



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

Tiga pesakit muda hidup tanpa penyakit selama bertahun-tahun selepas menerima sel T eksperimen. Percubaan fasa I tidak dapat menunjukkan apa yang menyebabkan hasil itu

ReMIND memberikan infusi sel T yang dikembangkan di makmal daripada darah setiap pesakit kepada 33 kanak-kanak dan dewasa muda dengan tumor otak mengandungi tinggi. Sel itu diperbanyakkan untuk bertindak balas terhadap tiga protein yang boleh terdapat pada sel kanser. Tiga pesakit mempunyai tempoh bebas penyakit melebihi 31.8, 41.2 dan 51.6 bulan sejak infusi pertama, termasuk satu respons lengkap menurut kriteria imbasan. Dalam kumpulan tumor batang otak yang agresif, tiada imbasan menunjukkan pengecilan atau kehilangan tumor yang mencukupi untuk memenuhi ambang respons yang telah ditetapkan. Percubaan awal keselamatan dan dos itu juga merekodkan satu kematian yang, mengikut peraturannya, memenuhi takrif ketoksikan pengehad dos. Tanpa kumpulan pembedahan, kajian ini tidak dapat menentukan sama ada sel T menyebabkan tiga hasil jangka panjang 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 Julai 2026 untuk memperjelas redaksi pengungkapan kepentingan yang bersaing. Artikel yang telah dikoreksi digunakan di sini; data klinikal dan kesimpulan tidak berubah.

Author Correction →

Tiga pesakit muda hidup tanpa penyakit selama bertahun-tahun selepas menerima sel T eksperimen. Percubaan fasa 1 tidak dapat menunjukkan apa yang menyebabkan hasil tersebut

Lebih daripada 31.8 bulan. Lebih daripada 41.2 bulan. Lebih daripada 51.6 bulan.

Itulah tiga selang bebas penyakit yang didokumentasikan sejak infusi pertama rawatan sel T eksperimen. Selang pertama berasal daripada pesakit berusia 14 tahun yang meduloblastomanya telah kambuh beberapa kali; pemerhatian berakhir ketika pesakit keluar dari kajian. Selang kedua berasal daripada pesakit berusia 8 tahun dengan astroblastoma jarang dan masih berlangsung pada had masa data kajian. Selang ketiga berasal daripada pesakit berusia 14 tahun yang glioblastomanya kambuh dan juga masih berlangsung.

Kiraan dalam bulan boleh kedengaran dingin dan klinikal. Namun di sini, angka itulah cara paling jujur untuk kekal berpijak pada fakta manusia yang sebenar. Makalah tidak dapat memberitahu kita bagaimana rasanya melalui tahun-tahun tersebut. Makalah sememangnya memberitahu bahawa tiga pesakit muda dengan tumor otak berisiko tinggi hidup tanpa penyakit yang didokumenkan selama tempoh yang diukur dalam tahun selepas menerima sel tersebut.

Makalah **tidak** memberitahu kita bahawa sel-sel itu menyebabkan hasil tersebut.

Perbezaan itu ialah teras cerita ini. ReMIND ialah kajian label terbuka, jadi keluarga dan klinician mengetahui rawatan yang diberikan. Peserta juga tidak diperuntukkan secara rawak, dan tiada kumpulan pembandingan yang ditetapkan. Dan ini adalah fasa 1, kajian awal yang terutama dirancang untuk menguji adakah sel T dengan banyak sasaran dapat dibuat, diberikan, dan dikaji pada dos yang dapat diterima—bukan adakah sel itu memperbaiki kelangsungan hidup. Kajian merekodkan tiga sejarah klinikal yang luar biasa. Kajian juga merekodkan bahawa pada kumpulan tumor batang otak agresifnya tiada imbasan yang menunjukkan pengecutan atau kehilangan tumor yang cukup untuk memenuhi ambang respons yang telah ditentukan sebelum ini, dua kejadian serius yang mungkin berkaitan rawatan dan melibatkan bengkak tumor, serta satu kejadian maut yang cukup serius untuk dikira sebagai ketoksikan yang mengehadkan peningkatan dos mengikut peraturan ujian.

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

Rawatan yang dibuat daripada darah masing-masing pesakit

Rawatan ini disebut **terapi TAA-T**, singkatan daripada sel T khusus antigen berkaitan tumor. Sel T adalah sel imun yang dapat mengenali fragmen molekul tertentu. Penyelidik mengambil darah dari setiap peserta, lalu menumbuhkan sel T milik orang itu sendiri di makmal sambil memaparkannya pada fragmen dari tiga protein berkaitan 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 kanser.

Sel-sel ini bukan **sel CAR-T**, iaitu sel T yang diubah suai secara genetik untuk membawa reseptor yang direka di makmal—sensor baharu bagi sasaran yang dipilih. ReMIND menggunakan pendekatan berbeza: kajian memilih dan memperbanyak sel T semula jadi yang bertindak balas terhadap tiga sasaran fragmen protein tersebut, tanpa mengubah suai sel secara genetik. Sel diuji, dibekukan, lalu kemudian diberikan melalui salur darah. Dengan menyasarkan tiga sasaran, bukan satu, penyelidik berharap mengurangkan kemungkinan tumor yang terdiri daripada pelbagai jenis sel boleh terlepas kerana hanya sebahagian 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 diubah suai, yang reseptor alaminya bertindak balas fragmen protein berkaitan WT1, PRAME, atau survivin. Ini adalah cara berbeza untuk membuat terapi sel imun; bukti bahawa satu pendekatan berfungsi pada kanser tertentu tidak dapat dipindahkan begitu sahaja ke pendekatan lain.

Itu adalah strategi yang munasabah, bukan mekanisme klinikal yang telah ditunjukkan. Ujian ini tidak menunjukkan bahawa sel yang diinfuskan memasuki tumor tertentu, bertahan di sana, atau membunuhnya. Persoalan utamanya lebih mendasar: bolehkah produk yang dapat digunakan dibuat, bolehkah produk itu diberikan, dos mana yang sebaiknya dibawa ke tahap seterusnya, dan ketoksikan apa yang muncul?

ReMIND merekrut tiga kumpulan di Children's National Hospital. **Kumpulan A** merangkumi **diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG)** yang baru didiagnosis, tumor agresif yang tumbuh menyusuri pons, bahagian dari batang otak, dan sukar diangkat melalui operasi. **Kumpulan B** merangkumi tumor otak dan saraf tunjang di luar batang otak yang kambuh, resisten terhadap rawatan, atau bertambah buruk. Kedua kumpulan ini tidak menerima limfodepleksi, iaitu rangkaian singkat kemoterapi yang untuk sementara menurunkan sebahagian sel imun badan sebelum infusi sel imun. **Kumpulan C** adalah perluasan empat pesakit dengan tumor bukan batang otak yang kambuh dan menambahkan kemoterapi sebelum infusi ini, menggunakan fludarabin dan siklofosfamid.

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 menggunakan tiga kumpulan yang berbeza dari segi penyakit dan penggunaan kemoterapi sebelum infusi. Kelangsungan hidup kumpulan A diukur sejak diagnosis; kelangsungan hidup kumpulan B dan C diukur sejak infusi TAA-T pertama, jadi anggaran tersebut tidak boleh dibandingkan secara langsung.

The Clean Paper CC BY 4.0

Lima puluh satu memberi persetujuan; tiga puluh tiga mendapat infusi

Jumlah pesakit menyusut pada setiap langkah praktikal.

Lima puluh satu pesakit memberi persetujuan. Empat puluh lapan menjalani pengambilan darah. Daripada 48 orang itu, empat puluh satu orang, atau 85.4%, berjaya menghasilkan produk TAA-T pada dos pertama yang dirancang dalam ujian atau lebih tinggi. Tiga puluh tiga menerima sekurang-kurangnya satu infusi: 11 di kumpulan A, 18 di kumpulan B, dan 4 di kumpulan C.

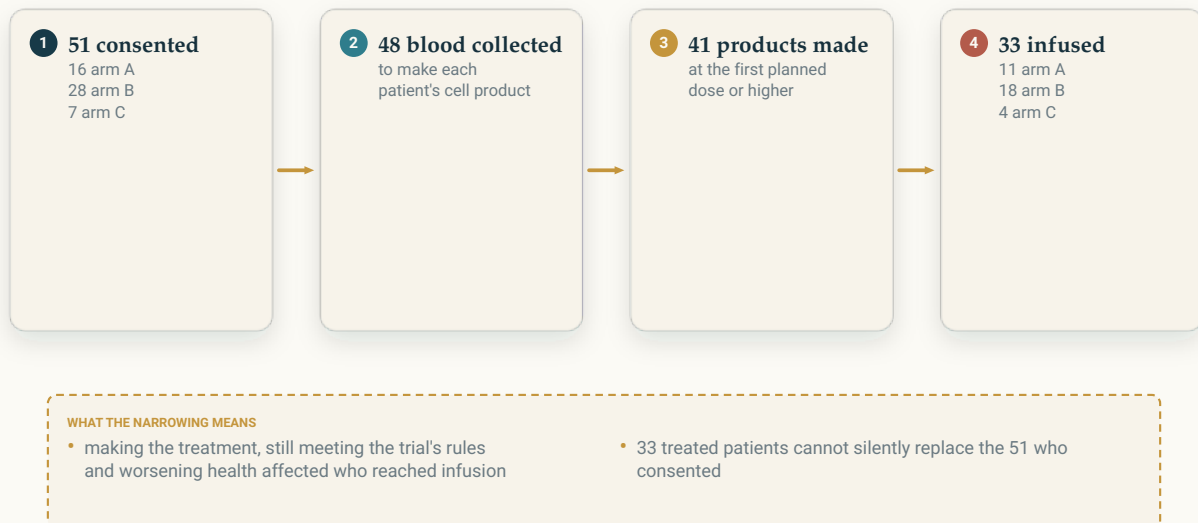
Sebahagian pesakit menjadi tidak memenuhi syarat atau meninggal sebelum rawatan. Tujuh pesakit yang darahnya telah diambil tidak mencapai produk yang dapat digunakan pada tahap dos pertama yang dirancang dalam ujian: enam kerana sel tidak berkembang biak cukup banyak di makmal dan satu kerana produk gagal pada pemeriksaan kualiti wajib. Sembilan pesakit dengan hasil awal yang tidak mencukupi perlu dialihkan ke dos yang lebih rendah.

Prosesnya membaik selama kajian. Selepas pengambilan darah yang lebih banyak dan perubahan cara sel ditumbuhkan, semua 14 pesakit yang darahnya diambil selepas perubahan tersebut menghasilkan sekurang-kurangnya satu dos rawatan pada dos pertama yang dirancang dalam ujian atau

lebih tinggi. Itu ialah bukti nyata tentang kebolehlaksanaan penghasilan rawatan, bukan bukti bahawa keadaan pesakit bertambah baik.

The treated group was smaller than the consented group

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



Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

Ujian dimulakan dengan 51 pesakit yang memberi persetujuan dan memberikan infusi kepada 33. 18 pesakit yang tidak sampai ke peringkat infusi juga sebahagian daripada bukti: pengambilan darah, pembuatan rawatan, tetap memenuhi peraturan ujian, dan kesihatan yang merosot kesemuanya mempengaruhi siapa yang akhirnya menerima terapi.

The Clean Paper CC BY 4.0

Dengan menggunakan model statistik keselamatan-dos, kajian memilih sasaran **80 juta sel per dos untuk setiap meter persegi anggaran luas permukaan badan ($8 \times 10^7 \text{ sel/m}^2$)**. Luas permukaan badan adalah anggaran klinikal saiz badan keseluruhan yang dikira dari tinggi dan berat badan; ini bukan bermakna doktor mengukur sepotong kulit, otak, atau tumor. Ujian onkologi dan pediatri menggunakannya untuk menskalakan dos yang dirancang bagi pesakit dengan saiz badan berbeza—misalnya, pesakit dengan anggaran luas permukaan badan 1.2 m^2 akan mempunyai dos sasaran 96 juta sel untuk satu infusi. Model juga menyatakan dos 80 juta sel per m^2 sebagai anggaran dos maksimum yang dapat diterima—dos tertinggi yang dianggarkan tetap berada di bawah ambang ketoksikan yang tidak dapat diterima dalam ujian. Pemilihan kata ini penting: pesakit yang benar-benar dirawat tidak pernah mencapai had ketoksikan yang diperhatikan. Ini adalah rekomendasi berasaskan model untuk kajian fasa 2, bukan bukti bahawa dos tersebut secara luas selamat.

Kebanyakan kesan sampingan yang direkodkan adalah ringan atau sederhana. Satu kejadian maut memenuhi peraturan ketoksikan pengehad dos

Kejadian buruk ialah sebarang masalah kesihatan yang direkodkan sepanjang kajian; ia tidak semestinya disebabkan oleh rawatan. Gred 1 dan 2 bermakna ringan atau sederhana, gred 3 teruk, gred 4 mengancam nyawa, dan gred 5 bermakna kematian. Di keseluruhan ReMIND, 293 daripada 332 kejadian buruk yang direkodkan, atau 88%, ialah gred 1 atau 2. Kejadian umum merangkumi sakit kepala, keletihan atau kelesuan, loya, dan muntah. Tiga daripada 33 pesakit yang menerima infusi mempunyai kejadian gred 3 atau lebih tinggi yang muncul atau bertambah buruk selepas rawatan dan dinilai sekurang-kurangnya mungkin berkaitan dengan terapi TAA-T. Dua pesakit mengalami kejadian serius yang mungkin berkaitan, berupa edema—bengkak di dalam atau sekitar otak atau tumor.

Salah satunya adalah **P27**, pesakit dengan DIPG. Sepuluh hari selepas infusi, P27 mengalami hidrocefalus, pengumpulan cecair berbahaya di dalam otak, bersama bengkak tumor dan gangguan pernafasan. Keadaan pesakit tidak membaik selepas doktor memasang saluran saliran yang dipanggil shunt dan meningkatkan terapi steroid untuk mengurangkan bengkak. Kejadian maut itu dikelaskan sebagai **ketoksikan pengehad dos gred 5**: menurut protokol, kejadian tersebut cukup serius untuk diambil kira dalam keputusan peningkatan dos selanjutnya.

Catatan keselamatan ujian itu sendiri mengekalkan dua penilaian atribusi serentak: kejadian dinilai mungkin berkaitan dengan terapi TAA-T dan kemungkinan besar berkaitan dengan penyakit yang mendasari. Pengimejan konsisten dengan perkembangan tumor. Kajian tidak dapat memilih satu punca tunggal, dan artikel tentang kajian ini juga tidak sepatutnya melakukannya.

Kematian itu mencetuskan penghentian sementara perekrutan. Protokol diubah untuk mensyaratkan tempoh kestabilan neurologi yang lebih panjang dan selang yang lebih pendek antara sinaran dan infusi pertama. Lima pesakit lain dalam kumpulan A kemudian dirawat pada dos yang sama atau lebih tinggi daripada rancangan tanpa kejadian lain yang memenuhi peraturan pengehad dos.

Kejadian serius kedua berlaku pada **P42**, yang mempunyai glioma garis tengah difus yang bertambah buruk di talamus, bahagian otak yang terletak dalam. Enam belas hari selepas infusi, pengimejan resonansi magnetik (MRI) menunjukkan bengkak otak disertai sakit kepala dan gejala neurologi lain. Gejala kembali ke tahap sebelum ini selepas bevacizumab, ubat yang dapat mengurangkan bengkak berkaitan tumor. Kejadian ini tidak memenuhi peraturan pengehad dos.

Keempat pesakit di kumpulan C mengalami sitopenia darjah 3 sementara—jumlah sel darah yang rendah—yang dijangka akibat kemoterapi sebelum infusi; kejadian tersebut dikecualikan daripada analisis keselamatan TAA-T gabungan. Satu peserta dalam keseluruhan kajian, jika dinilai secara retrospektif, memenuhi kriteria sindrom pelepasan sitokin ringan, reaksi keradangan keseluruhan badan yang dapat berlaku ketika sel imun diaktifkan.

Kesimpulan yang lebih berhati-hati ialah bahawa rawatan TAA-T secara umum dapat diterima dalam

kohort fasa 1 yang kecil ini. Menggunakan perkataan **selamat** tanpa penjelasan akan menutup realiti tentang saiz kajian, dua kejadian bengkak serius, dan ketoksikan pengehad dos yang maut.

Apa yang berlaku merentas semua kohort

Dua populasi klinikal perlu tetap diasingkan.

Di kumpulan A, kumpulan DIPG, median kelangsungan hidup bebas perkembangan—masa hingga tumor bertambah buruk atau pesakit meninggal—adalah **10.5 bulan sejak diagnosis**. Median kelangsungan hidup keseluruhan—masa pesakit tetap hidup—adalah **13.7 bulan sejak diagnosis**. Sepuluh pesakit mempunyai imbasan yang dapat dinilai menggunakan peraturan respons yang telah ditentukan dalam protokol: enam mengalami penyakit stabil, iaitu tidak cukup menyusut untuk dikira sebagai respons dan tidak cukup tumbuh untuk dikira sebagai perkembangan, dan empat mengalami penyakit progresif. **Tiada imbasan yang menunjukkan pengecutan atau kehilangan tumor yang cukup untuk memenuhi ambang respons objektif yang telah ditentukan sebelum ini dalam ujian.**

Kumpulan B dan C menggabungkan beberapa tumor bukan batang otak yang kambuh, resisten terhadap rawatan, atau bertambah buruk kerana kumpulan C terlalu kecil untuk perbandingan yang bermakna jika dianalisis sendiri. Di sini, kelangsungan hidup dikira sejak **infusi pertama**, bukan sejak diagnosis. Median masa sebelum tumor bertambah buruk atau pesakit meninggal adalah **5.0 bulan**, dan median masa tetap hidup adalah **12.7 bulan**, kedua-duanya diukur sejak infusi. Anggaran ini tidak dapat berbanding langsung dengan angka kumpulan A yang dikira sejak diagnosis.

Di antara sepuluh pesakit di kumpulan B dan C dengan penyakit boleh diukur—sekurang-kurangnya satu kawasan tumor yang ukurannya dapat dinilai secara boleh dipercayai pada imbasan—lima mengalami penyakit stabil dan lima mengalami penyakit progresif. salah satu daripada lima pesakit yang dikelaskan sebagai penyakit stabil, P37, mengalami pengurangan lesi lebih daripada 90% tetapi keadaan pesakit bertambah buruk sebelum imbasan kedua sempat mengesahkannya. Respons separa mensyaratkan pengecutan yang mencukupi untuk melepasi ambang yang telah ditentukan dalam protokol serta imbasan kemudian untuk mengesahkannya, sehingga protokol tidak mengelaskan hasil P37 sebagai respons separa.

Lima pesakit lain mempunyai penyakit yang tidak boleh diukur tetapi masih boleh dinilai: doktor dapat menilai perubahan pada imbasan, tetapi tiada kawasan tumor yang memenuhi syarat untuk pengukuran saiz yang boleh dipercayai. Respons terbaik mereka adalah satu respons lengkap, tiga penyakit stabil, dan satu penyakit progresif. Respons lengkap itu berlaku pada P41. Menurut peraturan imbasan protokol, “respons lengkap” bermakna penyakit bukan sasaran yang kelihatan menghilang; istilah itu tidak bermakna bukti kesembuhan. Ini bukan peratus pengurangan yang boleh dipercayai pada lesi sasaran boleh diukur dan tidak termasuk dalam kiraan sepuluh pesakit dengan penyakit boleh diukur.

Bagaimana ahli radiologi mengelaskan respons?

Sebelum rawatan, ahli radiologi mengenal pasti lesi “sasaran” yang cukup besar dan jelas

untuk diukur berulang kali. Penyakit lain yang kelihatan boleh diikuti sebagai penyakit “bukan sasaran” tanpa memberinya peratusan perubahan yang boleh dipercayai. Respons separa memerlukan pengecutan yang mencukupi pada lesi sasaran boleh diukur dan biasanya imbasan kemudian untuk mengesahkannya. Respons lengkap memerlukan kehilangan penyakit menurut kriteria imbasan yang berlaku. Label-label ini menggambarkan imej pada masa tertentu; label itu sendiri tidak membuktikan kesembuhan atau mengenal pasti rawatan mana yang menyebabkan perubahan.

Tiga kehidupan, tiga kisah bukti yang berbeza

Tiga selang panjang paling mudah disalahfahami ketika dipadatkan menjadi satu ayat. Sejarah rawatan dan had pengukurannya tidak sama.

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

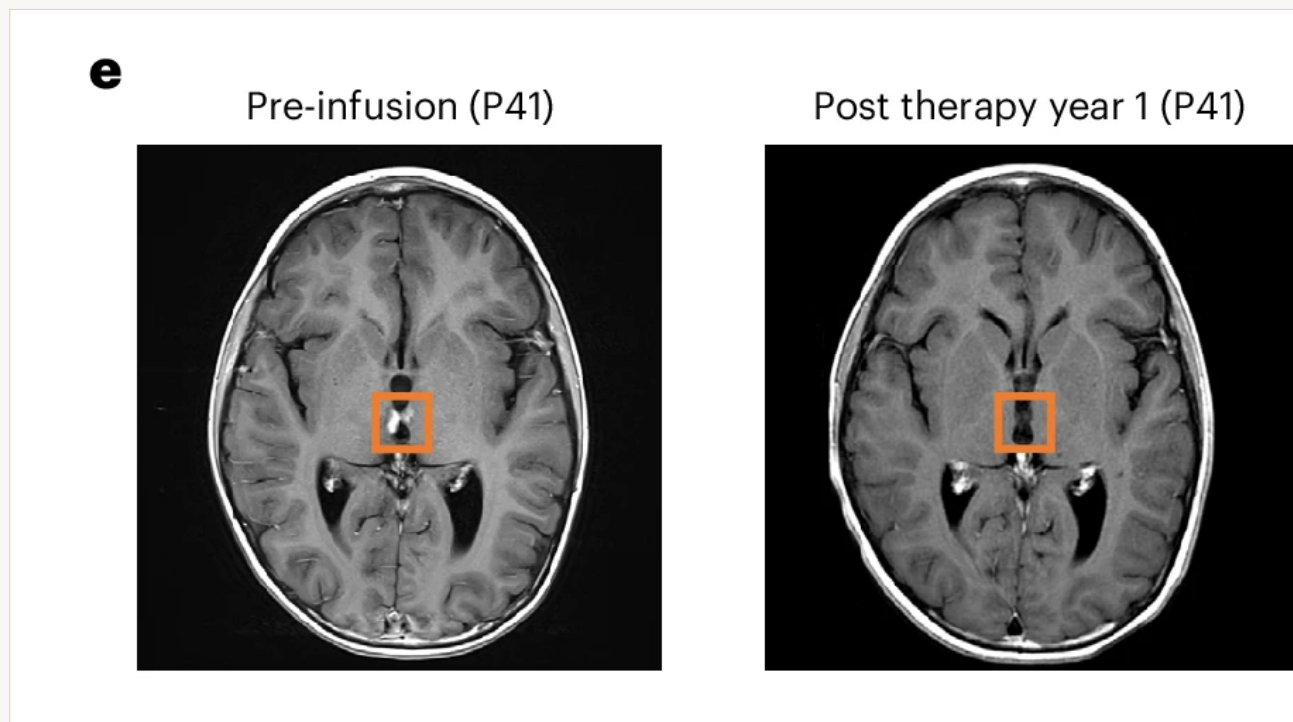
Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

P41, P35, dan P36 masing-masing mempunyai selang bebas penyakit panjang yang didokumenkan selepas infusi pertama, tetapi terapi sebelum ini, terapi seterusnya, keterukuran penyakit pada awal, dan status susulan mereka berbeza. Garis masa menunjukkan urutan, bukan sebab-akibat.

P41: respons lengkap dengan keadaan awal yang sukar dinilai

P41 masuk ujian pada umur 8 tahun dengan **astroblastoma yang kambuh dan membawa penataan ulang gen EWSR1-BEND2**, ciri tumor jarang di mana dua gen bergabung. Tumor melibatkan ventrikel ketiga, salah satu ruang mengandungi cecair di bahagian dalam otak. Anak tersebut telah menjalani operasi pengangkatan dan sinaran terfokus, kemudian rangkaian sinaran kedua sekitar tujuh bulan sebelum TAA-T serta kemoterapi dos rendah yang selesai sekitar dua bulan sebelum infusi. P41 masuk kumpulan C, menerima kemoterapi penurun sel imun sebelum infusi, lalu tiga infusi TAA-T.

selepas para pakar menilai semula imbasan otak, penyakit pada peringkat awal dikelaskan sebagai **tidak boleh diukur tetapi dapat dinilai**: cukup kelihatan untuk dinilai, tetapi tidak sesuai untuk pengukuran saiz yang boleh dipercayai. Sekitar satu tahun selepas infusi terakhir, kehilangan lesi bukan sasaran menyokong klasifikasi respons lengkap pada pengimejan oleh para penulis. Data sumber menunjukkan selang bebas penyakit lebih daripada **41.2 bulan sejak infusi pertama**, masih berterusan pada tarikh tutup data 1 Januari 2026.



Imej MRI berbobot T1 pascakontras ini menunjukkan otak P41 sebelum infusi dan satu tahun selepas infusi terakhir. Kotak jingga, yang ditambahkan oleh penulis kajian, menandai kawasan tempat lesi yang menyerap perbezaan kelihatan sebelum infusi dan tidak lagi kelihatan pada tahun 1; para penulis mengelaskannya sebagai respons lengkap. Kehilangan lesi adalah pemerhatian nyata dan memberi harapan, tetapi satu kes ini tidak dapat memberitahu apa penyebabnya: penyakit P41 pada awal dapat dinilai tetapi tidak dapat diukur secara boleh dipercayai, anak tersebut telah menerima sinaran ulang dan kemoterapi sebelum TAA-T, responsnya tertunda, dan ujian tidak mempunyai kumpulan kawalan.

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

Ini adalah pemerhatian paling ketara dalam ujian dan serentak kisah sebab-akibat yang paling rapuh.

Sejarah semula jadi tumor masih belum difahami sepenuhnya. Jumlah tumor yang masih hidup pada awal sukar dipastikan. Sinaran ulang dan kemoterapi diberikan sebelum sel. Responsnya tertunda, dan tiada kumpulan kawalan.

Bukti imun tidak menutup jurang tersebut. Kajian menggunakan **ujian ELISpot**, ujian makmal yang mengesan isyarat yang dilepaskan oleh sel T individu apabila bertindak balas terhadap sasaran yang dipilih. Sel yang dibuat untuk P41 dinyatakan negatif berdasarkan peraturan analisis awal kajian. Hasil positif hanya muncul dalam analisis semula yang kurang ketat dan kemudian diketepikan kerana kebimbangan tentang keputusan positif palsu; plat ujian retak, kebocoran mungkin berlaku, dan tiada produk berbaki untuk ujian semula. Penyelidik juga tidak dapat menjejak sel yang diberikan melalui infusi menggunakan cap jari reseptor sel T uniknya, yang disebut **klonotip**. Tiada produk berbaki untuk menetapkan cap jari mana yang berasal daripada produk infusi, dan sampel campuran sel imun daripada darah pada masa kemudian hanya digunakan dalam analisis luas, bukan pepadanan langsung produk-ke-darah. Oleh itu, sampel yang tersedia tidak dapat secara langsung menetapkan kekekalan jangka panjang atau pengembangan sel daripada produk yang diinfuskan.

Apa yang dapat ditunjukkan ujian imun ini?

ELISpot bertanya adakah sel T melepaskan isyarat ketika dipaparkan pada sasaran tertentu di makmal. Penjejakan cap jari reseptor bertanya adakah keluarga sel T yang sama yang ditemui dalam produk yang diinfuskan kemudian dapat ditemui dan diukur di darah atau tisu. Hasil yang meyakinkan dapat menyokong rantai bukti dari pengenalan sasaran hingga kekekalan, tetapi masih tidak membuktikan bahawa sel menyebabkan respons klinikal. Di sini, masalah teknikal dan tidak kehadiran sampel berpasangan meninggalkan malah rantai pendukung itu dalam keadaan tidak lengkap.

Oleh itu, kajian tidak menunjukkan bahawa sel P41 yang menerima infusi mengenali sasaran yang dimaksud, tetap berada di dalam badan, atau menyebabkan respons lengkap.

P35: lebih daripada 31.8 bulan, lalu susulan berakhir

P35 masuk pada umur 14 tahun dengan meduloblastoma darjah 4, kanser otak darjah tinggi, yang pertama kali didiagnosis pada umur 7 tahun. Ketika pendaftaran, penyakit telah kambuh tiga kali dan pesakit telah menerima **17 rawatan yang ditujukan pada penyakit**.

selepas TAA-T, kajian melaporkan kestabilan berkepanjangan pada imbasan tanpa rawatan antitumor tambahan. Data sumber mendokumentasikan selang bebas penyakit lebih daripada **31.8 bulan sejak infusi pertama**. Pada titik itu P35 keluar dari kajian. Dalam statistik kajian, pemerhatian tersebut **tersensor**: susulan berhenti di sana, tanpa membuat andaian tentang apa yang berlaku setelahnya. Selang itu tidak boleh diperpanjang hingga had data akhir kajian.

Pada keadaan awal, penyakit tidak dapat diukur secara boleh dipercayai atau dinilai cukup baik pada imbasan untuk mengelaskan respons. Sejarah rawatan yang luas dan tidak kehadiran pembanding rawak membuat selang tersebut tidak mungkin dikaitkan dengan satu intervensi tertentu.

P36: operasi dan kemoterapi sebelum ini, terapi terarah selepasnya

P36 masuk pada umur 14 tahun dengan glioblastoma pediatrik yang kambuh selepas perkembangan ketika menerima kemoterapi piawai serta sinaran dan **perencat PARP** dalam kajian, ubat yang bertujuan menghalang salah satu laluan yang digunakan sel tumor untuk memperbaiki DNA yang rosak. Tumor mengalami perkembangan sekitar tiga bulan sebelum infusi pertama; pembedahan semula dan kemoterapi temozolomide dilakukan sebelum TAA-T.

Tiada terapi yang ditujukan pada penyakit selama rawatan TAA-T aktif, tetapi selepas infusi terakhir P36 menerima **inhibitor CDK4/6** selama tujuh bulan, ubat terarah yang dirancang untuk memperlambat pembelahan sel. Data sumber mendokumentasikan selang bebas penyakit lebih daripada **51.6 bulan sejak infusi pertama**, masih berterusan pada tarikh tutup data kajian.

Selang itu adalah yang terpanjang dari ketiga-tiganya. Namun selang tersebut juga berada di dalam urutan yang merangkumi operasi, kemoterapi, TAA-T, dan terapi terarah kemudian. Ujian ini tidak dapat memisahkan pengaruh masing-masing.

Mengapa “selepas” tidak boleh berubah menjadi “kerana”

Kisah-kisah ini penting malah kerana batasnya ditempatkan bersebelahan dengan hasilnya.

ReMIND tidak diperuntukkan secara rawak, tidak mempunyai kumpulan kawalan serentak, dan tidak cukup besar mahupun dirancang untuk menguji adakah rawatan berfungsi. Kumpulan B dan C menggabungkan diagnosis, jumlah penyakit, rawatan sebelum ini, dan perjalanan penyakit yang dijangka yang berbeza; penggabungan itu adalah pilihan deskriptif yang dibuat selepas penyelidikan melihat data. Kumpulan C menambahkan kemoterapi penurunan sel imun sebelum infusi, manakala kumpulan B tidak. Sebahagian pesakit menjalani terapi tambahan selepas TAA-T. Orang-orang yang tetap tanpa perkembangan mempunyai sangat sedikit tumor yang kelihatan pada awal, yang dengan sendirinya mungkin mempengaruhi hasil.

ClinicalTrials.gov dan kajian ini mengira penyertaan secara berbeza. Daftar itu pada masa ini menyenaraikan 33 orang sebagai berdaftar dan memusatkan saiz keselamatan utamanya pada 42 hari pertama. Makalah dan protokol bermula dengan 51 orang yang memberi persetujuan, melaporkan 33 yang menerima infusi, dan menggambarkan persoalan utama sebagai keselamatan, adakah rawatan dapat dibuat dan diberikan, serta dos mana yang sebaiknya dilanjutkan. Artikel ini menggunakan definisi dari kajian dan protokol, bukan mencampurkan dua kaedah pengiraan tersebut.

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

Hasilnya adalah **isyarat awal**: alasan untuk menguji strategi ini dalam kajian yang dirancang untuk menganggarkan manfaat, dengan pengukuran biologi yang lebih jelas dan kumpulan pembandingan yang mampu memisahkan kesan rawatan dari seleksi pesakit, masa, dan rawatan lain. Ini bukan bukti bahawa tiga anak disembuhkan oleh sel T. Ini bukan bukti bahawa sel menyeberangi sawar darah-otak—had pelindung antara darah yang beredar dan tisu otak—lalu membunuh tumor. Ini

bukan rawatan yang ketika ini dapat diminta keluarga di luar kajian.

Apa langkah seterusnya

Persoalan praktikal ReMIND—bolehkah rawatan dibuat dan diberikan?—memerlukan dua angka. Produk TAA-T pada dos pertama yang dirancang dalam ujian atau lebih tinggi berjaya dibuat untuk 41 daripada 48 pesakit yang darahnya diambil, sementara 33 daripada 51 pesakit yang memberi persetujuan menerima sekurang-kurangnya satu infusi. Proses pembuatan rawatan juga membaik selama ujian. Sejarah klinikal tersebut membenarkan kajian lanjutan, tetapi kajian seterusnya perlu mengemukakan persoalan yang berbeza.

Penyelidik masih perlu menentukan sama ada sel benar-benar mengenali sasaran yang dimaksudkan, ke mana sel bergerak, berapa lama sel bertahan, dan sama ada hasil pesakit bertambah baik berbanding rawatan lain. Kajian yang lebih besar juga diperlukan untuk mencirikan bahaya yang jarang berlaku. Ujian masa depan yang dirancang untuk menguji manfaat perlu mengekalkan perbezaan yang tidak dapat diselesaikan kajian fasa 1 ini: jenis tumor, jumlah penyakit, kemoterapi sebelum infusi, rawatan sebelum ini, dan rawatan yang diberikan selepasnya.

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

Catatan editorial: apa yang tidak dapat dibawa oleh angka

Wajar jika kita berharap kisah ini berakhir dengan setiap anak sembuh. Kenyataannya tidak sedemikian. ReMIND dilakukan pada penyakit di mana keluarga dapat menghadapi pilihan yang mengerikan dan klinisian perlu bertindak tanpa mengetahui adakah rawatan eksperimen akan membantu, tidak memberi kesan, atau malah membahayakan.

Kajian merekodkan selang bebas penyakit yang panjang. Kajian juga merekodkan kejadian buruk yang berat dan kematian P27. Penyelidik menilai kejadian maut itu mungkin berkaitan dengan TAA-T dan kemungkinan besar berkaitan dengan penyakit yang mendasari; pengimejan konsisten dengan perkembangan. Ketidakpastian itu tidak dapat diselesaikan selepas kejadian, dan tidak boleh diubah menjadi tuduhan.

Kod P27 melindungi privasi seorang anak. Kod itu tidak sepatutnya membuat anak tersebut menjadi abstrak. Di balik setiap nombor pesakit ada seorang anak atau remaja, keluarga yang mengambil keputusan di bawah tekanan, dan pasukan klinikal yang bertanggung jawab atas rawatan dalam keadaan di mana tiada pilihan yang datang dengan kepastian. Penyertaan tidak mewajibkan siapa pun di antara mereka untuk menghasilkan akhir yang penuh harapan atau “heroik”, dan kematian tidak menjadi harga yang dapat diterima hanya kerana kajian kemudian mungkin belajar darinya.

Kemajuan perubatan bukan hanya datang oleh rawatan yang menyembuhkan. Kajian fasa 1 juga dapat menetapkan apa yang dapat dibuat dan diberikan, mengenal pasti dos untuk

ujian lanjut, menunjukkan bahaya apa yang memerlukan perhatian, dan menunjukkan bagaimana protokol perlu berubah. Pengetahuan itu tidak menebus penderitaan. Pengetahuan itu mewujudkan kewajiban untuk melaporkannya dengan jujur, menggunakannya agar kajian seterusnya lebih selamat, dan mengingatkan orang yang membolehkan pengetahuan itu diperoleh.

Ringkasan utama

ReMIND ialah percubaan fasa 1 awal terhadap sel T yang dikultur daripada darah masing-masing peserta dan diperbanyak di makmal supaya bertindak balas terhadap tiga protein yang dapat terdapat pada sel kanser. Daripada 51 kanak-kanak dan golongan dewasa muda dengan tumor otak atau saraf tunjang berisiko tinggi yang memberi persetujuan, 48 menjalani pengambilan darah, 41 berjaya dihasilkan produk pada dos pertama yang dirancang atau lebih tinggi, dan 33 menerima sekurang-kurangnya satu infusi. Sebahagian besar masalah kesihatan yang direkodkan ringan atau sedang, tetapi tiga pesakit yang menerima infusi mengalami kejadian buruk yang teruk atau lebih serius yang dinilai sekurang-kurangnya mungkin berkaitan; dua mengalami kejadian serius berupa bengkak otak atau tumor yang mungkin berkaitan, termasuk satu kematian yang memenuhi peraturan pengehad dos ujian. Pada kumpulan tumor batang otak agresif, tiada imbasan yang menunjukkan pengecutan atau kehilangan tumor yang cukup untuk memenuhi ambang respons yang telah ditentukan. Pada kumpulan tumor bukan batang otak, tiga pesakit muda mempunyai selang bebas penyakit lebih daripada 31.8, 41.2, dan 51.6 bulan sejak infusi pertama, termasuk satu respons lengkap berdasarkan kriteria pengimejan. Susulan berakhir ketika satu pesakit meninggalkan kajian; dua selang lain masih berterusan pada tarikh tutup data. Ujian ini tidak mempunyai kumpulan kawalan, tidak dirancang untuk menetapkan manfaat, dan tidak dapat menunjukkan bahawa terapi sel T eksperimen menyebabkan hasil tersebut.

Semakan tanpa berlebihan

Apa yang ditunjukkan kajian: Produk sel T yang diperibadikan dan diarahkan pada tiga protein berkaitan tumor berjaya dibuat pada dos pertama yang dirancang dalam ujian atau lebih tinggi untuk 41 daripada 48 pesakit yang darahnya diambil; 33 daripada 51 pesakit yang memberi persetujuan menerima sekurang-kurangnya satu infusi. Sebuah model statistik memilih dos untuk ujian seterusnya. Ujian mendokumentasikan masalah kesihatan yang berlaku dan merekodkan tiga selang bebas penyakit panjang selepas infusi.

Apa yang menjanjikan tetapi belum terbukti: Bahawa sel T eksperimen mungkin menyumbang pada kawalan penyakit pada sebahagian pesakit, terutamanya mereka yang sejak awal hanya mempunyai sedikit tumor yang kelihatan, dan boleh menjadi berguna secara klinikal selepas ujian terkawal.

Apa yang tidak ditunjukkan: Bahawa rawatan menyembuhkan tiga anak; bahawa rawatan menyebabkan respons lengkap atau selang panjang; bahawa sel yang diinfuskan pada P41 terbukti mengenali sasaran yang dimaksud atau tetap berada di dalam badan; bahawa pendekatan berfungsi pada tumor batang otak agresif ini; atau bahawa rawatan tersedia atau selamat secara luas.

Had utama: Ini adalah kajian awal keselamatan dan dos di mana semua orang mengetahui rawatan yang diberikan dan tiada yang secara rawak ditugaskan ke kumpulan pembeding; 33 pesakit dengan diagnosis berbeza menerima infusi; tanda awal manfaat bukan persoalan utama; kelangsungan hidup diukur dari titik awal yang berbeza antar kumpulan; kumpulan C hanya mengandungi empat pesakit yang menerima infusi dan menggunakan kemoterapi penurun sel imun sebelum infusi; sebahagian pesakit menerima terapi lain; tiga kes luar biasa itu tidak memulakan kajian dengan kawasan tumor yang boleh diukur secara boleh dipercayai pada imbasan—P41 masih mempunyai penyakit yang kelihatan dan boleh diikuti oleh doktor, manakala P35 dan P36 tidak boleh dinilai dengan cukup baik untuk mengelaskan respons; bukti makmal tidak boleh menghubungkan secara langsung sel yang diberikan melalui infusi dengan hasil kemudian; dan satu kejadian maut memenuhi peraturan ketoksikan paling berat dalam ujian.

Sejauh mana pembaca umum patut yakin? Keyakinan tinggi pada dapatan sempit tentang pembuatan dan pemberian rawatan serta masalah kesihatan yang direkodkan pada kumpulan ini. Keyakinan tinggi bahawa tiga selang yang didokumenkan berlaku selepas infusi. Keyakinan rendah bahawa terapi sel T eksperimen menyebabkan hasil tersebut, kerana ujian ini tidak dirancang untuk menjawab persoalan 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>