The Clean Paper

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

Drie jong pasiënte was jare ná eksperimentele T-selle nog lewend en sonder siekte. Die fase 1-proef kan nie toon wat dié uitkomste veroorsaak het nie

ReMIND het laboratoriumgekweekte T-selle wat uit elke pasiënt se eie bloed gemaak is, aan 33 kinders en jong volwassenes met hoërisiko-breingewasse toegedien. Die selle is vermeerder om op drie proteïene te reageer wat in kankerselle kan voorkom. Drie pasiënte het vanaf die eerste infusie siektevrye tydperke van langer as 31,8, 41,2 en 51,6 maande gehad, waaronder één volledige respons volgens die skanderingskriteria. In die groep met aggressiewe breinstamgewasse het geen skandering genoeg krimping of verdwyning getoon om die proef se voorafbepaalde responsdrempel te bereik nie. Dieselfde vroeë veiligheids- en dosisproef het één sterfte aangeteken wat volgens sy reëls ernstig genoeg was om teen 'n verhoging van die dosis te tel. Sonder 'n vergelykingsgroep kan die studie nie toon of die T-selle die drie uitkomste veroorsaak het nie.

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 het op 22 Julie 2026 ’n outeurskorreksie uitgereik om die bewoording in die verklaring oor mededingende belange te verduidelik. Die gekorrigeerde artikel word hier gebruik; die kliniese data en gevolgtrekkings is nie verander nie.

Author Correction →

Drie jong pasiënte was jare ná eksperimentele T-selle nog lewend en sonder siekte. Die fase 1-proef kan nie toon wat dié uitkomste veroorsaak het nie

Meer as 31,8 maande. Meer as 41,2 maande. Meer as 51,6 maande.

Dit is drie siektevrye tydperke wat vanaf die eerste infusie van ’n eksperimentele T-selbehandeling gedokumenteer is. Die eerste het behoort aan ’n 14-jarige wie se medulloblastoom verskeie kere teruggekeer het; waarneming het geëindig toe die pasiënt die studie verlaat het. Die tweede het behoort aan ’n 8-jarige met ’n seldsame astroblastoom en was steeds aan die gang by die artikel se afsnydatum. Die derde het behoort aan ’n 14-jarige wie se glioblastoom teruggekeer het en was ook nog aan die gang.

’n Maandetelling kan klinies en verwyderd klink. Hier is dit die enigste eerlike manier om die menslike werklikheid in sig te hou. Die artikel vertel nie hoe daardie jare gevoel het nie. Dit vertel wel dat drie jong pasiënte met hoërisiko-breingewasse ná die selle ontvang is, vir tydperke wat in jare gemeet is, lewend was sonder gedokumenteerde siekte.

Dit vertel ons **nie** dat die selle dié uitkomste veroorsaak het nie.

Daardie onderskeid is die ruggraat van hierdie verhaal. ReMIND was oopetiket, wat beteken dat families en klinici geweet het watter behandeling toegedien is. Dit was ook nie-ewekansig: daar was geen toegewese vergelykingsgroep nie. En dit was fase 1, ’n vroeë studie wat in die eerste plek ontwerp is om te toets of veelteiken-T-selle vervaardig, toegedien en teen ’n verdraagbare dosis bestudeer kon word — nie of hulle oorlewing verbeter het nie. Dit het drie uitsonderlike kliniese geskiedenisse aangeteken. Dit het ook in sy groep met aggressiewe breinstamgewasse geen skandering aangeteken wat genoeg krimping of verdwyning getoon het om die proef se voorafbepaalde responsdrempel te bereik nie; twee moontlik behandelingsverwante ernstige gebeurtenisse met gewasswelling; en één noodlottige gebeurtenis wat volgens die proefreëls ernstig genoeg was om teen ’n verhoging van die dosis te tel.

Die jare is werklik. Die toeskrywing is onseker. Albei waarhede hoort in die hoofverhaal.

’n Behandeling wat uit elke pasiënt se eie bloed gemaak is

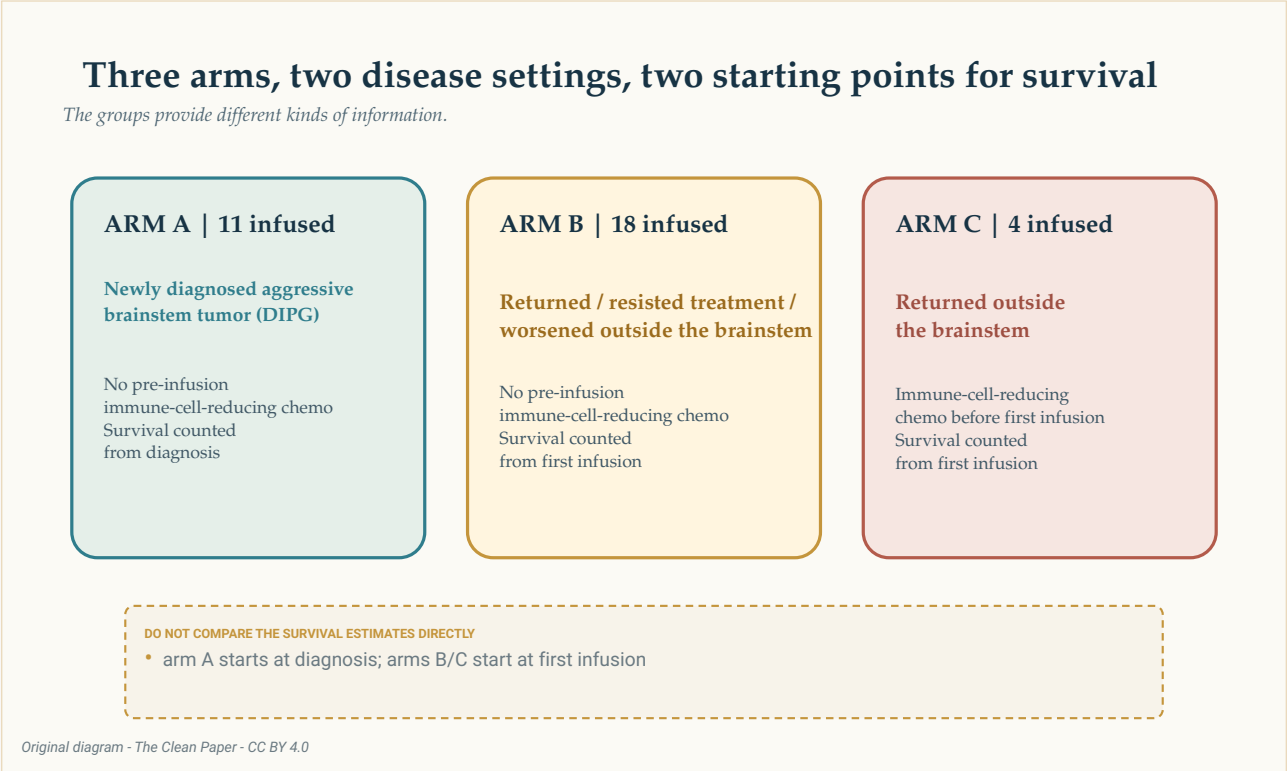
Die behandeling heet **TAA-T-terapie**, kort vir tumor-geassosieerde-antigeenspesifieke T-selle. T-selle is immuunselle wat bepaalde molekulêre fragmente kan herken. Navorsers het bloed van elke deelnemer versamel en daarna daardie persoon se eie T-selle in die laboratorium gekweek terwyl hulle dit aan fragmente van drie tumor-geassosieerde proteïene blootgestel het: **WT1** (Wilms-tumor 1), **PRAME** (voorkeur-uitgedrukte antigeen in melanoom) en **survivin**, ’n proteïen wat by seloorlewing en seldeling betrokke is. Hierdie proteïene kan in pediatriese breingewasse voorkom en as wegwysers vir immuunselle dien, maar hulle is nie uniek aan kanker nie.

Dit was nie **CAR-T-selle** nie. CAR-T-selle is T-selle wat geneties verander is om ’n laboratoriumontwerpte reseptor te dra — ’n nuwe sensor vir ’n gekose teiken. ReMIND het ’n ander benadering gebruik: dit het natuurlik voorkomende T-selle wat op die drie proteïenfragmentteikens gereageer het, gekies en vermeerder sonder om hulle geneties te manipuleer. Die selle is getoets, gevries en later in ’n aar toegedien. Deur op drie teikens eerder as een te mik, het die navorsers gehoop om die kans te verklein dat ’n gewas wat uit verskillende soorte selle bestaan, kan ontsnap omdat slegs sommige selle enige enkele teiken dra.

> **Hoe verskil dit van CAR-T?**
>
> CAR-T-vervaardiging gee T-selle ’n nuwe, kunsmatige reseptor sodat hulle ’n gekose merker direk kan herken. TAA-T-vervaardiging voeg nie ’n reseptor by nie. Dit kweek ’n gemengde bevolking van onveranderde T-selle waarvan die bestaande reseptore reageer op proteïenfragmente wat met WT1, PRAME of survivin geassosieer word. Dit is verskillende maniere om ’n immuunselbehandeling te maak; bewyse dat die een benadering in ’n bepaalde kanker werk, kan nie na die ander oorgedra word nie.

Dit is ’n aanneemlike strategie, nie ’n gedemonstreerde kliniese meganisme nie. Die proef het nie getoon dat die toegediende selle ’n bepaalde gewas binnegegaan, daar volgehou of dit doodgemaak het nie. Die primêre vrae was meer basies: kon ’n bruikbare produk gemaak word, kon dit toegedien word, watter dosis behoort verder getoets te word, en watter toksisiteite het verskyn?

ReMIND het drie groepe by Children’s National Hospital ingeskryf. **Arm A** het pas gediagnoseerde **diffuse intrinsieke pontiene glioom (DIPG)** ingesluit, ’n aggressiewe gewas wat deur die pons, ’n deel van die breinstam, groei en moeilik chirurgies verwyder kan word. **Arm B** het brein- en rugmurggewasse buite die breinstam ingesluit wat teruggekeer, behandeling weerstaan of vererger het. Nie een van dié groepe het limfodeplesie ontvang nie — ’n kort chemoterapiekursus wat sommige van die liggaam se bestaande immuunselle tydelik verminder voordat ’n immuunselinfusie toegedien word. **Arm C** was ’n uitbreiding van vier pasiënte met nie-breinstamgewasse wat teruggekeer het en het dié chemoterapie vóór infusie bygevoeg, met fludarabien en siklofosfamied.



ReMIND het drie arms met verskillende siektes en verskillende gebruik van chemoterapie vóór infusie gehad. Oorlewing in arm A is vanaf diagnose gemeet; oorlewing in arms B en C is vanaf die eerste TAA-T-infusie gemeet, en die skattings kan dus nie direk vergelyk word nie.

The Clean Paper CC BY 4.0

Een-en-vyftig het toestemming gegee; drie-en-dertig het infusies ontvang

Die aantal pasiënte het by elke praktiese stap kleiner geword.

Een-en-vyftig pasiënte het toestemming gegee. Bloed is by 48 versamel. Van dié 48 het 41, of 85,4%, ’n TAA-T-produk gehad wat teen die proef se eerste beplande dosis of hoër vervaardig is. Drie-en-dertig het minstens een infusie ontvang: 11 in arm A, 18 in arm B en 4 in arm C.

Sommige pasiënte het voor behandeling nie meer aan die vereistes voldoen nie of is oorlede. Sewe pasiënte by wie bloed reeds versamel is, het nie ’n bruikbare produk op die proef se eerste beplande dosisvlak bereik nie: ses omdat die selle nie genoeg in die laboratorium vermeerder het nie, en een omdat die produk ’n vereiste gehaltebeheer nie geslaag het nie. Nege pasiënte wie se aanvanklike opbrengs onvoldoende was, moes na ’n laer dosis verskuif word.

Die proses het gedurende die studie verbeter. Ná groter bloedversamelings en veranderinge in die manier waarop die selle gekweek is, het al 14 pasiënte by wie bloed ná dié veranderings versamel is, minstens één behandelingsdosis op die proef se eerste beplande dosis of hoër gelewer. Dit is werklike bewyse oor die vermoë om die behandeling te vervaardig. Dit is nie ’n pasiëntuitkoms nie.

Die proef het met 51 pasiënte wat toestemming gegee het begin en 33 infusies toegedien. Die ontbrekende 18 is deel van die bewyse: bloedversameling, die vervaardiging van die behandeling, die voortgesette voldoening aan die proefreëls en verslegtende gesondheid het almal bepaal wie behandeling bereik het.

The Clean Paper CC BY 4.0

Met sy statistiese dosis-veiligheidsmodel het die studie ’n teiken van **80 miljoen selle per dosis vir elke vierkante meter geraamde liggaamsoppervlakte (8 × 10^7 selle/m²)** gekies. Liggaamsoppervlakte is ’n kliniese skatting van die algehele liggaamsgrootte wat uit lengte en gewig bereken word; dit beteken nie dat dokters ’n stuk vel, die brein of die gewas gemeet het nie. Onkologie- en pediatriese proewe gebruik dit om ’n beplande dosis vir pasiënte van verskillende groottes te skaleer — ’n pasiënt met ’n geraamde liggaamsoppervlakte van 1,2 m^2 sou byvoorbeeld ’n teikendosis van 96 miljoen selle vir één infusie hê. Die model het die dosis van 80 miljoen selle per m^2 ook as die geraamde maksimum verdraagbare dosis aangewys — die hoogste dosis wat na verwagting onder die proef se onaanvaarbare-toksisiteitsdrempel sou bly. Die bewoording is belangrik: die pasiënte wat werklik behandel is, het nooit ’n waargenome toksisiteitsplafon bereik nie. Dit was ’n modelgebaseerde aanbeveling vir ’n fase 2-studie, nie bewys dat die dosis in die algemeen veilig is nie.

Die meeste aangetekende newe-effekte was lig of matig. Een noodlottige gebeurtenis het aan die reël vir dosisbeperkende toksisiteit voldoen

’n Nadelige gebeurtenis is enige gesondheidsprobleem wat tydens die studie aangeteken word; dit is nie outomaties deur die behandeling veroorsaak nie. Grade 1 en 2 beteken lig of matig, graad 3 is ernstig, graad 4 is lewensgevaarlik en graad 5 is die dood. Oor die hele ReMIND-studie was 293 van 332 aangetekende nadelige gebeurtenisse, of 88%, graad 1 of 2. Algemene gebeurtenisse het hoofpyn, moegheid of lusteloosheid, naarheid en braking ingesluit. Drie van die 33 pasiënte wat infusies ontvang het, het graad 3- of erger gebeurtenisse gehad wat ná behandeling verskyn of vererger het en as minstens moontlik met TAA-T-terapie verbandhoudend beskou is. Twee pasiënte het moontlik verwante ernstige gebeurtenisse met edeem gehad — swelling in of rondom die brein of gewas.

Een van hulle was **P27**, ’n pasiënt met DIPG. Tien dae ná infusie het P27 hidrokefalie ontwikkel, ’n gevaarlike ophoping van vloeistof binne die brein, saam met gewasswelling en asemhalingsnood. Die pasiënt het nie verbeter nadat dokters ’n dreineringsbuis, ’n sogenaamde shunt, geplaas en steroïed-behandeling verhoog het om die swelling te verminder nie. Die noodlottige gebeurtenis is as ’n **graad 5-dosisbeperkende toksisiteit** geklassifiseer: volgens die protokol was dit ernstig genoeg om teen verdere dosisverhoging te tel.

Die proef se eie veiligheidsrekord behou twee oordele oor toeskrywing tegelyk: die gebeurtenis is as moontlik verwant aan TAA-T-terapie en waarskynlik verwant aan die onderliggende siekte beskou. Die beeldvorming was in ooreenstemming met gewasprogressie. Die studie kan nie één enkele oorsaak kies nie, en ’n artikel daaroor behoort dit ook nie te doen nie.

Die sterfte het tot ’n onderbreking in inskrywing gelei. Die protokol is verander om ’n langer tydperk van neurologiese stabiliteit en ’n korter interval tussen bestraling en die eerste infusie te vereis. Nog vyf pasiënte in arm A is daarna teen dieselfde of hoër beplande dosisse behandel sonder nog ’n gebeurtenis wat aan die dosisbeperkende reël voldoen het.

Die tweede ernstige gebeurtenis het by **P42** voorgekom, wat ’n verslegtende diffuse middellynglioom in die talamus, ’n diep deel van die brein, gehad het. Sestien dae ná infusie het magnetiese resonansiebeelding (MRI) breinswelling getoon, gepaard met hoofpyn en ander neurologiese simptome. Die simptome het ná bevacizumab, ’n middel wat gewasverwante swelling kan verminder, na hul vorige vlak teruggekeer. Dié gebeurtenis het nie aan die dosisbeperkende reël voldoen nie.

Al vier pasiënte in arm C het tydelike graad 3-sitopenieë ontwikkel — lae bloedseltellings — soos van die chemoterapie vóór infusie verwag is; dié gebeurtenisse is uit die gekombineerde TAA-T-veiligheidsontleding uitgesluit. Een deelnemer in die hele studie het retrospektief aan die kriteria vir ligte sitokienvrystellingsindroom voldoen, ’n liggaamswye inflammatoriese reaksie wat kan voorkom wanneer immuunselle geaktiveer word.

Die gekalibreerde gevolgtrekking is dat TAA-T-behandeling oor die algemeen verdraagbaar was in hierdie klein fase 1-kohort. Die ongekwalifiseerde woord **veilig** sou die grootte van die studie, die

twee ernstige swellinggebeurtenisse en die noodlottige dosisbeperkende toksisiteit uitwis.

Wat oor die kohorte heen gebeur het

Die twee kliniese bevolkings moet apart bly.

In arm A, die DIPG-groep, was die mediaan progressievrye oorlewing — die tyd totdat die gewas vererger het of die pasiënt gesterf het — **10,5 maande vanaf diagnose**. Die mediaan algehele oorlewing — die tyd wat pasiënte lewend gebly het — was **13,7 maande vanaf diagnose**. Tien pasiënte het skanderings gehad wat volgens die protokol se voorafbepaalde responsreëls beoordeel kon word: ses het stabiele siekte gehad, wat beteken dat daar nie genoeg krimping was om as 'n respons te tel of genoeg groei om as progressie te tel nie, en vier het progressiewe siekte gehad. **Geen skandering het genoeg krimping of verdwyning getoon om die proef se voorafbepaalde drempel vir 'n objektiewe respons te bereik nie.**

Arms B en C het verskeie nie-breinstamgewasse wat teruggekeer, behandeling weerstaan of vererger het, saamgevoeg omdat arm C te klein was vir 'n betekenisvolle afsonderlike vergelyking. Hier is oorlewing vanaf die **eerste infusie**, nie vanaf diagnose nie, getel. Die mediaantyd tot gewasverergering of dood was **5,0 maande**, en die mediaantyd lewend was **12,7 maande**, albei vanaf infusie gemeet. Dié skattings kan nie direk met arm A se diagnosegebaseerde getalle vergelyk word nie.

Onder tien pasiënte in arms B en C met meetbare siekte — minstens één gewasgebied wat betroubaar op skanderings gemeet kon word — het vyf stabiele siekte en vyf progressiewe siekte gehad. Een van die vyf pasiënte wat as stabiele siekte geklassifiseer is, P37, het 'n vermindering van meer as 90% in die letsel gehad, maar het agteruitgegaan voordat 'n tweede skandering dit kon bevestig. 'n Gedeeltelike respons het genoeg krimping vereis om die protokol se voorafbepaalde drempel oor te steek én 'n latere skandering om dit te bevestig; daarom het die protokol P37 se resultaat nie as 'n gedeeltelike respons geklassifiseer nie.

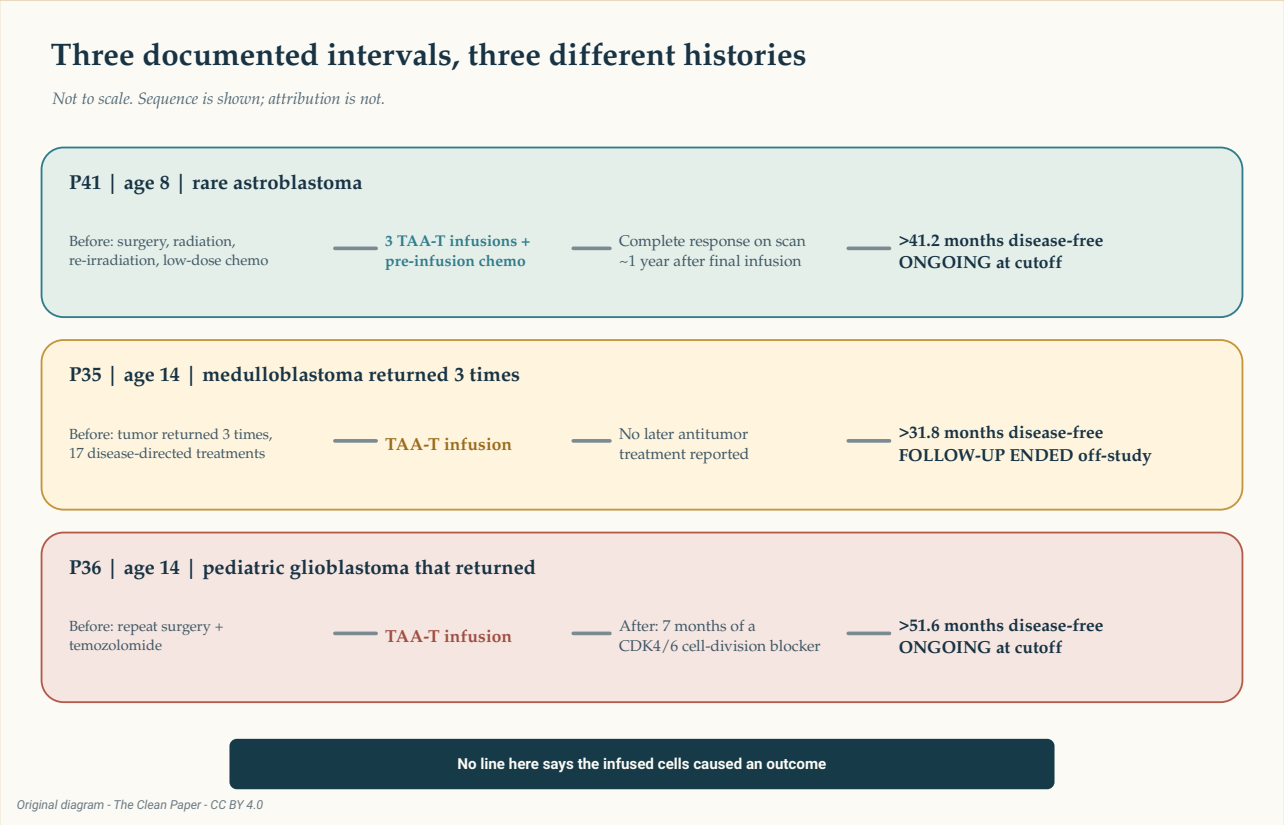
Vyf verdere pasiënte het siekte gehad wat nie meetbaar nie maar steeds evalueerbaar was: dokters kon verandering op die skanderings beoordeel, maar geen gewasgebied het vir betroubare groottemeting gekwalifiseer nie. Hul beste response was één volledige respons, drie gevalle van stabiele siekte en één geval van progressiewe siekte. Die volledige respons het aan P41 behoort. Volgens die protokol se skanderingsreëls het "volledige respons" beteken dat die sigbare nieteikensiekte verdwyn het; dit het nie bewys van genesing beteken nie. Dit was nie 'n betroubare persentasievermindering in 'n meetbare teikenletsel nie en hoort nie by die telling van tien pasiënte met meetbare siekte nie.

> **Hoe klassifiseer radioloë 'n respons?**
>
> Voor behandeling identifiseer radioloë "teiken"-letsels wat groot en duidelik genoeg is om herhaaldelik gemeet te word. Ander sigbare siekte kan as "nieteiken"-siekte gevolg word sonder om 'n betroubare persentasieverandering daaraan toe te ken. 'n Gedeeltelike respons vereis genoeg krimping in gemete teikenletsels en gewoonlik 'n latere skandering om dit te bevestig. 'n Volledige respons vereis verdwyning volgens die toepaslike skanderingskriteria.

> Hierdie etikette beskryf beelde op bepaalde tye; op hul eie bewys hulle nie genesing of identifiseer hulle watter behandeling die verandering veroorsaak het nie.

Drie lewens, drie verskillende verhale van bewyse

Die drie lang tydperke word die maklikste verkeerd gelees wanneer hulle tot één sin saamgepers word. Hul behandelingsgeskiedenisse en meetbeperkings was nie dieselfde nie.



P41, P35 en P36 het elk ’n lang gedokumenteerde siektevrye tydperk ná die eerste infusie gehad, maar hul vorige behandelings, latere behandelings, meetbaarheid by aanvang en opvolgstatus het verskil. Die tydlyne toon volgorde, nie oorsaaklikheid nie.

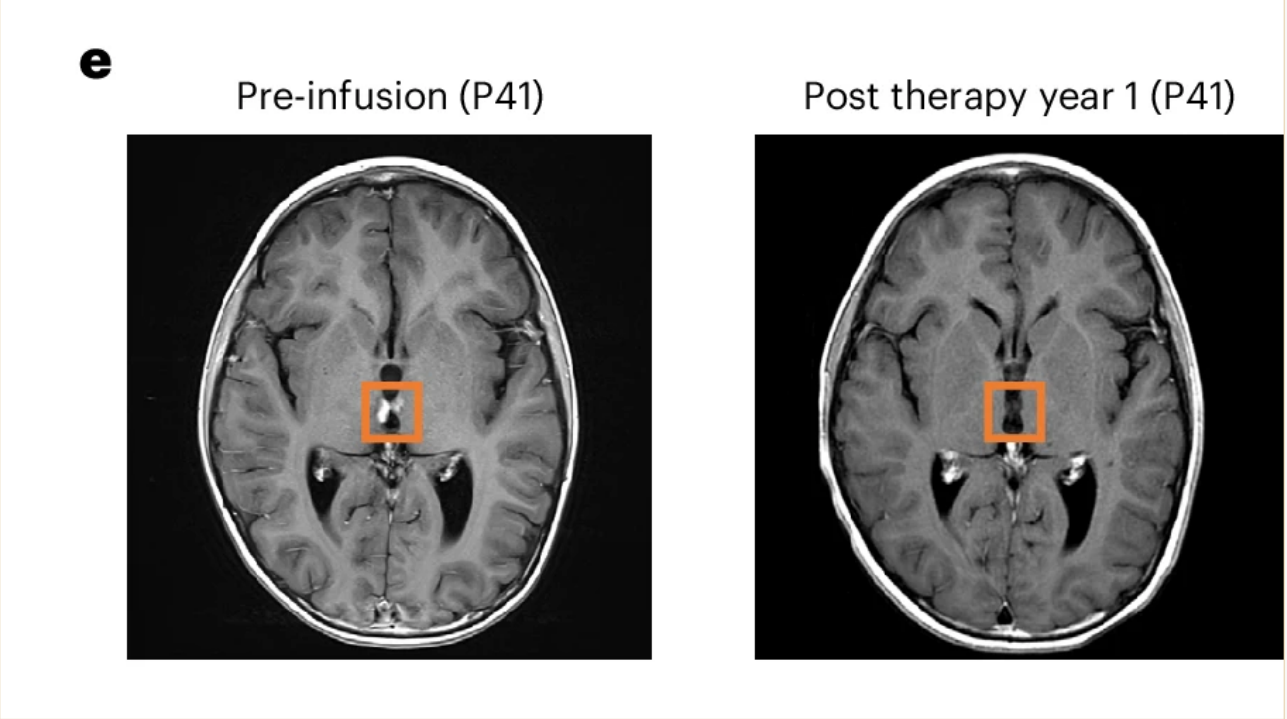
The Clean Paper CC BY 4.0

P41: ’n volledige respons met ’n moeilike aanvangspunt

P41 het op 8-jarige ouderdom tot die proef toegetree met ’n **astroblastoom wat teruggekeer het en ’n EWSR1-BEND2-geenherrangskikking gedra het**, ’n seldsame gewaskenmerk waarin twee gene saamgevoeg het. Dit het die derde ventrikel, een van die vloeistofgevulde ruimtes diep in die brein, betrek. Die kind het chirurgiese verwydering en gefokusde bestraling ondergaan, daarna ’n tweede bestralingskursus ongeveer sewe maande voor TAA-T, en laedosischemoterapie wat ongeveer twee

maande voor infusie voltooi is. P41 het tot arm C toegetree, die immuunverminderende chemoterapie vóór infusie ontvang en daarna drie TAA-T-infusies gekry.

Nadat spesialiste die breinskanderings herbeoordeel het, is die siekte by aanvang as **nie meetbaar nie maar evalueerbaar** geklassifiseer: sigbaar genoeg om te beoordeel, maar nie geskik vir betroubare groottemeting nie. Ongeveer een jaar ná die finale infusie het die verdwyning van die nieteikenletsel die skrywers se klassifikasie van ’n volledige respons op beeldvorming ondersteun. Die brondata toon ’n siektevrye tydperk van meer as **41,2 maande vanaf die eerste infusie**, steeds aan die gang by die afsnydatum van 1 Januarie 2026.



Hierdie T1-geweegde MRI-beelde ná kontras toon P41 vóór infusie en een jaar ná die finale infusie. Die oranje vierkante, wat deur die studieskrywers bygevoeg is, merk die gebied waar ’n kontrasopnemende letsel vóór infusie teenwoordig en op jaar 1 afwesig was; die skrywers het dit as ’n volledige respons geklassifiseer. Die verdwyning is ’n werklike en hoopvolle waarneming, maar hierdie enkele geval kan nie vertel wat dit veroorsaak het nie: P41 se siekte by aanvang was evalueerbaar maar nie betroubaar meetbaar nie, die kind het herbestraling en chemoterapie voor TAA-T ontvang, die respons was vertraag, en die proef het geen kontrolegroep gehad nie.

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

Dit is die proef se opvallendste waarneming en sy broosste kousale verhaal. Die natuurlike verloop van die gewas is onvolledig omskryf. Die hoeveelheid lewensvatbare gewas by aanvang was moeilik om te bevestig. Herbestraling en chemoterapie het die selle voorafgegaan. Die respons was vertraag, en daar was geen kontrolegroep nie.

Die immuunbewyse sluit dié gaping nie. Die studie het ’n **ELISpot-toets** gebruik, ’n laboratoriumtoets wat seine opspoor wat deur individuele T-selle vrygestel word wanneer hulle op ’n gekose teiken reageer. P41 se vervaardigde selle het volgens die studie se oorspronklike ontledingsreëls negatief getoets. ’n Positiewe resultaat het slegs onder ’n minder streng herontleding verskyn en is later ver-

wyder weens kommer oor vals positiewe resultate; die toetsplaat was gekraak, lekkasie was moontlik en geen produk het vir hertoetsing oorgebly nie. Die navorsers kon die toegediende selle ook nie deur hul unieke T-selreseptor-vingerafdrukke, genaamd **klonotipes**, volg nie. Geen produk het oorgebly om vas te stel watter vingerafdrukke tot die infusie behoort het nie, en latere gemengde immuunselmonsters uit bloed is slegs in 'n breë ontleding gebruik, nie vir 'n direkte passing tussen produk en bloed nie. Die beskikbare monsters kon dus nie die langtermynvolharding of vermeerdering van selle uit die infusieproduk direk vasstel nie.

> **Wat kan hierdie immuuntoetse toon?**
>
> ELISpot vra of T-selle 'n sein vrystel wanneer hulle in die laboratorium aan 'n gekose teiken blootgestel word. Nasporing met reseptorvingerafdrukke vra of dieselfde T-selfamilies wat in die infusieproduk voorkom, later in bloed of weefsel gevind en gemeet kan word. 'n Oortuigende resultaat kan 'n ketting van teikenherkenning tot volharding ondersteun, maar sou steeds nie bewys dat die selle 'n kliniese respons veroorsaak het nie. Hier het tegniese probleme en ontbrekende gepaarde monsters selfs dié ondersteunende ketting onvolledig gelaat.

Die studie het dus nie gedemonstreer dat P41 se toegediende selle die beoogde teikens herken, in die liggaam gebly of die volledige respons veroorsaak het nie.

P35: meer as 31,8 maande, waarna opvolg geëindig het

P35 het op 14-jarige ouderdom toegetree met graad 4-medulloblastoom, 'n hoëgraadse breinkanker wat die eerste keer op 7-jarige ouderdom gediagnoseer is. Teen inskrywing het die siekte drie keer teruggekeer en het die pasiënt **17 siektegerigte behandelings** ontvang.

Ná TAA-T rapporteer die artikel langdurige stabiliteit op skanderings sonder bykomende antitumorbehandeling. Die brondata dokumenteer 'n siektevrye tydperk van meer as **31,8 maande vanaf die eerste infusie**. Op daardie punt het P35 die studie verlaat. In die studiestatistiek is die waarneming **gesensureer**: opvolg het daar gestop, sonder enige aanname oor wat daarna gebeur het. Dit mag nie tot die artikel se finale afsnydatum verleng word nie.

By aanvang kon die siekte nie betroubaar gemeet of goed genoeg op skanderings beoordeel word om 'n respons te klassifiseer nie. Die uitgebreide behandelingsgeskiedenis en die afwesigheid van 'n ewekansige vergelyker maak dit onmoontlik om die tydperk aan één ingryping toe te skryf.

P36: chirurgie en chemoterapie vooraf, geteikende behandeling daarna

P36 het op 14-jarige ouderdom toegetree met pediatriese glioblastoom wat teruggekeer het ná progressie onder standaardchemoterapie plus bestraling en 'n eksperimentele **PARP-remmer**, 'n middel wat bedoel is om een roete te blokkeer waarmee gewasselle beskadigde DNS herstel. Die gewas het ongeveer drie maande voor die eerste infusie vererger; herhaalde chirurgie en temozolomiedchemoterapie het voor TAA-T gevolg.

Geen siektegerigte behandeling is tydens die aktiewe TAA-T-behandeling gegee nie, maar ná die finale infusie het P36 sewe maande lank 'n **CDK4/6-remmer** ontvang, 'n geteikende middel wat ontwerp is om seldeling te vertraag. Die brondata dokumenteer 'n siektevrye tydperk van meer as **51,6 maande vanaf die eerste infusie**, steeds aan die gang by die studie se afsnydatum.

Dié tydperk is die langste van die drie. Dit lê ook binne 'n volgorde wat chirurgie, chemoterapie, TAA-T en latere geteikende behandeling bevat. Die proef kan hul uitwerkings nie van mekaar skei nie.

Waarom "ná" nie "as gevolg van" kan word nie

Hierdie gevalbeskrywings maak juis saak omdat hul beperkings langs hulle gehou word.

ReMIND was nie ewekansig nie, het geen gelyktydige kontrolegroep gehad nie en was nie groot genoeg of ontwerp om te toets of die behandeling gewerk het nie. Arms B en C het verskillende diagnoses, hoeveelhede siekte, vorige behandelings en verwagte siekteverlope gekombineer; om hulle saam te voeg was 'n beskrywende keuse wat gemaak is nadat die navorsers die data gesien het. Arm C het immuunverminderende chemoterapie vóór infusie bygevoeg, terwyl arm B dit nie gedoen het nie. Sommige pasiënte het ná TAA-T verdere behandeling gevolg. Die mense wat sonder progressie gebly het, het aan die begin baie min sigbare gewas gehad, wat self die uitkoms kan beïnvloed.

ClinicalTrials.gov en die artikel tel deelname verskillend. Die register lys tans 33 mense as ingeskryf en fokus sy belangrikste veiligheidsmaatstaf op die eerste 42 dae. Die artikel en protokol begin met 51 mense wat toestemming gegee het, rapporteer 33 wat infusies ontvang het, en beskryf hul hoofvrae as veiligheid, of die behandeling vervaardig en toegedien kon word, en watter dosis verder behoort te gaan. Hierdie artikel gebruik die definisies van die artikel en protokol eerder as om die twee telstelsels saam te voeg.

Geen van dié voorbehoude maak die drie tydperke onbelangrik nie. Hulle bepaal watter soort belang die bewyse kan dra.

Die resultaat is 'n **voorlopige sein**: 'n rede om die strategie te toets in 'n studie wat ontwerp is om voordeel te beraam, met duideliker biologiese metings en 'n vergelykingsgroep wat behandeling van seleksie, tydsberekening en ander sorg kan onderskei. Dit is nie bewyse dat drie kinders deur T-selle genees is nie. Dit is nie bewyse dat die selle die bloed-brein-versperring — die beskermende grens tussen sirkulerende bloed en breinweefsel — oorgesteek en die gewasse doodgemaak het nie. Dit is nie 'n behandeling wat families tans buite navorsing kan aanvra nie.

Wat volg hierna

ReMIND se praktiese vraag — kon die behandeling vervaardig en toegedien word? — vereis twee tellings. 'n TAA-T-produk teen die proef se eerste beplande dosis of hoër is vir 41 van die 48 pasiënte by wie bloed versamel is, vervaardig, terwyl 33 van die 51 pasiënte wat toestemming gegee het, minstens

een infusie ontvang het. Die vervaardigingsproses het ook gedurende die proef verbeter. Die kliniese geskiedenisse regverdig verdere werk, maar die volgende studie moet ’n ander vraag stel.

Navorsers sal moet vasstel of die selle hul beoogde teikens betroubaar herken, waarheen hulle beweeg, hoe lank hulle volhou en of uitkomste teenoor ander sorg verbeter. Groter studies sal ook nodig wees om seldsame skade beter te karakteriseer. ’n Toekomstige proef wat ontwerp is om voordeel te toets, moet die onderskeidings behou wat hierdie fase 1-studie nie kon oplos nie: gewastipe, hoeveelheid siekte, chemoterapie vóór infusie, vorige behandeling en behandeling wat daarna gegee is.

Vir families wat pediatriese breingewasse in die gesig staar, is onsekerheid nie dieselfde as leegheid nie. Drie lang tydperke kan aandag verdien sonder om in ’n belofte verander te word. Die mees respekvolle vorm van hoop is dié wat die waarheid vertel oor hoeveel nog onbekend is.

Redaksionele nota: wat die getalle nie kan dra nie

Dit is natuurlik om te wens dat hierdie verhaal geëindig het met elke kind genees. Dit het nie. ReMIND is uitgevoer in siektes waarin families voor verskriklike keuses kan staan en klinici moet optree sonder om te weet of ’n eksperimentele behandeling sal help, geen uitwerking sal hê of skade sal veroorsaak nie.

Die studie het lang siektevrye tydperke aangeteken. Dit het ook ernstige nadelige gebeurtenisse en die dood van P27 aangeteken. Die ondersoekers het daardie noodlottige gebeurtenis as moontlik verwant aan TAA-T en waarskynlik verwant aan die onderliggende siekte beoordeel; beeldvorming was in ooreenstemming met progressie. Dié onsekerheid kan nie ná die tyd opgelos word nie, en dit mag nie in skuld verander word nie.

Die kode P27 beskerm ’n kind se privaatheid. Dit behoort nie die kind abstrak te maak nie. Agter elke pasiëntnommer was ’n jong mens, ’n familie wat onder druk besluite geneem het, en ’n kliniese span wat verantwoordelik was vir sorg in omstandighede waar geen opsie sekerheid gebied het nie. Deelname het nie een van hulle verplig om ’n hoopvolle of “heldhaftige” uitkoms te lewer nie, en ’n dood word nie ’n aanvaarbare prys bloot omdat latere navorsing daaruit kan leer nie.

Mediese vooruitgang kom nie net van behandelings wat genees nie. ’n Fase 1-studie kan ook vasstel wat vervaardig en toegedien kan word, ’n dosis vir verdere toetsing identifiseer, aantoon watter skade aandag vereis en aandui hoe ’n protokol moet verander. Daardie kennis verlos nie lyding nie. Dit skep ’n verpligting om dit eerlik te rapporteer, dit te gebruik om latere studies veiliger te maak en die mense te onthou wat dit moontlik gemaak het.

Kortliks

ReMIND was ’n vroeë fase 1-proef van T-selle wat uit elke deelnemer se eie bloed gekweek en in die laboratorium vermeerder is om op drie proteïene te reageer wat in kankerselle kan voorkom. Van 51 kinders en jong volwassenes met hoërisiko-brein- of rugmurggewasse wat toestemming gegee het, is bloed by 48 versamel, is ’n produk vir 41 teen die eerste beplande dosis of hoër vervaardig, en het 33 minstens een infusie ontvang. Die meeste aangetekende gesondheidsprobleme was lig of

matig, maar drie pasiënte wat infusies ontvang het, het ernstige of erger gebeurtenisse gehad wat as minstens moontlik verwant beskou is; twee het moontlik verwante ernstige swelling van die brein of gewas gehad, waaronder één sterfte wat aan die proef se dosisbeperkende reël voldoen het. In die groep met aggressiewe breinstamgewasse het geen skandering genoeg krimping of verdwyning getoon om die proef se voorafbepaalde responsdrempel te bereik nie. In die nie-breinstamgroepe het drie jong pasiënte siektevrye tydperke van langer as 31,8, 41,2 en 51,6 maande vanaf die eerste infusie gehad, waaronder één volledige respons volgens die skanderingskriteria. Opvolg het geëindig toe een pasiënt die studie verlaat het; die ander twee tydperke was by die afsnydatum steeds aan die gang. Die proef het geen kontrolegroep gehad nie, was nie ontwerp om voordeel vas te stel nie en kan nie toon dat die eksperimentele T-selterapie dié uitkomste veroorsaak het nie.

Nugtere beoordeling

Wat die artikel toon: ’n Gepersonaliseerde T-selproduk wat op drie tumor-geassosieerde proteïene gemik het, is teen die proef se eerste beplande dosis of hoër vervaardig vir 41 van 48 pasiënte by wie bloed versamel is; 33 van 51 pasiënte wat toestemming gegee het, het minstens een infusie ontvang. ’n Statistiese model het ’n dosis vir latere toetsing gekies. Die proef het die gesondheidsprobleme wat voorgekom het, gedokumenteer en drie lang siektevrye tydperke ná infusie aangeteken.

Wat belowend maar onbewys is: Dat die eksperimentele T-selle tot siektebeheer by sommige pasiënte bygedra het, veral dié met baie min sigbare gewas aan die begin, en ná beheerde toetsing klinies nuttig kan word.

Wat dit nie toon nie: Dat die behandeling drie kinders genees het; dat dit die volledige respons of lang tydperke veroorsaak het; dat daar gedemonstreer is dat P41 se toegediende selle die beoogde teikens herken of in die liggaam gebly het; dat die benadering in hierdie aggressiewe breinstamgewas werk; of dat die behandeling beskikbaar of breedweg veilig is.

Belangrikste beperkings: Dit was ’n vroeë veiligheids- en dosisstudie waarin almal geweet het watter behandeling gegee is en niemand ewekansig aan ’n vergelykingsgroep toegewys is nie; 33 pasiënte met verskillende diagnoses het infusies ontvang; vroeë tekens van voordeel was nie die hoofvraag nie; oorlewing is vanaf verskillende beginpunte in die groepe gemeet; arm C het slegs vier pasiënte met infusies bevat en immuunverminderende chemoterapie vóór infusie gebruik; sommige pasiënte het ander behandelings ontvang; die drie uitsonderlike gevalle het nie begin met ’n gewasgebied wat betroubaar op skanderings gemeet kon word nie — P41 het steeds sigbare siekte gehad wat dokters kon volg, terwyl P35 en P36 nie goed genoeg beoordeel kon word om ’n respons te klassifiseer nie; laboratoriumbewyse kon die toegediende selle nie direk aan die latere uitkomste koppel nie; en één noodlottige gebeurtenis het aan die proef se strengste toksisiteitsreël voldoen.

Hoeveel vertroue behoort ’n algemene leser te hê? Hoë vertroue in die eng bevindings oor die vervaardiging en toediening van die behandeling en die gesondheidsprobleme wat in hierdie groep aangeteken is. Hoë vertroue dat die drie gedokumenteerde tydperke ná infusie plaasgevind het. Lae vertroue dat die eksperimentele T-selterapie dié uitkomste veroorsaak het, omdat hierdie proef nie ontwerp is om daardie vraag te beantwoord nie.

Bronne

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