasikannya sebagai respons lengkap. Hilangnya lesi adalah pengamatan nyata dan memberi harapan, tetapi satu kasus ini tidak dapat memberi tahu apa penyebabnya: penyakit P41 pada awal dapat dievaluasi tetapi tidak dapat diukur secara andal, anak tersebut telah menerima radiasi ulang dan kemoterapi sebelum TAA-T, responsnya tertunda, dan uji tidak memiliki kelompok kontrol.

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

Ini adalah pengamatan paling mencolok dalam uji dan sekaligus cerita kausal yang paling rapuh. Riwayat alami tumor belum sepenuhnya dipahami. Jumlah tumor yang masih hidup pada awal sulit dipastikan. Radiasi ulang dan kemoterapi diberikan sebelum sel. Responsnya tertunda, dan tidak ada kelompok kontrol.

Bukti imun tidak menutup celah tersebut. Studi menggunakan **uji ELISpot**, tes laboratorium yang mendeteksi sinyal yang dilepaskan oleh sel T individual ketika bereaksi terhadap sasaran yang dipilih. Sel yang dibuat untuk P41 dinyatakan negatif berdasarkan aturan analisis awal studi. Hasil positif hanya muncul dalam analisis ulang yang kurang ketat dan kemudian dihapus karena kekhawatiran positif palsu; pelat uji retak, kebocoran mungkin terjadi, dan tidak ada produk tersisa untuk pengu-

jian ulang. Peneliti juga tidak dapat melacak sel yang diinfus melalui sidik jari reseptor sel T uniknya, yang disebut **klonotipe**. Tidak ada produk tersisa untuk menetapkan sidik jari mana yang berasal dari infus, dan sampel campuran sel imun dari darah pada waktu kemudian hanya digunakan dalam analisis luas, bukan pencocokan langsung produk-ke-darah. Karena itu, sampel yang tersedia tidak dapat secara langsung menetapkan persistensi jangka panjang atau ekspansi sel dari produk infus.

> **Apa yang dapat ditunjukkan tes imun ini?**
>
> ELISpot menanyakan apakah sel T melepaskan sinyal ketika dipaparkan pada sasaran tertentu di laboratorium. Pelacakan sidik jari reseptor menanyakan apakah keluarga sel T yang sama yang ditemukan dalam produk infus kemudian dapat ditemukan dan diukur di darah atau jaringan. Hasil yang meyakinkan dapat mendukung rantai bukti dari pengenalan sasaran hingga persistensi, tetapi masih tidak membuktikan bahwa sel menyebabkan respons klinis. Di sini, masalah teknis dan tidak adanya sampel berpasangan meninggalkan bahkan rantai pendukung itu dalam keadaan tidak lengkap.

Karena itu, studi tidak menunjukkan bahwa sel P41 yang diinfus mengenali sasaran yang dimaksud, tetap berada di dalam tubuh, atau menyebabkan respons lengkap.

P35: lebih dari 31.8 bulan, lalu tindak lanjut berakhir

P35 masuk pada usia 14 tahun dengan meduloblastoma derajat 4, kanker otak derajat tinggi, yang pertama kali didiagnosis pada usia 7 tahun. Saat pendaftaran, penyakit telah kambuh tiga kali dan pasien telah menerima **17 pengobatan yang ditujukan pada penyakit**.

Setelah TAA-T, makalah melaporkan stabilitas berkepanjangan pada pemindaian tanpa pengobatan antitumor tambahan. Data sumber mendokumentasikan interval bebas penyakit lebih dari **31.8 bulan sejak infus pertama**. Pada titik itu P35 keluar dari studi. Dalam statistik penelitian, pengamatan tersebut **tersensor**: tindak lanjut berhenti di sana, tanpa membuat asumsi tentang apa yang terjadi setelahnya. Interval itu tidak boleh diperpanjang hingga batas data akhir makalah.

Pada kondisi awal, penyakit tidak dapat diukur secara andal atau dinilai cukup baik pada pemindaian untuk mengklasifikasikan respons. Riwayat pengobatan yang luas dan tidak adanya pembanding acak membuat interval tersebut tidak mungkin dikaitkan dengan satu intervensi tertentu.

P36: operasi dan kemoterapi sebelumnya, terapi terarah sesudahnya

P36 masuk pada usia 14 tahun dengan glioblastoma pediatrik yang kambuh setelah progresi saat menerima kemoterapi standar plus radiasi dan **inhibitor PARP** investigasional, obat yang dimaksudkan untuk menghambat salah satu jalur yang digunakan sel tumor untuk memperbaiki DNA yang rusak. Tumor mengalami progresi sekitar tiga bulan sebelum infus pertama; operasi ulang dan kemoterapi temozolomide dilakukan sebelum TAA-T.

Tidak ada terapi yang ditujukan pada penyakit selama pengobatan TAA-T aktif, tetapi setelah infus

terakhir P36 menerima **inhibitor CDK4/6** selama tujuh bulan, obat terarah yang dirancang untuk memperlambat pembelahan sel. Data sumber mendokumentasikan interval bebas penyakit lebih dari **51.6 bulan sejak infus pertama**, masih berlangsung pada batas data studi.

Interval itu adalah yang terpanjang dari ketiganya. Namun interval tersebut juga berada di dalam urutan yang mencakup operasi, kemoterapi, TAA-T, dan terapi terarah kemudian. Uji ini tidak dapat memisahkan pengaruh masing-masing.

Mengapa “setelah” tidak dapat berubah menjadi “karena”

Kisah-kisah ini penting justru karena batasnya ditempatkan berdampingan dengan hasilnya.

ReMIND tidak diacak, tidak memiliki kelompok kontrol bersamaan, dan tidak cukup besar maupun dirancang untuk menguji apakah pengobatan bekerja. Lengan B dan C menggabungkan diagnosis, jumlah penyakit, pengobatan sebelumnya, dan perjalanan penyakit yang diharapkan yang berbeda; penggabungan itu adalah pilihan deskriptif yang dibuat setelah peneliti melihat data. Lengan C menambahkan kemoterapi penurun sel imun sebelum infus, sedangkan lengan B tidak. Sebagian pasien menjalani terapi tambahan setelah TAA-T. Orang-orang yang tetap tanpa progresi memiliki sangat sedikit tumor yang terlihat pada awal, yang dengan sendirinya mungkin memengaruhi hasil.

ClinicalTrials.gov dan makalah menghitung partisipasi secara berbeda. Registri saat ini mencantumkan 33 orang sebagai terdaftar dan memusatkan ukuran keamanan utamanya pada 42 hari pertama. Makalah dan protokol dimulai dari 51 orang yang memberi persetujuan, melaporkan 33 yang diinfus, dan menggambarkan pertanyaan utama sebagai keamanan, apakah pengobatan dapat dibuat dan diberikan, serta dosis mana yang sebaiknya dilanjutkan. Artikel ini menggunakan definisi dari makalah dan protokol, bukan mencampurkan dua sistem penghitungan tersebut.

Tidak satu pun catatan kehati-hatian itu membuat tiga interval tersebut tidak penting. Catatan itu menentukan jenis kepentingan apa yang dapat ditopang oleh bukti.

Hasilnya adalah **sinyal awal**: alasan untuk menguji strategi ini dalam studi yang dirancang untuk memperkirakan manfaat, dengan pengukuran biologis yang lebih jelas dan kelompok pembanding yang mampu memisahkan efek pengobatan dari seleksi pasien, waktu, dan perawatan lain. Ini bukan bukti bahwa tiga anak disembuhkan oleh sel T. Ini bukan bukti bahwa sel menyeberangi sawar darah-otak—batas pelindung antara darah yang beredar dan jaringan otak—lalu membunuh tumor. Ini bukan pengobatan yang saat ini dapat diminta keluarga di luar penelitian.

Apa langkah berikutnya

Pertanyaan praktis ReMIND—dapatkah pengobatan dibuat dan diberikan?—memerlukan dua angka. Produk TAA-T pada dosis pertama yang direncanakan dalam uji atau lebih tinggi berhasil dibuat untuk 41 dari 48 pasien yang darahnya diambil, sementara 33 dari 51 pasien yang memberi persetujuan menerima setidaknya satu infus. Proses pembuatan pengobatan juga membaik selama uji.

Riwayat klinis tersebut membenarkan penelitian lanjutan, tetapi studi berikutnya harus mengajukan pertanyaan yang berbeda.

Peneliti perlu menetapkan apakah sel secara andal mengenali sasaran yang dimaksud, ke mana sel bergerak, berapa lama sel bertahan, dan apakah hasil pasien membaik dibanding perawatan lain. Studi yang lebih besar juga diperlukan untuk mengkarakterisasi bahaya yang jarang terjadi. Uji masa depan yang dirancang untuk menguji manfaat harus mempertahankan perbedaan yang tidak dapat diselesaikan studi fase 1 ini: jenis tumor, jumlah penyakit, kemoterapi sebelum infus, pengobatan sebelumnya, dan pengobatan yang diberikan sesudahnya.

Bagi keluarga yang menghadapi tumor otak anak, ketidakpastian tidak sama dengan kekosongan. Tiga interval panjang layak mendapat perhatian tanpa diubah menjadi janji. Bentuk harapan yang paling menghormati adalah yang mengatakan kebenaran tentang seberapa banyak yang masih belum diketahui.

Catatan editorial: apa yang tidak dapat dibawa oleh angka

Wajar jika kita berharap cerita ini berakhir dengan setiap anak sembuh. Kenyataannya tidak demikian. ReMIND dilakukan pada penyakit di mana keluarga dapat menghadapi pilihan yang mengerikan dan klinisi harus bertindak tanpa mengetahui apakah pengobatan eksperimental akan membantu, tidak memberi efek, atau justru membahayakan.

Studi mencatat interval bebas penyakit yang panjang. Studi juga mencatat kejadian tidak diinginkan yang berat dan kematian P27. Peneliti menilai kejadian fatal itu mungkin terkait dengan TAA-T dan kemungkinan besar terkait dengan penyakit yang mendasari; pencitraan konsisten dengan progresi. Ketidakpastian itu tidak dapat diselesaikan setelah kejadian, dan tidak boleh diubah menjadi tuduhan.

Kode P27 melindungi privasi seorang anak. Kode itu tidak seharusnya membuat anak tersebut menjadi abstrak. Di balik setiap nomor pasien ada seorang anak atau remaja, keluarga yang mengambil keputusan di bawah tekanan, dan tim klinis yang bertanggung jawab atas perawatan dalam keadaan di mana tidak ada pilihan yang datang dengan kepastian. Partisipasi tidak mewajibkan siapa pun di antara mereka untuk menghasilkan akhir yang penuh harapan atau “heroik”, dan kematian tidak menjadi harga yang dapat diterima hanya karena penelitian kemudian mungkin belajar darinya.

Kemajuan medis tidak hanya dibuat oleh pengobatan yang menyembuhkan. Studi fase 1 juga dapat menetapkan apa yang dapat dibuat dan diberikan, mengidentifikasi dosis untuk pengujian lebih lanjut, menunjukkan bahaya apa yang memerlukan perhatian, dan menunjukkan bagaimana protokol harus berubah. Pengetahuan itu tidak menebus penderitaan. Pengetahuan itu menciptakan kewajiban untuk melaporkannya dengan jujur, menggunakannya agar studi berikutnya lebih aman, dan mengingat orang-orang yang membuat pengetahuan itu mungkin diperoleh.

Singkatnya

ReMIND adalah uji fase 1 awal terhadap sel T yang ditumbuhkan dari darah masing-masing peserta dan diperbanyak di laboratorium agar bereaksi terhadap tiga protein yang dapat terdapat pada sel kanker. Dari 51 anak dan dewasa muda dengan tumor otak atau sumsum tulang belakang berisiko tinggi yang memberi persetujuan, 48 menjalani pengambilan darah, 41 berhasil dibuatkan produk pada dosis pertama yang direncanakan atau lebih tinggi, dan 33 menerima setidaknya satu infus. Sebagian besar masalah kesehatan yang tercatat ringan atau sedang, tetapi tiga pasien yang diinfus mengalami kejadian berat atau lebih buruk yang dinilai setidaknya mungkin terkait; dua mengalami kejadian serius pembengkakan otak atau tumor yang mungkin terkait, termasuk satu kematian yang memenuhi aturan pembatas dosis uji. Pada kelompok tumor batang otak agresif, tidak ada pemindaian yang menunjukkan penyusutan atau hilangnya tumor yang cukup untuk memenuhi ambang respons yang telah ditentukan. Pada kelompok non-batang-otak, tiga pasien muda memiliki interval bebas penyakit lebih dari 31.8, 41.2, dan 51.6 bulan sejak infus pertama, termasuk satu respons lengkap berdasarkan kriteria pemindaian. Tindak lanjut berakhir ketika satu pasien meninggalkan studi; dua interval lainnya masih berlangsung pada batas data. Uji ini tidak memiliki kelompok kontrol, tidak dirancang untuk menetapkan manfaat, dan tidak dapat menunjukkan bahwa terapi sel T eksperimental menyebabkan hasil-hasil tersebut.

Penilaian tanpa berlebihan

Apa yang ditunjukkan makalah: Produk sel T yang dipersonalisasi dan diarahkan pada tiga protein terkait tumor berhasil dibuat pada dosis pertama yang direncanakan dalam uji atau lebih tinggi untuk 41 dari 48 pasien yang darahnya diambil; 33 dari 51 pasien yang memberi persetujuan menerima setidaknya satu infus. Sebuah model statistik memilih dosis untuk pengujian berikutnya. Uji mendokumentasikan masalah kesehatan yang terjadi dan mencatat tiga interval bebas penyakit panjang setelah infus.

Apa yang menjanjikan tetapi belum terbukti: Bahwa sel T eksperimental ikut berkontribusi pada pengendalian penyakit pada sebagian pasien, terutama mereka yang sejak awal hanya memiliki sedikit tumor yang terlihat, dan dapat menjadi berguna secara klinis setelah pengujian terkontrol.

Apa yang tidak ditunjukkan: Bahwa pengobatan menyembuhkan tiga anak; bahwa pengobatan menyebabkan respons lengkap atau interval panjang; bahwa sel yang diinfuskan pada P41 terbukti mengenali sasaran yang dimaksud atau tetap berada di dalam tubuh; bahwa pendekatan bekerja pada tumor batang otak agresif ini; atau bahwa pengobatan tersedia atau aman secara luas.

Keterbatasan utama: Ini adalah studi awal keamanan dan dosis di mana semua orang mengetahui pengobatan yang diberikan dan tidak ada yang secara acak ditugaskan ke kelompok pembanding; 33 pasien dengan diagnosis berbeda menerima infus; tanda awal manfaat bukan pertanyaan utama; kelangsungan hidup diukur dari titik awal yang berbeda antar kelompok; lengan C hanya berisi empat pasien yang diinfus dan menggunakan kemoterapi penurun sel imun sebelum infus; sebagian pasien menerima terapi lain; tiga kasus luar biasa itu tidak memulai studi dengan area tumor yang

dapat diukur secara andal pada pemindaian—P41 masih memiliki penyakit yang terlihat dan dapat diikuti dokter, sedangkan P35 dan P36 tidak dapat dievaluasi cukup baik untuk mengklasifikasikan respons; bukti laboratorium tidak dapat secara langsung menghubungkan sel yang diinfus dengan hasil kemudian; dan satu kejadian fatal memenuhi aturan toksisitas paling berat dalam uji.

Seberapa besar keyakinan yang sebaiknya dimiliki pembaca umum? Keyakinan tinggi pada temuan sempit tentang pembuatan dan pemberian pengobatan serta masalah kesehatan yang dicatat pada kelompok ini. Keyakinan tinggi bahwa tiga interval yang terdokumentasi terjadi setelah infus. Keyakinan rendah bahwa terapi sel T eksperimental menyebabkan hasil tersebut, karena uji ini tidak dirancang untuk menjawab pertanyaan itu.

Sumber

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