



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

Drie jonge patiënten waren jaren na experimentele T-cellen nog in leven zonder aantoonbare ziekte. De fase 1-studie kan niet aantonen wat die uitkomsten veroorzaakte

ReMIND diende aan 33 kinderen en jongvolwassenen met hersentumoren met een hoog risico in het laboratorium gekweekte T-cellen toe die uit het eigen bloed van iedere patiënt waren gemaakt. De cellen werden vermeerderd om te reageren op drie eiwitten die in kankercellen kunnen voorkomen. Drie patiënten hadden vanaf de eerste infusie ziektevrije perioden van meer dan 31,8, 41,2 en 51,6 maanden, waaronder één complete respons volgens de scancriteria. In de groep met agressieve hersenstamtumoren liet geen enkele scan voldoende krimp of verdwijning zien om de vooraf vastgelegde responsdrempel te halen. Dezelfde vroege veiligheids- en dosisstudie registreerde één overlijden dat volgens haar regels ernstig genoeg was om tegen verdere dosisverhoging te tellen. Zonder vergelijkingsgroep kan de studie niet aantonen of de T-cellen de drie uitkomsten veroorzaakten.

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 publiceerde op 22 juli 2026 een auteurscorrectie om de formulering in de verklaring over concurrerende belangen te verduidelijken. Hier is het gecorrigeerde artikel gebruikt; de klinische gegevens en conclusies veranderden niet.

[Author Correction →](#)

Drie jonge patiënten waren jaren na experimentele T-cellen nog in leven zonder aantoonbare ziekte. De fase 1-studie kan niet aantonen wat die uitkomsten veroorzaakte

Meer dan 31,8 maanden. Meer dan 41,2 maanden. Meer dan 51,6 maanden.

Dat zijn drie ziektevrije perioden die vanaf de eerste infusie van een experimentele T-celbehandeling zijn gedocumenteerd. De eerste betrof een 14-jarige bij wie het medulloblastoom meerdere keren was teruggekeerd; de observatie eindigde toen de patiënt de studie verliet. De tweede betrof een 8-jarige met een zeldzaam astroblastoom en liep bij de peildatum van het artikel nog door. De derde betrof een 14-jarige bij wie het glioblastoom was teruggekeerd en liep eveneens nog door.

Een aantal maanden kan klinisch en afstandelijk klinken. Hier is het de enige eerlijke manier om het menselijke feit in beeld te houden. Het artikel vertelt niet hoe die jaren aanvoelden. Het vertelt wel dat drie jonge patiënten met hersentumoren met een hoog risico na ontvangst van de cellen gedurende perioden van meerdere jaren in leven waren zonder gedocumenteerde ziekte.

Het vertelt **niet** dat de cellen die uitkomsten veroorzaakten.

Dat onderscheid vormt de ruggengraat van dit verhaal. ReMIND was open-label, wat betekent dat gezinnen en artsen wisten welke behandeling werd gegeven. De studie was ook niet-gerandomiseerd: er was geen toegewezen vergelijkingsgroep. En het was een fase 1-studie, een vroege studie die in de eerste plaats moest testen of T-cellen tegen meerdere doelwitten konden worden gemaakt, toegediend en bij een verdraagbare dosis onderzocht — niet of ze de overleving verbeterden. De studie legde drie uitzonderlijke klinische geschiedenissen vast. Zij registreerde daarnaast in de groep met agressieve hersenstamtumoren geen enkele scan met voldoende krimp of verdwijning om de vooraf vastgelegde responsdrempel te halen, twee ernstige voorvallen met tumorzwelling die mogelijk met de behandeling verband hielden, en één fataal voorval dat volgens de studieregels ernstig genoeg was om tegen verdere dosisverhoging te tellen.

De jaren zijn echt. De toeschrijving is onzeker. Beide waarheden verdienen een centrale plaats in het verhaal.

Een behandeling gemaakt uit het eigen bloed van iedere patiënt

De behandeling heet **TAA-T-therapie**, een afkorting van T-cellen die specifiek zijn voor tumor-geassocieerde antigenen. T-cellen zijn immuuncellen die bepaalde moleculaire fragmenten kunnen herkennen. Onderzoekers namen bij iedere deelnemer bloed af en kweekten vervolgens diens eigen T-cellen in het laboratorium terwijl ze die blootstelden aan fragmenten van drie tumor-geassocieerde eiwitten: **WT1** (Wilms-tumor 1), **PRAME** (preferentieel tot expressie gebracht antigeen in melanoom) en **survivine**, een eiwit dat betrokken is bij celoverleving en celdeling. Deze eiwitten kunnen voorkomen in hersentumoren bij kinderen en als herkenningspunten voor immuuncellen dienen, maar ze zijn niet uniek voor kanker.

Dit waren geen **CAR-T-cellen**, T-cellen die genetisch zijn aangepast om een in het laboratorium ontworpen receptor te dragen — een nieuwe sensor voor een gekozen doelwit. ReMIND koos een andere aanpak: natuurlijk voorkomende T-cellen die reageerden op de drie eiwitfragmenten werden geselecteerd en vermeerderd, zonder ze genetisch te modificeren. De cellen werden getest, ingevroren en later via een ader toegediend. Door op drie doelwitten in plaats van één te mikken, hoopten de onderzoekers de kans te verkleinen dat een tumor met verschillende soorten cellen kon ontsnappen doordat slechts een deel van de cellen één bepaald doelwit droeg.

Waarom verschilt dit van CAR-T?

Bij de productie van CAR-T krijgen T-cellen een nieuwe, kunstmatige receptor, zodat ze een gekozen marker rechtstreeks kunnen herkennen. Bij de productie van TAA-T wordt geen receptor toegevoegd. Er wordt een gemengde populatie ongemodificeerde T-cellen gekweekt waarvan de bestaande receptoren reageren op eiwitfragmenten die samenhangen met WT1, PRAME of survivine. Dit zijn verschillende manieren om een immuuncelbehandeling te maken; bewijs dat de ene aanpak bij een bepaalde kanker werkt, kan niet op de andere worden overgedragen.

Dat is een aannemelijke strategie, geen aangetoond klinisch mechanisme. De studie liet niet zien dat de toegediende cellen een bepaalde tumor binnendrongen, daar bleven bestaan of de tumor doodden. De primaire vragen waren fundamenteeler: kon een bruikbaar product worden gemaakt, kon het worden toegediend, welke dosis moest naar een volgende studie worden meegenomen, en welke toxiciteiten traden op?

ReMIND omvatte drie groepen in Children's National Hospital. **Arm A** omvatte nieuw gediagnosticeerd **diffuus intrinsiek ponsglioom (DIPG)**, een agressieve tumor die door de pons groeit, een deel van de hersenstam, en moeilijk operatief te verwijderen is. **Arm B** omvatte tumoren van hersenen en ruggenmerg buiten de hersenstam die waren teruggekeerd, niet op behandeling reageerden of waren verergerd. Geen van beide groepen kreeg lymfodepletie, een korte chemotherapiekuur die vóór een immuuncelinfusie tijdelijk een deel van de bestaande immuuncellen van het lichaam vermindert. **Arm C** was een uitbreidingsgroep van vier patiënten met teruggekeerde tumoren buiten de hersenstam en voegde deze chemotherapie vóór de infusie toe, met fludarabine en cyclofosfamide.

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 gebruikte drie armen met verschillende ziekten en verschillend gebruik van chemotherapie vóór de infusie. In arm A werd de overleving vanaf de diagnose gemeten; in armen B en C vanaf de eerste TAA-T-infusie. De schattingen kunnen daarom niet rechtstreeks worden vergeleken.

The Clean Paper CC BY 4.0

Eenenvijftig patiënten gaven toestemming; drieëndertig kregen een infusie

Bij iedere praktische stap werd het aantal patiënten kleiner.

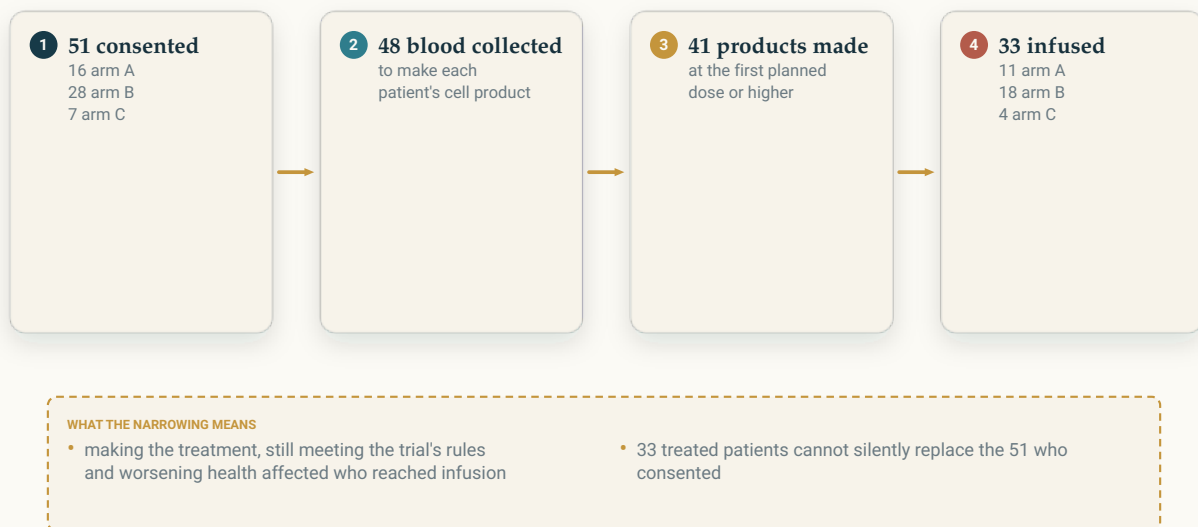
Eenenvijftig patiënten gaven toestemming. Bij 48 werd bloed afgenomen. Voor 41 van die 48, oftewel 85,4%, werd een TAA-T-product gemaakt op ten minste de eerste geplande dosis van de studie. Drieëndertig patiënten kregen ten minste één infusie: 11 in arm A, 18 in arm B en 4 in arm C.

Sommige patiënten kwamen vóór de behandeling niet langer in aanmerking of overleden. Zeven patiënten bij wie bloed was afgenomen bereikten geen bruikbaar product op het eerste geplande dosisniveau: bij zes vermenigvuldigden de cellen zich onvoldoende in het laboratorium en bij één slaagde het product niet voor een verplichte kwaliteitscontrole. Negen patiënten bij wie de eerste opbrengst ontoereikend was, moesten naar een lagere dosis worden overgeplaatst.

Het proces verbeterde tijdens de studie. Na grotere bloedafnames en veranderingen in de manier waarop de cellen werden gekweekt, leverden alle 14 patiënten bij wie daarna bloed werd afgenomen ten minste één behandelingsdosis op de eerste geplande dosis of hoger. Dat is werkelijk bewijs over de maakbaarheid van de behandeling. Het is geen resultaat over de uitkomst voor patiënten.

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

De studie begon met 51 patiënten die toestemming gaven en behandelde er 33 met een infusie. De ontbrekende 18 maken deel uit van het bewijs: bloedafname, productie van de behandeling, blijvend voldoen aan de studieregels en verslechterende gezondheid bepaalden allemaal wie de behandeling bereikte.

The Clean Paper CC BY 4.0

Met zijn statistische model voor dosis en veiligheid koos de studie als doel **80 miljoen cellen per dosis voor iedere vierkante meter geschat lichaamsoppervlak (8×10^7 cellen/m²)**. Het lichaamsoppervlak is een klinische schatting van de totale lichaams grootte op basis van lengte en gewicht; het betekent niet dat artsen een stukje huid, de hersenen of de tumor opmaten. In oncologische en pediatrische studies wordt het gebruikt om een geplande dosis aan patiënten van verschillende grootte aan te passen. Een patiënt met een geschat lichaamsoppervlak van 1,2 m² zou bijvoorbeeld een streefdosis van 96 miljoen cellen voor één infusie krijgen. Het model bestempelde 80 miljoen cellen per m² ook als de geschatte maximaal verdraagbare dosis: de hoogste dosis die naar verwachting onder de onaanvaardbare toxiciteitsdrempel van de studie zou blijven. De formulering doet ertoe: bij de daadwerkelijk behandelde patiënten werd nooit een waarneembaar toxiciteitsplafond bereikt. Dit was een modelmatige aanbeveling voor een fase 2-studie, geen bewijs dat de dosis in brede zin veilig is.

De meeste geregistreeerde bijwerkingen waren mild of matig. Eén fataal voorval voldeed aan de regel voor dosisbeperkende toxiciteit

Een ongewenst voorval is ieder gezondheidsprobleem dat tijdens de studie wordt geregistreerd; het is niet automatisch door de behandeling veroorzaakt. Graad 1 en 2 betekenen mild of matig, graad 3 is ernstig, graad 4 is levensbedreigend en graad 5 is overlijden. In ReMIND waren 293 van de 332 geregistreeerde ongewenste voorvallen, oftewel 88%, van graad 1 of 2. Veelvoorkomende voorvallen waren hoofdpijn, vermoeidheid of lusteloosheid, misselijkheid en braken. Drie van de 33 patiënten die een infusie kregen, hadden voorvallen van graad 3 of hoger die na de behandeling ontstonden of verergerden en ten minste mogelijk verband hielden met TAA-T-therapie. Twee patiënten hadden mogelijk gerelateerde ernstige voorvallen met oedeem — zwelling in of rond de hersenen of tumor.

Een van hen was **P27**, een patiënt met DIPG. Tien dagen na de infusie ontwikkelde P27 hydrocefalus, een gevaarlijke ophoping van vocht in de hersenen, samen met tumorzwelling en ademnood. De patiënt verbeterde niet nadat artsen een afvoerbuis, een shunt, hadden geplaatst en de behandeling met steroïden hadden verhoogd om de zwelling te verminderen. Het fatale voorval werd geclassificeerd als **dosisbeperkende toxiciteit van graad 5**: volgens het protocol was het ernstig genoeg om tegen verdere dosisverhoging te tellen.

Het veiligheidsverslag van de studie bewaart twee beoordelingen van de oorzaak tegelijk: het voorval werd mogelijk gerelateerd aan TAA-T-therapie en waarschijnlijk gerelateerd aan de onderliggende ziekte geacht. De beeldvorming paste bij tumorprogressie. De studie kan niet één oorzaak aanwijzen, en een artikel erover moet dat evenmin doen.

Het overlijden leidde tot een pauze in de inclusie. Het protocol werd aangepast om een langere periode van neurologische stabiliteit en een korter interval tussen bestraling en de eerste infusie te vereisen. Daarna werden nog vijf patiënten in arm A op dezelfde of hogere geplande doses behandeld, zonder een nieuw voorval dat aan de dosisbeperkende regel voldeed.

Het tweede ernstige voorval trad op bij **P42**, die een verergerend diffuus middellijnglioom in de thalamus had, een diep gelegen deel van de hersenen. Zestien dagen na de infusie liet magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) hersenzwelling zien, samen met hoofdpijn en andere neurologische symptomen. Na bevacizumab, een middel dat tumorgerelateerde zwelling kan verminderen, keerden de symptomen terug naar hun eerdere niveau. Dit voorval voldeed niet aan de dosisbeperkende regel.

Alle vier patiënten in arm C ontwikkelden tijdelijke cytopenieën van graad 3 — lage aantallen bloedcellen — zoals verwacht door de chemotherapie vóór de infusie; deze voorvallen werden uitgesloten van de gecombineerde veiligheidsanalyse van TAA-T. Eén deelnemer in de gehele studie voldeed achteraf aan de criteria voor een mild cytokinevrijgavesyndroom, een ontstekingsreactie door het hele lichaam die kan optreden wanneer immuuncellen worden geactiveerd.

De afgewogen conclusie is dat de TAA-T-behandeling in dit kleine fase 1-cohort over het algemeen verdraagbaar was. Het onvoorwaardelijke woord **veilig** zou de geringe omvang van de studie, de twee

ernstige zwellingsvoorvallen en de fatale dosisbeperkende toxiciteit uitwissen.

Wat er in de cohorten gebeurde

De twee klinische populaties moeten afzonderlijk worden gehouden.

In arm A, de DIPG-groep, bedroeg de mediane progressievrije overleving — de tijd tot de tumor verergerde of de patiënt overleed — **10,5 maanden vanaf de diagnose**. De mediane algehele overleving — de tijd dat patiënten in leven bleven — bedroeg **13,7 maanden vanaf de diagnose**. Bij tien patiënten konden de scans volgens de vooraf vastgelegde responsregels van het protocol worden beoordeeld: zes hadden stabiele ziekte, wat betekent dat er noch genoeg krimp was om als respons te tellen, noch genoeg groei om als progressie te tellen, en vier hadden progressieve ziekte. **Geen enkele scan liet voldoende krimp of verdwijning zien om de vooraf vastgelegde drempel voor een objectieve respons te halen.**

Armen B en C voegden verschillende tumoren buiten de hersenstam samen die waren teruggekeerd, niet op behandeling reageerden of verergerden, omdat arm C op zichzelf te klein was voor een zinvolle vergelijking. Hier werd de overleving vanaf de **eerste infusie** geteld, niet vanaf de diagnose. De mediane tijd tot tumorverergering of overlijden bedroeg **5,0 maanden**, en de mediane overleving **12,7 maanden**, beide vanaf de infusie. Die schattingen kunnen niet rechtstreeks met de vanaf diagnose gemeten cijfers van arm A worden vergeleken.

Van tien patiënten in armen B en C met meetbare ziekte — ten minste één tumorgebied dat op scans betrouwbaar kon worden opgemeten — hadden er vijf stabiele ziekte en vijf progressieve ziekte. Een van de vijf patiënten die als stabiele ziekte werden geclassificeerd, P37, had een afname van de laesie met meer dan 90%, maar verslechterde voordat een tweede scan dit kon bevestigen. Voor een partiële respons was voldoende krimp nodig om de vooraf vastgelegde drempel van het protocol te overschrijden én een latere bevestigende scan. Daarom classificeerde het protocol het resultaat van P37 niet als partiële respons.

Nog eens vijf patiënten hadden ziekte die niet meetbaar maar wel evalueerbaar was: artsen konden verandering op de scans beoordelen, maar geen tumorgebied voldeed aan de voorwaarden voor een betrouwbare maatmeting. Hun beste responsen waren één complete respons, drie keer stabiele ziekte en één keer progressieve ziekte. De complete respons betrof P41. Volgens de scanregels van het protocol betekende ‘complete respons’ dat de zichtbare niet-doellaesie verdween; het betekende geen bewezen genezing. Het was geen betrouwbare procentuele afname van een meetbare doellaesie en hoort niet thuis in de groep van tien patiënten met meetbare ziekte.

Hoe classificeren radiologen een respons?

Vóór de behandeling wijzen radiologen ‘doellaesies’ aan die groot en duidelijk genoeg zijn om herhaaldelijk te meten. Andere zichtbare ziekte kan als ‘niet-doelziekte’ worden gevolgd zonder er een betrouwbare procentuele verandering aan toe te kennen. Voor een partiële respons is voldoende krimp van gemeten doellaesies nodig en doorgaans een latere scan die

dit bevestigt. Voor een complete respons is volgens de toepasselijke scancriteria verdwijning nodig. Deze labels beschrijven beelden op bepaalde tijdstippen; ze bewijzen op zichzelf geen genezing en tonen niet welke behandeling de verandering veroorzaakte.

Drie levens, drie verschillende verhalen over het bewijs

De drie lange perioden worden het gemakkelijkst verkeerd begrepen wanneer ze tot één zin worden samengeperst. Hun behandelgeschiedenis en meetbeperkingen waren niet hetzelfde.

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 en P36 hadden ieder een lange gedocumenteerde ziektevrije periode na de eerste infusie, maar hun eerdere behandelingen, latere behandelingen, meetbaarheid bij aanvang en follow-upstatus verschilden. De tijdlijnen tonen de volgorde, niet de oorzaak.

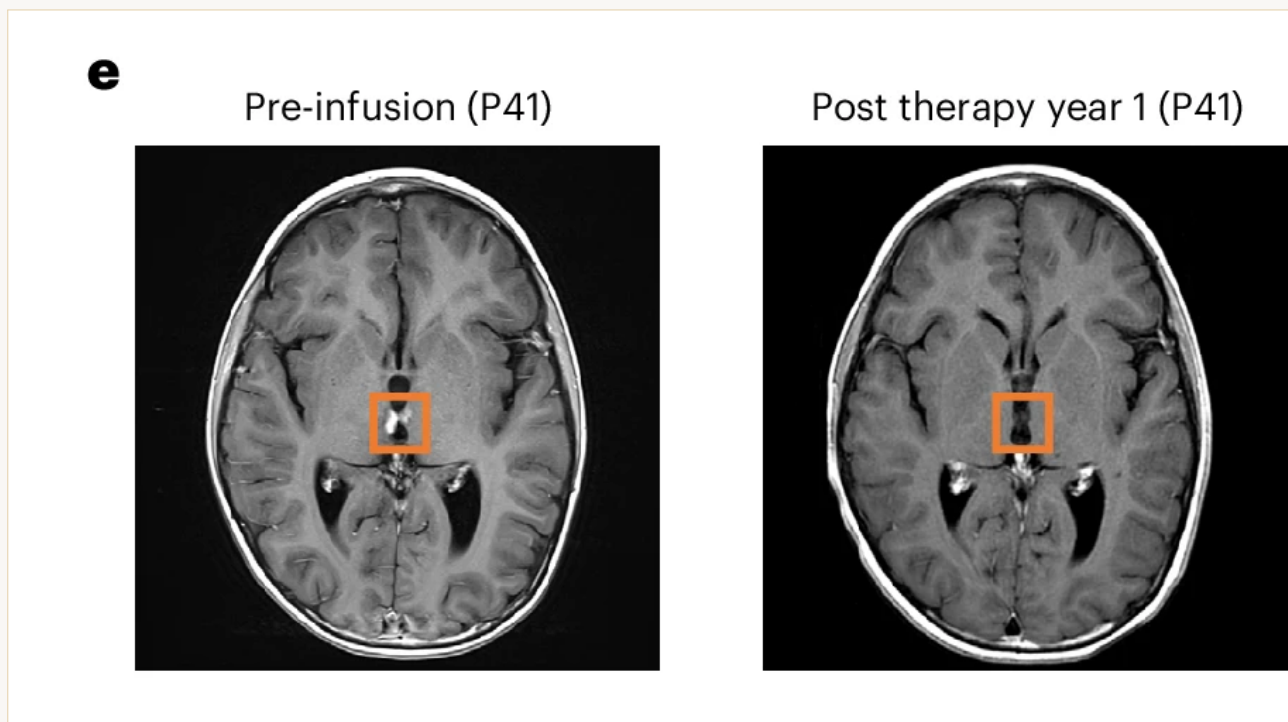
The Clean Paper CC BY 4.0

P41: een complete respons met een moeilijk te beoordelen uitgangssituatie

P41 kwam op 8-jarige leeftijd in de studie met een **teruggekeerd astroblastoom met een EWSR1-BEND2-genherschikking**, een zeldzaam tumorkenmerk waarbij twee genen aan elkaar zijn gekoppeld. De tumor bevond zich in de derde ventrikel, een van de met vocht gevulde ruimten diep in de hersenen. Het kind had een operatieve verwijdering en gerichte bestraling ondergaan, daarna

ongeveer zeven maanden vóór TAA-T een tweede bestralingskuur en een lage dosis chemotherapie die ongeveer twee maanden vóór de infusie was afgerond. P41 kwam in arm C, kreeg de immuunverlagende chemotherapie vóór de infusie en daarna drie TAA-T-infusies.

Nadat specialisten de hersenscans opnieuw hadden beoordeeld, werd de ziekte bij aanvang geclassificeerd als **niet meetbaar maar wel evalueerbaar**: zichtbaar genoeg om te beoordelen, maar niet geschikt voor een betrouwbare maatmeting. Ongeveer één jaar na de laatste infusie ondersteunde het verdwijnen van de niet-doellaesie de classificatie van de auteurs als complete respons op beeldvorming. De brongegevens tonen een ziektevrije periode van meer dan **41,2 maanden vanaf de eerste infusie**, die op de peildatum van 1 januari 2026 nog voortduurde.



Deze post-contrast T1-gewogen MRI-beelden tonen de hersenen van P41 vóór de infusie en één jaar na de laatste infusie. De oranje vierkanten, toegevoegd door de auteurs van de studie, markeren het gebied waar vóór de infusie een aankleurende laesie aanwezig was en die na één jaar afwezig was; de auteurs classificeerden dit als een complete respons. De verdwijning is een echte en hoopvolle waarneming, maar dit ene geval kan niet vertellen wat haar veroorzaakte: de ziekte van P41 was bij aanvang evalueerbaar maar niet betrouwbaar meetbaar, het kind had vóór TAA-T herbestraling en chemotherapie gekregen, de respons trad vertraagd op en de studie had geen controlegroep.

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

Dit is de opvallendste waarneming van de studie en tegelijk haar kwetsbaarste causale verhaal. Het natuurlijke verloop van de tumor is onvolledig bekend. De hoeveelheid levensvatbare tumor bij aanvang was moeilijk te bevestigen. Herbestraling en chemotherapie kwamen vóór de cellen. De respons trad vertraagd op en er was geen controlegroep.

Het immunologische bewijs dicht die kloof niet. De studie gebruikte een **ELISpot-test**, een laboratoriumtest die signalen detecteert die afzonderlijke T-cellen afgeven wanneer ze op een gekozen doelwit reageren. De voor P41 geproduceerde cellen testten negatief volgens de oorspronkelijke analy-

seregels van de studie. Alleen bij een minder strenge heranalyse verscheen een positief resultaat; dat werd later verwijderd vanwege zorgen over fout-positieve uitslagen. De testplaat was gebarsten, leakage was mogelijk en er was geen product meer over om opnieuw te testen. De onderzoekers konden de toegediende cellen ook niet volgen aan de hand van hun unieke T-celreceptorvingerafdrukken, **clonotypen** genoemd. Er was geen product meer om vast te stellen welke vingerafdrukken bij de infusie hoorden, en latere gemengde immuuncelmonsters uit bloed werden alleen gebruikt voor een brede analyse, niet voor een rechtstreekse vergelijking tussen product en bloed. De beschikbare monsters konden daardoor geen langdurige persistentie of uitbreiding van cellen uit het infusieproduct rechtstreeks aantonen.

Wat kunnen deze immuuntests laten zien?

ELISpot vraagt of T-cellen in het laboratorium een signaal afgeven wanneer ze aan een geselecteerd doelwit worden blootgesteld. Het volgen van receptorvingerafdrukken vraagt of dezelfde T-celfamilies die in het infusieproduct werden gevonden later in bloed of weefsel kunnen worden teruggevonden en gemeten. Een overtuigend resultaat zou een keten van doelwitherkenning naar persistentie kunnen ondersteunen, maar nog steeds niet bewijzen dat de cellen een klinische respons veroorzaakten. Hier lieten technische problemen en ontbrekende gekoppelde monsters zelfs die ondersteunende keten onvolledig.

De studie toonde dus niet aan dat de toegediende cellen van P41 de bedoelde doelwitten herkenden, in het lichaam bleven of de complete respons veroorzaakten.

P35: meer dan 31,8 maanden, waarna de follow-up eindigde

P35 kwam op 14-jarige leeftijd in de studie met een medulloblastoom van graad 4, een hooggradige hersenkanker die voor het eerst op 7-jarige leeftijd was vastgesteld. Tegen de inclusie was de ziekte drie keer teruggekeerd en had de patiënt **17 ziektegerichte behandelingen** gekregen.

Na TAA-T rapporteert het artikel langdurige stabiliteit op scans zonder aanvullende antitumorbehandeling. De brongegevens documenteren een ziektevrije periode van meer dan **31,8 maanden vanaf de eerste infusie**. Op dat moment verliet P35 de studie. In de statistiek van de studie werd de observatie **gecensureerd**: de follow-up stopte daar, zonder aan te nemen wat er daarna gebeurde. De periode mag niet tot de uiteindelijke peildatum van het artikel worden doorgetrokken.

Bij aanvang kon de ziekte niet betrouwbaar worden gemeten of op scans voldoende worden beoordeeld om een respons te classificeren. De uitgebreide behandelgeschiedenis en het ontbreken van een gerandomiseerde vergelijking maken het onmogelijk de periode aan één interventie toe te schrijven.

P36: operatie en chemotherapie vóór, gerichte behandeling na de cellen

P36 kwam op 14-jarige leeftijd in de studie met een teruggekeerd pediatriesch glioblastoom na progressie tijdens standaardchemotherapie plus bestraling en een experimentele **PARP-remmer**, een

middel dat bedoeld is om een route te blokkeren waarmee tumorcellen beschadigd DNA herstellen. De tumor verergerde ongeveer drie maanden vóór de eerste infusie; vóór TAA-T volgden een nieuwe operatie en chemotherapie met temozolomide.

Tijdens de actieve TAA-T-behandeling werd geen ziektegerichte therapie gegeven, maar na de laatste infusie kreeg P36 zeven maanden een **CDK4/6-remmer**, een gericht geneesmiddel dat is ontworpen om de celdeling af te remmen. De brongegevens documenteren een ziektevrije periode van meer dan **51,6 maanden vanaf de eerste infusie**, die bij de peildatum van de studie nog voortduurde.

Die periode is de langste van de drie. Zij ligt ook binnen een reeks met een operatie, chemotherapie, TAA-T en een latere gerichte behandeling. De studie kan hun effecten niet van elkaar scheiden.

Waarom ‘na’ niet ‘door’ mag worden

Deze casussen zijn juist belangrijk wanneer hun beperkingen ernaast blijven staan.

ReMIND was niet gerandomiseerd, had geen gelijktijdige controlegroep en was niet groot genoeg of ontworpen om te testen of de behandeling werkte. Armen B en C combineerden verschillende diagnoses, hoeveelheden ziekte, eerdere behandelingen en verwachte ziekteverlopen; het samenvoegen was een beschrijvende keuze die werd gemaakt nadat de onderzoekers de gegevens hadden gezien. Arm C voegde vóór de infusie immuunverlagende chemotherapie toe, arm B niet. Sommige patiënten kregen na TAA-T aanvullende therapie. De mensen die zonder progressie bleven, hadden bij aanvang zeer weinig zichtbare tumor, wat op zichzelf de uitkomst kan beïnvloeden.

ClinicalTrials.gov en het artikel tellen deelname verschillend. Het register vermeldt momenteel 33 mensen als geïncludeerd en richt zijn belangrijkste veiligheidsmaat op de eerste 42 dagen. Het artikel en het protocol beginnen met 51 mensen die toestemming gaven, melden dat 33 een infusie kregen en omschrijven de hoofdvragen als veiligheid, de vraag of de behandeling kon worden gemaakt en toegediend, en welke dosis verder moest worden onderzocht. Dit artikel gebruikt de definities uit het artikel en protocol in plaats van de twee telsystemen samen te voegen.

Geen van die kanttekeningen maakt de drie perioden onbelangrijk. Ze bepalen welk gewicht het bewijs kan dragen.

Het resultaat is een **voorlopig signaal**: een reden om de strategie te testen in een studie die is ontworpen om het voordeel te schatten, met duidelijkere biologische metingen en een vergelijkingsgroep die behandeling kan onderscheiden van selectie, timing en andere zorg. Het is geen bewijs dat drie kinderen door T-cellen zijn genezen. Het is geen bewijs dat de cellen de bloed-hersenbarrière — de beschermende grens tussen circulerend bloed en hersenweefsel — overstaken en de tumoren doodden. Het is geen behandeling die gezinnen momenteel buiten onderzoek kunnen aanvragen.

Wat volgt

De praktische vraag van ReMIND — kon de behandeling worden gemaakt en toegediend? — vereist twee tellingen. Voor 41 van de 48 patiënten bij wie bloed werd afgenomen, werd een TAA-T-product gemaakt op de eerste geplande dosis van de studie of hoger, terwijl 33 van de 51 patiënten die toestemming gaven ten minste één infusie kregen. Ook het productieproces verbeterde tijdens de studie. De klinische geschiedenissen rechtvaardigen vervolgonderzoek, maar de volgende studie moet een andere vraag stellen.

Onderzoekers zullen moeten vaststellen of de cellen hun bedoelde doelwitten betrouwbaar herkennen, waar ze heen gaan, hoelang ze blijven bestaan en of de uitkomsten verbeteren ten opzichte van andere zorg. Grotere studies zijn ook nodig om zeldzame schade te karakteriseren. Een toekomstige studie die is ontworpen om voordeel te testen, moet de verschillen behouden die deze fase 1-studie niet kon ontwarren: tumortype, hoeveelheid ziekte, chemotherapie vóór de infusie, eerdere behandeling en behandeling die nadien werd gegeven.

Voor gezinnen die met hersentumoren bij kinderen te maken krijgen, is onzekerheid niet hetzelfde als leegte. Drie lange perioden kunnen aandacht verdienen zonder in een belofte te worden veranderd. De meest respectvolle vorm van hoop is de vorm die eerlijk vertelt hoeveel nog onbekend is.

Redactionele noot: wat de cijfers niet kunnen dragen

Het is natuurlijk te wensen dat dit verhaal eindigde met de genezing van ieder kind. Dat doet het niet. ReMIND werd uitgevoerd bij ziekten waarbij gezinnen voor verschrikkelijke keuzes kunnen staan en artsen moeten handelen zonder te weten of een experimentele behandeling zal helpen, geen effect zal hebben of schade zal veroorzaken.

De studie registreerde lange ziektevrije perioden. Zij registreerde ook ernstige ongewenste voorvallen en het overlijden van P27. De onderzoekers beoordeelden dat fatale voorval als mogelijk gerelateerd aan TAA-T en waarschijnlijk gerelateerd aan de onderliggende ziekte; de beeldvorming paste bij progressie. Die onzekerheid kan achteraf niet worden opgelost en mag niet in verwijt worden veranderd.

De code P27 beschermt de privacy van een kind. Hij mag het kind niet abstract maken. Achter ieder patiëntnummer stond een jong mens, een gezin dat onder druk beslissingen nam en een klinisch team dat verantwoordelijk was voor zorg in omstandigheden waarin geen enkele optie zekerheid bood. Deelname verplichtte niemand tot een hoopvolle of 'heldhaftige' uitkomst, en een overlijden wordt geen aanvaardbare prijs alleen omdat later onderzoek er mogelijk van leert.

Medische vooruitgang ontstaat niet alleen door behandelingen die genezen. Een fase 1-studie kan ook vaststellen wat kan worden gemaakt en toegediend, een dosis voor verder onderzoek aanwijzen, tonen welke schade aandacht vereist en aangeven hoe een protocol moet veranderen. Die kennis maakt lijden niet goed. Zij schept een plicht om het eerlijk te rapporteren, ermee latere studies veiliger te maken en de mensen te herinneren die haar mogelijk maakten.

Heldere samenvatting

ReMIND was een vroege fase 1-studie van T-cellen die uit het eigen bloed van iedere deelnemer werden gekweekt en in het laboratorium vermeerderd om te reageren op drie eiwitten die in kankercellen kunnen voorkomen. Van 51 kinderen en jongvolwassenen met hersen- of ruggenmergtumoren met een hoog risico die toestemming gaven, werd bij 48 bloed afgenomen, werd voor 41 een product gemaakt op de eerste geplande dosis of hoger en kregen 33 ten minste één infusie. De meeste geregistreerde gezondheidsproblemen waren mild of matig, maar drie behandelde patiënten hadden ernstige of zwaardere voorvallen die ten minste mogelijk gerelateerd werden geacht; twee hadden mogelijk gerelateerde ernstige zwelling van hersenen of tumor, waaronder één overlijden dat aan de dosisbeperkende regel van de studie voldeed. In de groep met agressieve hersenstamtumoren liet geen enkele scan voldoende krimp of verdwijning zien om de vooraf vastgelegde responsdrempel te halen. In de groepen met tumoren buiten de hersenstam hadden drie jonge patiënten ziektevrije perioden van meer dan 31,8, 41,2 en 51,6 maanden vanaf de eerste infusie, waaronder één complete respons volgens de scancriteria. De follow-up eindigde toen één patiënt de studie verliet; de andere twee perioden liepen op de peildatum nog door. De studie had geen controlegroep, was niet ontworpen om voordeel vast te stellen en kan niet aantonen dat de experimentele T-celtherapie die uitkomsten veroorzaakte.

Zonder omwegen

Wat het artikel laat zien: Voor 41 van de 48 patiënten bij wie bloed werd afgenomen, werd op de eerste geplande dosis van de studie of hoger een gepersonaliseerd T-celproduct gemaakt dat op drie tumor-geassocieerde eiwitten was gericht; 33 van de 51 patiënten die toestemming gaven, kregen ten minste één infusie. Een statistisch model koos een dosis voor later onderzoek. De studie documenteerde de gezondheidsproblemen die optraden en registreerde drie lange ziektevrije perioden na de infusie.

Wat veelbelovend maar onbewezen is: Dat de experimentele T-cellen bij sommige patiënten aan ziektecontrole bijdroegen, vooral bij patiënten met bij aanvang zeer weinig zichtbare tumor, en na gecontroleerd onderzoek klinisch bruikbaar zouden kunnen worden.

Wat het niet laat zien: Dat de behandeling drie kinderen genas; dat zij de complete respons of de lange perioden veroorzaakte; dat is aangetoond dat de toegediende cellen van P41 de bedoelde doelwitten herkenden of in het lichaam bleven; dat de aanpak werkt bij deze agressieve hersenstamtumor; of dat de behandeling beschikbaar of in brede zin veilig is.

Belangrijkste beperkingen: Dit was een vroege veiligheids- en dosisstudie waarin iedereen wist welke behandeling werd gegeven en niemand willekeurig aan een vergelijkingsgroep werd toegewezen; 33 patiënten met verschillende diagnoses kregen een infusie; vroege tekenen van voordeel waren niet de hoofdvraag; de overleving werd in de groepen vanaf verschillende uitgangspunten gemeten; arm C omvatte slechts vier behandelde patiënten en gebruikte vóór de infusie immuunverlagende chemotherapie; sommige patiënten kregen andere therapieën; bij de drie uitzonderlijke gevallen was er bij aanvang geen tumorgebied dat betrouwbaar op scans kon

worden gemeten — P41 had nog zichtbare ziekte die artsen konden volgen, terwijl P35 en P36 niet goed genoeg konden worden beoordeeld om een respons te classificeren; laboratoriumbewijs kon de toegediende cellen niet rechtstreeks met de latere uitkomsten verbinden; en één fataal voorval voldeed aan de zwaarste toxiciteitsregel van de studie.

Hoeveel vertrouwen moet een algemene lezer hebben? Veel vertrouwen in de beperkte bevindingen over het maken en toedienen van de behandeling en de gezondheidsproblemen die in deze groep zijn geregistreerd. Veel vertrouwen dat de drie gedocumenteerde perioden na de infusie plaatsvonden. Weinig vertrouwen dat de experimentele T-celtherapie die uitkomsten veroorzaakte, omdat deze studie niet was ontworpen om die vraag te beantwoorden.

Bronnen

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>