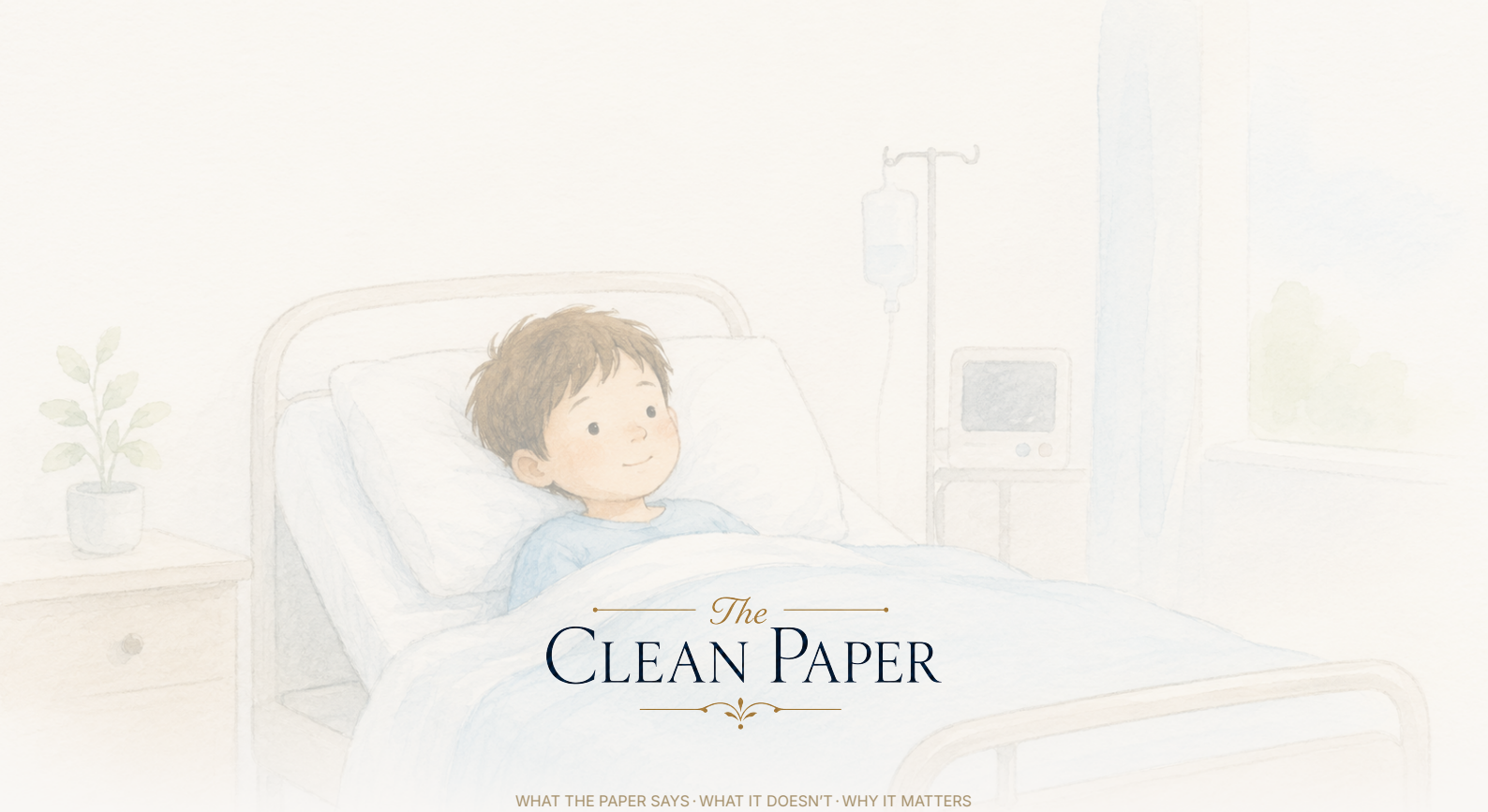




WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Ba bệnh nhân trẻ vẫn sống và không có bệnh trong nhiều năm sau khi nhận tế bào T thử nghiệm. Thử nghiệm pha 1 không thể cho biết điều gì đã gây ra những kết quả đó

ReMIND truyền các tế bào T nuôi trong phòng thí nghiệm từ chính máu của từng bệnh nhân cho 33 trẻ em và người trẻ mắc u não nguy cơ cao. Các tế bào được nhân rộng để phản ứng với ba protein có thể hiện diện trong tế bào ung thư. Ba bệnh nhân có khoảng thời gian không ghi nhận bệnh vượt quá 31,8, 41,2 và 51,6 tháng tính từ lần truyền đầu tiên, trong đó có một đáp ứng hoàn toàn theo tiêu chí hình ảnh. Trong nhóm u thân não ác tính, không lần chụp nào cho thấy co nhỏ hoặc biến mất đủ để đạt ngưỡng đáp ứng định trước. Cùng thử nghiệm sớm về an toàn và liệu này ghi nhận một ca tử vong đủ nghiêm trọng để, theo quy tắc của thử nghiệm, tính chống lại việc tăng liều. Không có nhóm so sánh, nghiên cứu không thể cho biết liệu tế bào T có gây ra ba kết quả đó hay không.

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 ban hành Author Correction ngày 22 tháng 7 năm 2026 để làm rõ cách diễn đạt trong phần khai báo xung đột lợi ích. Bài viết ở đây dùng phiên bản đã sửa; dữ liệu lâm sàng và kết luận không thay đổi.

Author Correction →

Ba bệnh nhân trẻ vẫn sống và không có bệnh trong nhiều năm sau khi nhận tế bào T thử nghiệm. Thử nghiệm pha 1 không thể cho biết điều gì đã gây ra những kết quả đó

Hơn 31,8 tháng. Hơn 41,2 tháng. Hơn 51,6 tháng.

Đó là ba khoảng thời gian không ghi nhận bệnh, tính từ lần truyền đầu tiên của một liệu pháp tế bào T thử nghiệm. Trường hợp thứ nhất là một bệnh nhân 14 tuổi có u nguyên bào tủy đã tái phát nhiều lần; việc theo dõi kết thúc khi bệnh nhân rời nghiên cứu. Trường hợp thứ hai là một bệnh nhân 8 tuổi mắc astroblastoma hiếm gặp và khoảng thời gian này vẫn đang tiếp diễn tại thời điểm chốt dữ liệu của bài báo. Trường hợp thứ ba là một bệnh nhân 14 tuổi có glioblastoma tái phát và cũng vẫn đang tiếp diễn.

Một con số tính bằng tháng có thể nghe lạnh lùng và xa cách. Ở đây, đó là cách trung thực duy nhất để giữ sự thật về con người trong tâm nhìn. Bài báo không cho chúng ta biết những năm đó đã được trải qua như thế nào. Nó cho biết rằng ba bệnh nhân trẻ với u não nguy cơ cao vẫn sống và không có bệnh được ghi nhận trong những khoảng thời gian tính bằng năm sau khi nhận các tế bào.

Nó **không** cho biết rằng các tế bào đã gây ra những kết quả đó.

Sự phân biệt này là xương sống của câu chuyện. ReMIND là thử nghiệm nhãn mở, nghĩa là gia đình và bác sĩ biết bệnh nhân nhận điều trị nào. Nó cũng không ngẫu nhiên hóa: không có nhóm so sánh được phân công. Và đây là pha 1, một nghiên cứu sớm được xây dựng trước hết để kiểm tra liệu tế bào T nhằm nhiều mục tiêu có thể được tạo ra, truyền cho bệnh nhân và nghiên cứu ở một liều có thể dung nạp hay không — chứ không phải liệu chúng có cải thiện sống còn. Nghiên cứu ghi nhận ba lịch sử lâm sàng đặc biệt. Nó cũng ghi nhận rằng trong nhóm u thân não ác tính không có lần chụp nào cho thấy co nhỏ hoặc biến mất đủ để đạt ngưỡng đáp ứng được định trước của thử nghiệm; có hai biến cố nghiêm trọng liên quan đến sưng khối u được đánh giá là có thể liên quan đến điều trị; và có một biến cố tử vong đủ nghiêm trọng để, theo quy tắc của thử nghiệm, tính chống lại việc tăng liều.

Những năm đó là có thật. Việc quy nguyên nhân thì chưa chắc chắn. Cả hai sự thật đều xứng đáng nằm ở trung tâm câu chuyện.

Một liệu pháp được tạo từ chính máu của từng bệnh nhân

Liệu pháp này được gọi là **TAA-T**, viết tắt của tế bào T đặc hiệu với kháng nguyên liên quan khối u. Tế bào T là các tế bào miễn dịch có thể nhận ra những mảnh phân tử cụ thể. Các nhà nghiên cứu lấy máu từ từng người tham gia, sau đó nuôi tế bào T của chính người đó trong phòng thí nghiệm đồng thời cho chúng tiếp xúc với các mảnh từ ba protein liên quan khối u: **WT1** (Wilms tumor 1), **PRAME** (preferentially expressed antigen in melanoma) và **survivin**, một protein tham gia vào sự sống sót và phân chia tế bào. Những protein này có thể hiện diện trong u não trẻ em và đóng vai trò như dấu hiệu cho tế bào miễn dịch, nhưng chúng không chỉ có ở ung thư.

Đây không phải **tế bào CAR-T**, tức tế bào T được biến đổi gene để mang một thụ thể do phòng thí nghiệm thiết kế — một cảm biến mới cho mục tiêu được chọn. ReMIND dùng cách khác: chọn và nhân rộng các tế bào T tự nhiên phản ứng với ba mục tiêu là các mảnh protein này, mà không biến đổi gene của chúng. Tế bào được kiểm tra, đông lạnh rồi truyền vào tĩnh mạch sau đó. Bằng cách nhắm ba mục tiêu thay vì một, các nhà nghiên cứu hy vọng giảm khả năng một khối u gồm nhiều loại tế bào khác nhau thoát được điều trị vì chỉ một phần tế bào mang một mục tiêu đơn lẻ.

Cách này khác CAR-T như thế nào?

Quy trình tạo CAR-T cung cấp cho tế bào T một thụ thể nhân tạo mới để chúng nhận diện trực tiếp một dấu ấn được chọn. Quy trình TAA-T không thêm thụ thể. Nó nuôi một quần thể hỗn hợp các tế bào T không biến đổi, có các thụ thể vốn có phản ứng với những mảnh protein liên quan đến WT1, PRAME hoặc survivin. Đây là hai cách khác nhau để tạo liệu pháp tế bào miễn dịch; bằng chứng rằng một cách có tác dụng trong một loại ung thư cụ thể không thể tự động chuyển sang cách kia.

Đó là một chiến lược hợp lý, không phải một cơ chế lâm sàng đã được chứng minh. Thử nghiệm không cho thấy các tế bào được truyền đi vào một khối u cụ thể, tồn tại ở đó hay tiêu diệt nó. Các câu hỏi chính cơ bản hơn: có thể tạo ra một sản phẩm dùng được không, có thể truyền nó không, liều nào nên được đưa sang nghiên cứu tiếp theo và những độc tính nào xuất hiện?

ReMIND tuyển ba nhóm tại Children's National Hospital. **Nhánh A** gồm các trường hợp mới chẩn đoán **u thần kinh đệm cầu não lan tỏa nội tại (DIPG)**, một loại u ác tính phát triển xuyên qua cầu não, một phần của thân não, và khó loại bỏ bằng phẫu thuật. **Nhánh B** gồm các u não và tủy sống ngoài thân não đã tái phát, kháng điều trị hoặc tiến triển. Hai nhóm này không được giảm lympho trước điều trị, tức một đợt hóa trị ngắn tạm thời làm giảm một số tế bào miễn dịch sẵn có của cơ thể trước khi truyền tế bào miễn dịch. **Nhánh C** là phần mở rộng bốn bệnh nhân với các u ngoài thân não đã tái phát và có thêm hóa trị trước truyền bằng fludarabine và cyclophosphamide.

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 dùng ba nhánh với các bệnh khác nhau và cách sử dụng hóa trị trước truyền khác nhau. Sống còn ở nhánh A được tính từ lúc chẩn đoán; ở nhánh B và C được tính từ lần truyền TAA-T đầu tiên, vì vậy các ước tính không thể so sánh trực tiếp.

The Clean Paper CC BY 4.0

Năm mươi một người đồng ý tham gia; ba mươi ba người được truyền

Số bệnh nhân thu hẹp ở từng bước thực tế.

Năm mươi một bệnh nhân đồng ý tham gia. Bốn mươi tám người được lấy máu. Trong 48 người đó, 41 người, tức 85,4%, có sản phẩm TAA-T được sản xuất ở liều dự kiến đầu tiên của thử nghiệm hoặc cao hơn. Ba mươi ba người nhận ít nhất một lần truyền: 11 ở nhánh A, 18 ở nhánh B và 4 ở nhánh C.

Một số bệnh nhân không còn đủ điều kiện hoặc qua đời trước khi điều trị. Bảy bệnh nhân đã được lấy máu không tạo được sản phẩm dùng được ở mức liều dự kiến đầu tiên: sáu trường hợp vì tế bào không nhân đủ trong phòng thí nghiệm và một trường hợp vì sản phẩm không vượt qua kiểm tra chất lượng bắt buộc. Chín bệnh nhân có sản lượng ban đầu không đủ phải được chuyển sang liều thấp hơn.

Quy trình được cải thiện trong quá trình nghiên cứu. Sau khi tăng lượng máu lấy và thay đổi cách nuôi tế bào, cả 14 bệnh nhân được lấy máu sau những thay đổi này đều tạo được ít nhất một liều điều trị ở mức liều dự kiến đầu tiên hoặc cao hơn. Đây là bằng chứng thật về khả năng

sản xuất liệu pháp. Nó không phải kết quả về tình trạng bệnh nhân.

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

Thử nghiệm bắt đầu với 51 bệnh nhân đồng ý tham gia và truyền cho 33 người. 18 người không đi đến bước truyền cũng là một phần của bằng chứng: lấy máu, sản xuất liệu pháp, tiếp tục đáp ứng quy tắc của thử nghiệm và tình trạng sức khỏe xấu đi đều ảnh hưởng đến việc ai thực sự nhận điều trị.

The Clean Paper CC BY 4.0

Dùng mô hình thống kê về liều và an toàn, nghiên cứu chọn mục tiêu **80 triệu tế bào mỗi liều cho mỗi mét vuông diện tích bề mặt cơ thể ước tính (8×10^7 tế bào/m²)**. Diện tích bề mặt cơ thể là một ước tính lâm sàng về kích thước toàn thân tính từ chiều cao và cân nặng; nó không có nghĩa bác sĩ đo một mảnh da, não hay khối u. Các thử nghiệm ung thư và nhi khoa dùng đại lượng này để điều chỉnh liều dự kiến theo kích thước bệnh nhân — ví dụ, một bệnh nhân có diện tích bề mặt cơ thể ước tính 1,2 m² sẽ có liều mục tiêu 96 triệu tế bào cho một lần truyền. Mô hình cũng gọi liều 80 triệu tế bào/m² là liều dung nạp tối đa ước tính — liều cao nhất được kỳ vọng vẫn dưới ngưỡng độc tính không chấp nhận được của thử nghiệm. Cách diễn đạt rất quan trọng: những bệnh nhân thực sự được điều trị chưa bao giờ đạt tới một trần độc tính quan sát được. Đây là khuyến nghị dựa trên mô hình cho nghiên cứu pha 2, không phải bằng chứng rằng liều này nhìn chung an toàn.

Phần lớn tác dụng phụ được ghi nhận là nhẹ hoặc vừa. Một biến cố tử vong đạt quy tắc độc tính giới hạn liều

Một biến cố bất lợi là bất kỳ vấn đề sức khỏe nào được ghi nhận trong nghiên cứu; nó không tự động có nghĩa do điều trị gây ra. Độ 1 và 2 là nhẹ hoặc vừa, độ 3 là nặng, độ 4 đe dọa tính mạng và độ 5 là tử vong. Trong ReMIND, 293 trong số 332 biến cố bất lợi được ghi nhận, tức 88%, là độ 1 hoặc 2. Các biến cố thường gặp gồm đau đầu, mệt mỏi hoặc lơ đãng, buồn nôn và nôn. Ba trong số 33 bệnh nhân được truyền có biến cố độ 3 trở lên xuất hiện hoặc nặng hơn sau điều trị và được đánh giá ít nhất là có thể liên quan đến TAA-T. Hai bệnh nhân có biến cố nghiêm trọng có thể liên quan đến phù — sưng trong hoặc quanh não hay khối u.

Một trong số đó là **P27**, bệnh nhân mắc DIPG. Mười ngày sau truyền, P27 bị não úng thủy, tức tích tụ dịch nguy hiểm trong não, cùng với sưng khối u và suy hô hấp. Tình trạng không cải thiện sau khi bác sĩ đặt một ống dẫn lưu gọi là shunt và tăng steroid để giảm sưng. Biến cố tử vong được phân loại là **độc tính giới hạn liều độ 5**: theo phác đồ, nó đủ nghiêm trọng để tính chống lại việc tiếp tục tăng liều.

Hồ sơ an toàn của chính thử nghiệm giữ đồng thời hai đánh giá về nguyên nhân: biến cố được xem là có thể liên quan đến liệu pháp TAA-T và có lẽ liên quan đến bệnh nền. Hình ảnh học phù hợp với tiến triển khối u. Nghiên cứu không thể chọn một nguyên nhân duy nhất, và một bài viết về nó cũng không nên làm vậy.

Cái chết khiến việc tuyển bệnh nhân tạm dừng. Phác đồ được sửa để yêu cầu thời gian ổn định thần kinh dài hơn và khoảng cách ngắn hơn giữa xạ trị và lần truyền đầu tiên. Sau đó, thêm năm bệnh nhân nhánh A được điều trị ở cùng mức liều dự kiến hoặc cao hơn mà không có biến cố nào khác đạt quy tắc giới hạn liều.

Biến cố nghiêm trọng thứ hai xảy ra ở **P42**, bệnh nhân có u thần kinh đệm đường giữa lan tỏa đang xấu đi ở đồi thị, một vùng sâu của não. Mười sáu ngày sau truyền, chụp cộng hưởng từ (MRI) cho thấy phù não kèm đau đầu và các triệu chứng thần kinh khác. Các triệu chứng trở về mức trước đó sau bevacizumab, một thuốc có thể làm giảm sưng liên quan khối u. Biến cố này không đạt quy tắc giới hạn liều.

Cả bốn bệnh nhân ở nhánh C đều bị giảm tế bào máu độ 3 tạm thời — số lượng tế bào máu thấp — như dự kiến từ hóa trị trước truyền; các biến cố này được loại khỏi phân tích an toàn TAA-T gộp. Một người tham gia trong toàn nghiên cứu, khi xem xét hồi cứu, đáp ứng tiêu chuẩn hội chứng giải phóng cytokine nhẹ, một phản ứng viêm toàn thân có thể xảy ra khi tế bào miễn dịch được hoạt hóa.

Kết luận có chừng mực là điều trị TAA-T nhìn chung có thể dung nạp trong cohort pha 1 nhỏ này. Dừng từ **an toàn** mà không có giới hạn sẽ xóa đi quy mô nhỏ của nghiên cứu, hai biến cố sưng nghiêm trọng và độc tính giới hạn liều gây tử vong.

Điều gì xảy ra trong các cohort

Hai quần thể lâm sàng cần được giữ tách biệt.

Ở nhánh A, nhóm DIPG, trung vị sống không tiến triển — thời gian cho đến khi khối u xấu đi hoặc bệnh nhân tử vong — là **10,5 tháng tính từ chẩn đoán**. Trung vị sống còn toàn bộ — thời gian bệnh nhân còn sống — là **13,7 tháng tính từ chẩn đoán**. Mười bệnh nhân có các lần chụp có thể đánh giá theo quy tắc đáp ứng định trước của phác đồ: sáu người có bệnh ổn định, nghĩa là không có đủ để tính là đáp ứng cũng không tăng đủ để tính là tiến triển, và bốn người có bệnh tiến triển. **Không lần chụp nào cho thấy co nhỏ hoặc biến mất đủ để đạt ngưỡng định trước của thử nghiệm cho một đáp ứng khách quan.**

Nhánh B và C gộp nhiều loại u ngoài thân não đã tái phát, kháng điều trị hoặc xấu đi, vì nhánh C quá nhỏ để so sánh có ý nghĩa riêng. Ở đây, sống còn được tính từ **lần truyền đầu tiên**, không phải từ chẩn đoán. Trung vị thời gian trước khi khối u xấu đi hoặc bệnh nhân tử vong là **5,0 tháng**, và trung vị thời gian sống là **12,7 tháng**, đều tính từ lần truyền. Những ước tính này không thể so sánh trực tiếp với số liệu nhánh A tính từ chẩn đoán.

Trong mười bệnh nhân ở nhánh B và C có bệnh **đo được** — ít nhất một vùng khối u có thể định kích thước đáng tin cậy trên ảnh — năm người có bệnh ổn định và năm người có bệnh tiến triển. Một trong năm bệnh nhân được phân loại bệnh ổn định, P37, có tổn thương giảm hơn 90% nhưng tình trạng xấu đi trước khi có lần chụp thứ hai để xác nhận. Đáp ứng một phần yêu cầu co đủ để vượt ngưỡng định trước của phác đồ và một lần chụp sau xác nhận, nên phác đồ không phân loại kết quả của P37 là đáp ứng một phần.

Năm bệnh nhân khác có bệnh **không đo được nhưng vẫn đánh giá được**: bác sĩ có thể đánh giá thay đổi trên ảnh, nhưng không vùng khối u nào đủ điều kiện để đo kích thước đáng tin cậy. Đáp ứng tốt nhất của họ gồm một đáp ứng hoàn toàn, ba bệnh ổn định và một bệnh tiến triển. Đáp ứng hoàn toàn thuộc về P41. Theo quy tắc hình ảnh của phác đồ, “đáp ứng hoàn toàn” có nghĩa bệnh không phải tổn thương đích còn nhìn thấy đã biến mất; nó không có nghĩa bằng chứng khỏi bệnh. Đây không phải một tỷ lệ phần trăm giảm đáng tin cậy ở tổn thương đích đo được và không thuộc nhóm mười bệnh nhân có bệnh đo được.

Bác sĩ chẩn đoán hình ảnh phân loại đáp ứng như thế nào?

Trước điều trị, bác sĩ chẩn đoán hình ảnh xác định các tổn thương “đích” đủ lớn và rõ để đo lặp lại. Bệnh nhìn thấy khác có thể được theo dõi như bệnh “không phải đích” mà không gán một phần trăm thay đổi đáng tin cậy. Đáp ứng một phần yêu cầu các tổn thương đích đo được co đủ mức và thường cần một lần chụp sau để xác nhận. Đáp ứng hoàn toàn yêu cầu biến mất theo tiêu chí hình ảnh áp dụng. Các nhãn này mô tả hình ảnh tại những thời điểm cụ thể; tự chúng không chứng minh khỏi bệnh hay xác định điều trị nào gây ra thay đổi.

Ba cuộc đời, ba câu chuyện bằng chứng khác nhau

Ba khoảng thời gian dài dễ bị đọc sai nhất khi bị nén vào một câu. Lịch sử điều trị và giới hạn đo lường của họ không giống nhau.

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 và P36 đều có một khoảng thời gian dài không ghi nhận bệnh sau lần truyền đầu tiên, nhưng điều trị trước đó, điều trị về sau, khả năng đo bệnh ban đầu và trạng thái theo dõi khác nhau. Các dòng thời gian cho thấy trình tự, không phải quan hệ nhân quả.

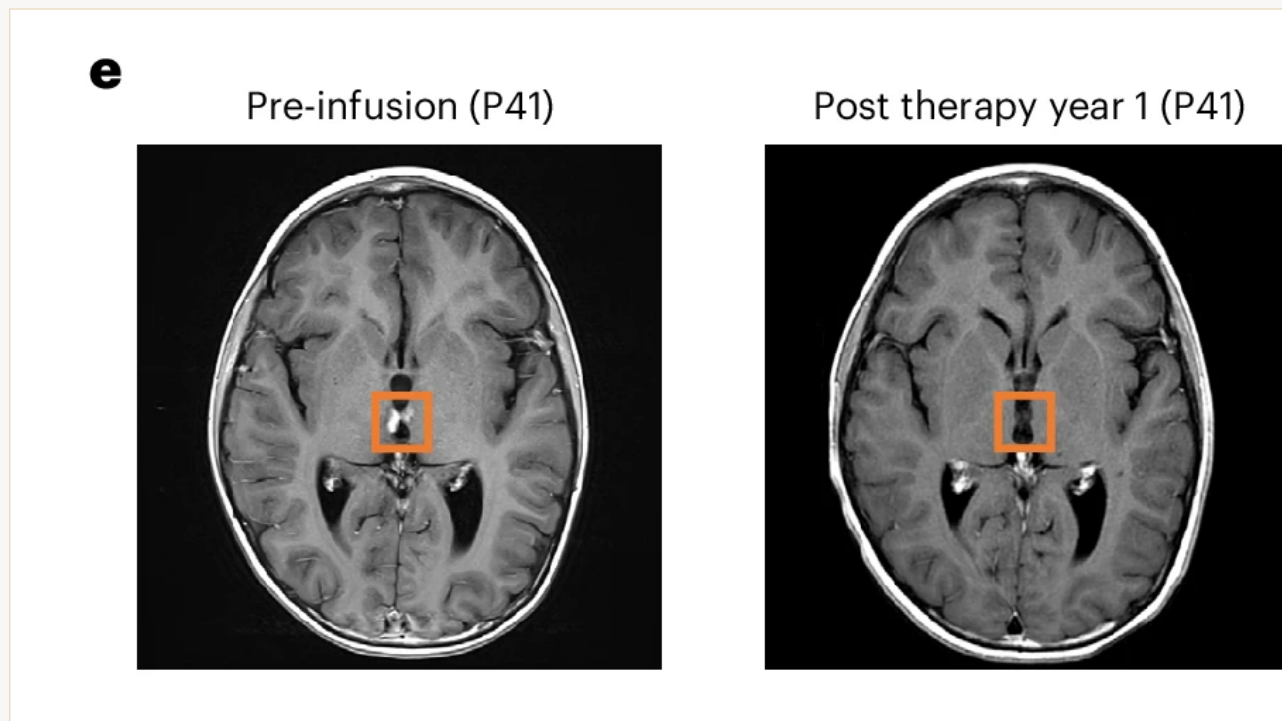
The Clean Paper CC BY 4.0

P41: đáp ứng hoàn toàn với một mốc ban đầu khó đánh giá

P41 vào thử nghiệm lúc 8 tuổi với **astroblastoma tái phát mang tái sắp xếp gene EWSR1-BEND2**, một đặc điểm u hiếm trong đó hai gene đã nối với nhau. Khối u liên quan đến não thất ba, một trong các khoang chứa dịch nằm sâu trong não. Trẻ đã trải qua phẫu thuật cắt bỏ và xạ trị tập trung, sau đó một đợt xạ trị thứ hai khoảng bảy tháng trước TAA-T và hóa trị liều thấp hoàn tất khoảng hai tháng trước truyền. P41 vào nhánh C, nhận hóa trị giảm tế bào miễn dịch trước truyền rồi ba lần truyền TAA-T.

Sau khi các chuyên gia đọc lại ảnh não, bệnh ban đầu được phân loại là **không đo được nhưng đánh giá được**: nhìn thấy đủ để đánh giá, nhưng không phù hợp để đo kích thước đáng tin

cậy. Khoảng một năm sau lần truyền cuối, việc tổn thương không phải đích biến mất hỗ trợ phân loại đáp ứng hoàn toàn trên hình ảnh của các tác giả. Dữ liệu nguồn cho thấy khoảng thời gian không ghi nhận bệnh hơn **41,2 tháng tính từ lần truyền đầu tiên**, vẫn tiếp diễn tại mốc chốt ngày 1 tháng 1 năm 2026.



Các ảnh MRI T1 sau tiêm tương phản này cho thấy não P41 trước truyền và một năm sau lần truyền cuối. Các ô vuông màu cam do tác giả nghiên cứu thêm vào đánh dấu vùng có tổn thương tăng quang trước truyền nhưng không còn ở năm thứ nhất; các tác giả phân loại đây là đáp ứng hoàn toàn. Sự biến mất là một quan sát thật và đáng hy vọng, nhưng một ca đơn lẻ này không thể cho biết nguyên nhân: bệnh ban đầu của P41 đánh giá được nhưng không đo đáng tin cậy, trẻ đã nhận tái xạ trị và hóa trị trước TAA-T, đáp ứng xuất hiện muộn và thử nghiệm không có nhóm chứng.

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

Đây là quan sát nổi bật nhất của thử nghiệm và đồng thời là câu chuyện nhân quả mong manh nhất. Diễn tiến tự nhiên của khối u chưa được xác định đầy đủ. Lượng u còn sống tại thời điểm ban đầu khó xác nhận. Tái xạ trị và hóa trị xảy ra trước các tế bào. Đáp ứng xuất hiện muộn, và không có nhóm chứng.

Bằng chứng miễn dịch không lấp được khoảng trống đó. Nghiên cứu dùng **xét nghiệm ELISpot**, một xét nghiệm phòng thí nghiệm phát hiện tín hiệu do từng tế bào T giải phóng khi phản ứng với một mục tiêu được chọn. Tế bào đã sản xuất cho P41 cho kết quả âm tính theo quy tắc phân tích ban đầu của nghiên cứu. Một kết quả dương tính chỉ xuất hiện trong lần tái phân tích ít nghiêm ngặt hơn và sau đó bị loại vì lo ngại dương tính giả; đĩa xét nghiệm bị nứt, có thể rò rỉ và không còn sản phẩm để kiểm tra lại. Các nhà nghiên cứu cũng không thể theo dõi tế bào được truyền bằng “dấu vân tay” thụ thể tế bào T đặc trưng của chúng, gọi là **clonotype**. Không còn sản phẩm để xác định dấu vân tay nào thuộc lần truyền, và các mẫu tế bào miễn dịch hỗn hợp từ máu về sau chỉ được dùng trong phân tích rộng, không phải so

khớp trực tiếp sản phẩm với máu. Vì vậy các mẫu hiện có không thể trực tiếp xác lập sự tồn tại dài hạn hoặc tăng sinh của tế bào từ sản phẩm truyền.

Các xét nghiệm miễn dịch này có thể cho biết gì?

ELISpot hỏi liệu tế bào T có giải phóng tín hiệu khi tiếp xúc với một mục tiêu được chọn trong phòng thí nghiệm hay không. Theo dõi dấu vân tay thụ thể hỏi liệu cùng các họ tế bào T có trong sản phẩm truyền có thể được tìm thấy và đo sau đó trong máu hay mô hay không. Một kết quả thuyết phục có thể hỗ trợ chuỗi bằng chứng từ nhận diện mục tiêu đến tồn tại lâu dài, nhưng vẫn không chứng minh các tế bào gây ra đáp ứng lâm sàng. Ở đây, vấn đề kỹ thuật và thiếu các mẫu ghép phù hợp khiến ngay cả chuỗi hỗ trợ đó cũng chưa hoàn chỉnh.

Do đó, nghiên cứu không chứng minh rằng các tế bào được truyền cho P41 đã nhận diện đúng mục tiêu, tồn tại trong cơ thể hay gây ra đáp ứng hoàn toàn.

P35: hơn 31,8 tháng, rồi việc theo dõi kết thúc

P35 vào thử nghiệm lúc 14 tuổi với u nguyên bào tủy độ 4, một ung thư não độ cao, được chẩn đoán lần đầu lúc 7 tuổi. Đến khi tuyển vào, bệnh đã tái phát ba lần và bệnh nhân đã nhận **17 phương pháp điều trị nhắm vào bệnh**.

Sau TAA-T, bài báo ghi nhận tình trạng ổn định kéo dài trên hình ảnh mà không có thêm điều trị chống u. Dữ liệu nguồn ghi nhận khoảng thời gian không có bệnh hơn **31,8 tháng tính từ lần truyền đầu tiên**. Tại thời điểm đó P35 rời nghiên cứu. Trong thống kê nghiên cứu, quan sát bị **kiểm duyệt (censored)**: theo dõi dừng ở đó, không giả định điều gì xảy ra sau này. Khoảng thời gian này không được phép kéo dài tới mốc chốt cuối cùng của bài báo.

Ở thời điểm ban đầu, bệnh không thể đo đáng tin cậy hoặc đánh giá đủ tốt trên ảnh để phân loại đáp ứng. Lịch sử điều trị rất dài và việc không có nhóm so sánh ngẫu nhiên khiến không thể gán khoảng thời gian này cho một can thiệp duy nhất.

P36: phẫu thuật và hóa trị trước, điều trị nhắm đích sau

P36 vào thử nghiệm lúc 14 tuổi với glioblastoma trẻ em tái phát sau khi tiến triển dưới hóa trị chuẩn cộng xạ trị và một **chất ức chế PARP** thử nghiệm, thuốc nhằm chặn một con đường mà tế bào u dùng để sửa chữa DNA bị tổn thương. Khối u tiến triển khoảng ba tháng trước lần truyền đầu tiên; sau đó bệnh nhân được phẫu thuật lại và hóa trị temozolomide trước TAA-T.

Không có điều trị nhắm vào bệnh trong thời gian điều trị TAA-T đang hoạt động, nhưng sau lần truyền cuối P36 nhận bảy tháng **chất ức chế CDK4/6**, một thuốc nhắm đích được thiết kế để làm chậm phân chia tế bào. Dữ liệu nguồn ghi nhận khoảng thời gian không có bệnh hơn **51,6 tháng tính từ lần truyền đầu tiên**, vẫn đang tiếp diễn ở mốc chốt của nghiên cứu.

Khoảng thời gian này dài nhất trong ba trường hợp. Nó cũng nằm trong một chuỗi gồm phẫu thuật, hóa trị, TAA-T và điều trị nhắm đích sau đó. Thử nghiệm không thể tách riêng tác động của từng phần.

Vì sao “sau” không thể biến thành “bởi vì”

Những trường hợp này quan trọng chính vì các giới hạn của chúng được giữ bên cạnh.

ReMIND không ngẫu nhiên hóa, không có nhóm chứng đồng thời và không đủ lớn cũng như không được thiết kế để kiểm tra điều trị có hiệu quả hay không. Nhánh B và C gộp các chẩn đoán khác nhau, lượng bệnh khác nhau, điều trị trước khác nhau và diễn tiến bệnh dự kiến khác nhau; việc gộp là một lựa chọn mô tả được đưa ra sau khi các nhà nghiên cứu đã thấy dữ liệu. Nhánh C thêm hóa trị giảm tế bào miễn dịch trước truyền, còn nhánh B thì không. Một số bệnh nhân nhận thêm điều trị sau TAA-T. Những người không tiến triển có rất ít khối u nhìn thấy ở thời điểm bắt đầu, bản thân điều này có thể ảnh hưởng kết quả.

ClinicalTrials.gov và bài báo đếm người tham gia khác nhau. Cơ sở đăng ký hiện liệt kê 33 người là đã tuyển và tập trung thước đo an toàn chính vào 42 ngày đầu. Bài báo và phác đồ bắt đầu từ 51 người đồng ý tham gia, báo cáo 33 người được truyền và mô tả các câu hỏi chính là an toàn, liệu có thể sản xuất và truyền điều trị hay không, và liệu nào nên được đưa sang nghiên cứu tiếp theo. Bài viết này dùng định nghĩa của bài báo và phác đồ thay vì trộn hai hệ đếm.

Không điều kiện nào trong số đó khiến ba khoảng thời gian trở nên không quan trọng. Chúng quyết định loại ý nghĩa mà bằng chứng có thể mang.

Kết quả là một **tín hiệu sơ bộ**: lý do để kiểm tra chiến lược trong một nghiên cứu được thiết kế để ước tính lợi ích, với các phép đo sinh học rõ hơn và một nhóm so sánh có thể tách tác động điều trị khỏi chọn bệnh nhân, thời điểm và chăm sóc khác. Đây không phải bằng chứng rằng ba trẻ em được chữa khỏi nhờ tế bào T. Đây không phải bằng chứng rằng tế bào đã vượt qua hàng rào máu-não — ranh giới bảo vệ giữa máu tuần hoàn và mô não — rồi tiêu diệt khối u. Và đây không phải một điều trị mà các gia đình hiện có thể yêu cầu ngoài nghiên cứu.

Điều gì tiếp theo

Câu hỏi thực tế của ReMIND — có thể sản xuất và truyền điều trị không? — cần hai con số. Một sản phẩm TAA-T ở liều dự kiến đầu tiên của thử nghiệm hoặc cao hơn được sản xuất cho 41 trong số 48 bệnh nhân đã lấy máu, trong khi 33 trong số 51 người đồng ý tham gia nhận ít nhất một lần truyền. Quy trình sản xuất cũng được cải thiện trong thử nghiệm. Các lịch sử lâm sàng đủ để biện minh cho nghiên cứu tiếp theo, nhưng nghiên cứu kế tiếp phải hỏi một câu khác.

Các nhà nghiên cứu sẽ cần xác lập liệu tế bào có nhận diện đáng tin cậy các mục tiêu dự kiến

hay không, chúng đi đâu, tồn tại bao lâu và kết quả có cải thiện so với chăm sóc khác hay không. Các nghiên cứu lớn hơn cũng cần để đặc trưng các tác hại hiếm gặp. Một thử nghiệm tương lai được thiết kế để kiểm tra lợi ích phải giữ những phân biệt mà nghiên cứu pha 1 này chưa giải quyết được: loại u, lượng bệnh, hóa trị trước truyền, điều trị trước và điều trị sau đó.

Đối với các gia đình đối mặt với u não trẻ em, chưa chắc chắn không đồng nghĩa với trống rỗng. Ba khoảng thời gian dài có thể đáng chú ý mà không cần biến thành một lời hứa. Phiên bản hy vọng tôn trọng nhất là phiên bản nói thật về việc còn bao nhiêu điều chưa biết.

Ghi chú biên tập: những điều các con số không thể mang theo

Thật tự nhiên khi mong câu chuyện này kết thúc với mọi đứa trẻ đều được chữa khỏi. Nó không như vậy. ReMIND được tiến hành trong những căn bệnh khiến gia đình có thể phải đối mặt với các lựa chọn khủng khiếp, còn bác sĩ phải hành động mà không biết điều trị thử nghiệm sẽ giúp, không có tác dụng hay gây hại.

Nghiên cứu ghi nhận những khoảng thời gian dài không có bệnh. Nó cũng ghi nhận các biến cố bất lợi nghiêm trọng và cái chết của P27. Các nhà nghiên cứu đánh giá biến cố tử vong đó có thể liên quan đến TAA-T và có lẽ liên quan đến bệnh nền; hình ảnh học phù hợp với tiến triển. Sự bất định này không thể được giải quyết sau sự việc, và không được biến thành lời đổ lỗi.

Mã P27 bảo vệ quyền riêng tư của một đứa trẻ. Nó không nên biến đứa trẻ thành một khái niệm trừu tượng. Sau mỗi số bệnh nhân là một người trẻ, một gia đình đưa ra quyết định dưới áp lực và một nhóm lâm sàng chịu trách nhiệm chăm sóc trong hoàn cảnh không lựa chọn nào đi kèm sự chắc chắn. Việc tham gia không buộc bất kỳ ai trong số họ phải tạo ra một kết quả đầy hy vọng hay “anh hùng”, và một cái chết không trở thành cái giá chấp nhận được chỉ vì nghiên cứu sau này có thể học được điều gì đó từ nó.

Tiến bộ y học không chỉ được tạo ra bởi những điều trị chữa khỏi bệnh. Một nghiên cứu pha 1 cũng có thể xác lập điều gì có thể được sản xuất và truyền, xác định một liều để kiểm tra tiếp, cho thấy tác hại nào cần chú ý và chỉ ra phác đồ phải thay đổi ra sao. Kiến thức đó không chuộc lại đau khổ. Nó tạo ra nghĩa vụ phải báo cáo trung thực, dùng nó để làm các nghiên cứu sau an toàn hơn và ghi nhớ những người đã làm cho kiến thức đó trở nên khả thi.

Tóm tắt gọn

ReMIND là một thử nghiệm pha 1 sớm của tế bào T được nuôi từ máu của chính từng người tham gia và nhân rộng trong phòng thí nghiệm để phản ứng với ba protein có thể hiện diện trong tế bào ung thư. Trong 51 trẻ em và người trẻ mắc u não hoặc tủy sống nguy cơ cao đồng ý tham gia, 48 người được lấy máu, 41 người có sản phẩm được sản xuất ở liều dự kiến đầu tiên hoặc cao hơn và 33 người nhận ít nhất một lần truyền. Phần lớn vấn đề sức khỏe được ghi nhận là nhẹ hoặc vừa, nhưng ba bệnh nhân được truyền có biến cố nặng hoặc tệ hơn được đánh giá ít nhất là có thể liên quan; hai người có biến cố nghiêm trọng liên quan đến sưng não hoặc khối u được xem là có thể liên quan, trong đó có một trường hợp tử vong đạt quy tắc

giới hạn liều của thử nghiệm. Trong nhóm u thân não ác tính, không lần chụp nào cho thấy co nhỏ hoặc biến mất đủ để đạt ngưỡng đáp ứng định trước. Trong các nhóm ngoài thân não, ba bệnh nhân trẻ có khoảng thời gian không ghi nhận bệnh vượt quá 31,8, 41,2 và 51,6 tháng tính từ lần truyền đầu tiên, trong đó có một đáp ứng hoàn toàn theo tiêu chí hình ảnh. Việc theo dõi kết thúc khi một bệnh nhân rời nghiên cứu; hai khoảng còn lại vẫn đang tiếp diễn tại mốc chốt. Thử nghiệm không có nhóm chứng, không được thiết kế để xác lập lợi ích và không thể cho thấy liệu pháp tế bào T thử nghiệm đã gây ra các kết quả đó.

Đánh giá thẳng thắn

Bài báo cho thấy điều gì: Một sản phẩm tế bào T cá nhân hóa nhắm ba protein liên quan khối u được sản xuất ở liều dự kiến đầu tiên của thử nghiệm hoặc cao hơn cho 41 trong số 48 bệnh nhân đã lấy máu; 33 trong số 51 người đồng ý tham gia nhận ít nhất một lần truyền. Một mô hình thống kê chọn liều cho nghiên cứu sau. Thử nghiệm ghi lại các vấn đề sức khỏe xảy ra và ba khoảng thời gian dài không có bệnh sau truyền.

Điều đáng hứa hẹn nhưng chưa được chứng minh: Tế bào T thử nghiệm có thể đã góp phần kiểm soát bệnh ở một số bệnh nhân, đặc biệt là những người có rất ít khối u nhìn thấy lúc bắt đầu, và có thể trở nên hữu ích về lâm sàng sau khi được kiểm tra có đối chứng.

Điều nghiên cứu không cho thấy: Điều trị đã chữa khỏi ba trẻ em; nó gây ra đáp ứng hoàn toàn hay các khoảng thời gian kéo dài; các tế bào được truyền cho P41 đã được chứng minh nhận diện đúng mục tiêu hoặc còn lại trong cơ thể; phương pháp có tác dụng ở loại u thân não ác tính này; hay điều trị hiện có sẵn hoặc nhìn chung an toàn.

Các giới hạn chính: Đây là một nghiên cứu sớm về an toàn và liều, trong đó mọi người đều biết điều trị và không ai được phân ngẫu nhiên vào nhóm so sánh; 33 bệnh nhân với các chẩn đoán khác nhau được truyền; dấu hiệu lợi ích sớm không phải câu hỏi chính; sống còn được tính từ các mốc khác nhau giữa các nhóm; nhánh C chỉ có bốn bệnh nhân được truyền và dùng hóa trị giảm tế bào miễn dịch trước truyền; một số bệnh nhân nhận điều trị khác; ba trường hợp đặc biệt không bắt đầu với một vùng khối u có thể đo đáng tin cậy trên ảnh — P41 vẫn có bệnh nhìn thấy để bác sĩ theo dõi, còn P35 và P36 không thể được đánh giá đủ để phân loại đáp ứng; bằng chứng phòng thí nghiệm không thể trực tiếp nối các tế bào được truyền với kết quả về sau; và một biến cố tử vong đạt quy tắc độc tính nghiêm trọng nhất của thử nghiệm.

Một độc giả phổ thông nên tin tưởng đến mức nào? Tin tưởng cao vào các phát hiện hẹp về việc sản xuất và truyền điều trị và các vấn đề sức khỏe được ghi nhận trong nhóm này. Tin tưởng cao rằng ba khoảng thời gian được ghi nhận thực sự xảy ra sau truyền. Tin tưởng thấp rằng liệu pháp tế bào T thử nghiệm gây ra những kết quả đó, vì thử nghiệm này không được thiết kế để trả lời câu hỏi ấy.

Nguồn

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>