



The CLEAN PAPER

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

Трое молодых пациентов оставались живы без признаков болезни спустя годы после введения экспериментальных Т-клеток. Исследование фазы 1 не может показать, что вызвало эти исходы

В ReMIND 33 детям и молодым взрослым с опухолями мозга высокого риска ввели выращенные в лаборатории Т-клетки, изготовленные из собственной крови каждого пациента. Клетки размножали для реакции на три белка, которые могут присутствовать в раковых клетках. У троих пациентов интервалы без заболевания превысили 31,8, 41,2 и 51,6 месяца от первой инфузии, включая один полный ответ по критериям визуализации. В группе агрессивных опухолей ствола мозга ни один снимок не показал достаточного уменьшения или исчезновения для достижения заранее определённого порога ответа. То же раннее исследование безопасности и дозы зарегистрировало одну смерть, достаточно серьёзную, чтобы по его правилам препятствовать повышению дозы. Без группы сравнения исследование не может показать, вызвали ли Т-клетки три исхода.

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

22 июля 2026 года Nature Medicine опубликовал исправление авторов, уточнившее формулировку декларации о конфликте интересов. Здесь используется исправленная статья; клинические данные и выводы не изменились.

Author Correction →

Трое молодых пациентов оставались живы без признаков болезни спустя годы после введения экспериментальных Т-клеток. Исследование фазы I не может показать, что вызвало эти исходы

Более 31,8 месяца. Более 41,2 месяца. Более 51,6 месяца.

Это три интервала без заболевания, отсчитанные от первой инфузии экспериментальной Т-клеточной терапии. Первый относился к 14-летнему пациенту, у которого медуллобластома возвращалась несколько раз; наблюдение завершилось, когда пациент покинул исследование. Второй относился к 8-летнему ребёнку с редкой астробластомой и всё ещё продолжался на дату отсечения данных статьи. Третий относился к 14-летнему пациенту с рецидивом глиобластомы и также продолжался.

Количество месяцев может звучать клинически и отстранённо. Здесь это единственный честный способ удержать в поле зрения человеческий факт. Статья не рассказывает, какими ощущались эти годы. Но она сообщает, что трое молодых пациентов с опухолями мозга высокого риска оставались живы без документированного заболевания на протяжении периодов, измеряемых годами, после получения клеток.

Она **не** говорит нам, что именно клетки вызвали эти исходы.

Это различие — основа всей истории. ReMIND было открытым исследованием: семьи и клиницисты знали, какое лечение применялось. Оно также не было рандомизированным — назначенной группы сравнения не существовало. И это была фаза I, раннее исследование, созданное прежде всего для проверки того, можно ли изготовить многоцелевые Т-клетки, ввести их и изучать при переносимой дозе, а не того, повышают ли они выживаемость. Исследование зафиксировало три исключительные клинические истории. Оно также не зарегистрировало ни одного сканирования с достаточным уменьшением или исчезновением опухоли, чтобы достичь заранее определённого порога ответа в группе агрессивных опухолей ствола мозга; два серьёзных события с отёком опухоли, возможно связанных с лечением; и одно смертельное событие, достаточно серьёзное, чтобы по правилам исследования препятствовать повышению дозы.

Годы реальны. Причинная атрибуция неопределённая. Обе истины должны находиться в центре рассказа.

Лечение, изготовленное из крови каждого пациента

Терапия называется **ТАА-Т**, сокращённо от Т-клеток, специфичных к опухолиассоциированным антигенам. Т-клетки — иммунные клетки, способные распознавать определённые молекулярные фрагменты. Исследователи брали кровь у каждого участника, затем выращивали собственные Т-клетки этого человека в лаборатории, одновременно знакомя их с фрагментами трёх опухолиассоциированных белков: **WT1** (опухоль Вильмса 1), **PRAME** (предпочтительно экспрессируемый антиген меланомы) и **сурвивин**, белок, участвующий в выживании и делении клеток. Эти белки могут присутствовать в детских опухолях мозга и служить ориентирами для иммунных клеток, но не являются уникальными для рака.

Это были не **CAR-Т-клетки** — Т-клетки, генетически модифицированные для несения разработанного в лаборатории рецептора, нового сенсора для выбранной мишени. В ReMIND применялся другой подход: исследователи отбирали и размножали естественно существующие Т-клетки, реагиовавшие на фрагменты трёх белков-мишеней, без генетической инженерии. Клетки проверяли, замораживали, а затем вводили в вену. Направляя лечение сразу на три мишени вместо одной, исследователи надеялись уменьшить вероятность того, что неоднородная опухоль избежит атаки, поскольку только часть её клеток несёт какую-либо одну мишень.

Чем это отличается от CAR-T?

При изготовлении CAR-T Т-клеткам добавляют новый искусственный рецептор, чтобы они могли напрямую распознавать выбранный маркер. При изготовлении ТАА-Т рецептор не добавляется. Выращивается смешанная популяция немодифицированных Т-клеток, чьи существующие рецепторы реагируют на белковые фрагменты, связанные с WT1, PRAME или сурвивином. Это разные способы создания иммуноклеточной терапии; доказательства эффективности одного подхода при конкретном раке нельзя переносить на другой.

Это правдоподобная стратегия, но не продемонстрированный клинический механизм. Исследование не показало, что введённые клетки проникли в конкретную опухоль, сохранялись там или уничтожали её. Его основные вопросы были более фундаментальными: можно ли изготовить пригодный продукт, можно ли его вводить, какую дозу следует исследовать дальше и какие токсические эффекты возникают?

В Children's National Hospital исследование ReMIND включало три группы. **Группа А** состояла из пациентов с впервые диагностированной **диффузной внутренней глиомой моста (DIPG)** — агрессивной опухолью, распространяющейся через мост,

часть ствола мозга, и трудной для хирургического удаления. **Группа В** включала опухоли головного и спинного мозга вне ствола мозга, которые вернулись, не отвечали на лечение или прогрессировали. Ни одна из этих групп не получала лимфодеплецию — короткий курс химиотерапии, временно уменьшающий часть существующих иммунных клеток организма перед инфузией иммунных клеток. **Группа С** была расширением из четырёх пациентов с рецидивировавшими опухолями вне ствола мозга; перед инфузией им проводили такую химиотерапию флударабином и циклофосфамидом.

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

В ReMIND было три группы с разными заболеваниями и разным применением химиотерапии перед инфузией. В группе А выживаемость отсчитывали от диагноза; в группах В и С — от первой инфузии ТАА-Т, поэтому оценки нельзя сравнивать напрямую.

The Clean Paper CC BY 4.0

Согласие дали 51 человек; инфузию получили 33

На каждом практическом этапе число пациентов уменьшалось.

Согласие дали 51 пациент. У 48 взяли кровь. Для 41 из этих 48, то есть 85,4%, изготовили продукт ТАА-Т на первой запланированной дозе исследования или выше. По меньшей мере одну инфузию получили 33 человека: 11 в группе А, 18 в группе В и 4 в группе С.

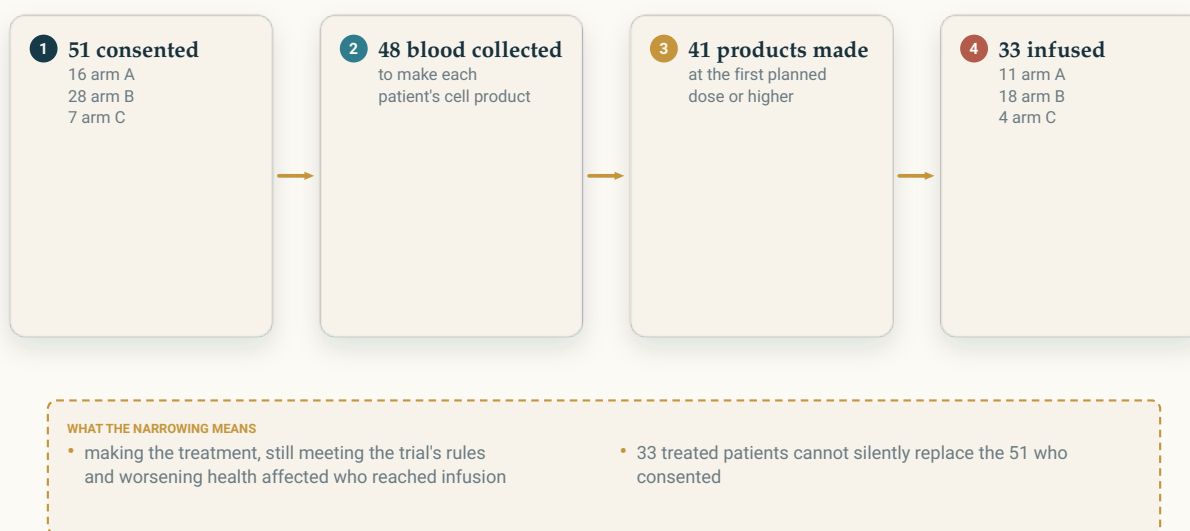
Некоторые пациенты перестали соответствовать критериям или умерли до лечения. У семи пациентов, чья кровь была собрана, не удалось получить пригодный продукт на

первой запланированной дозе: в шести случаях клетки недостаточно размножились в лаборатории, в одном продукт не прошёл обязательную проверку качества. Девять пациентов с недостаточным первоначальным выходом пришлось перевести на более низкую дозу.

В ходе исследования процесс улучшился. После увеличения объёма забираемой крови и изменения методов выращивания клеток все 14 пациентов, у которых кровь собрали после этих изменений, дали по меньшей мере одну лечебную дозу на первой запланированной дозе исследования или выше. Это настоящее доказательство возможности изготовления лечения. Это не результат о здоровье пациентов.

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

Исследование началось с 51 пациента, давшего согласие, и дошло до инфузии у 33. Отсутствующие 18 — часть доказательств: забор крови, изготовление лечения, сохранение соответствия правилам исследования и ухудшение здоровья определяли, кто достиг этапа лечения.

The Clean Paper CC BY 4.0

Используя статистическую модель дозы и безопасности, исследование выбрало целевую дозу **80 миллионов клеток на каждый квадратный метр расчётной площади поверхности тела за одну инфузию (8×10^7 клеток/м²)**. Площадь поверхности тела — клиническая оценка общего размера тела, рассчитываемая по росту и массе; она не означает, что врачи измеряли участок кожи, мозг или опухоль. В онкологических и педиатрических исследованиях её используют для масштабирования плановой дозы у пациентов разного размера: например, при расчётной площади поверхности тела 1,2 м² целевая доза одной инфузии составила бы 96 миллионов клеток. Модель также назвала дозу 80 миллионов клеток/м² оценённой максимально переносимой дозой — наибольшей дозой, которая, как ожидается,

останется ниже порога неприемлемой токсичности исследования. Формулировка важна: у фактически леченных пациентов наблюдаемый предел токсичности достигнут не был. Это основанная на модели рекомендация для исследования фазы 2, а не доказательство широкой безопасности дозы.

Большинство зарегистрированных побочных явлений были лёгкими или умеренными. Одно смертельное событие соответствовало правилу дозолимитирующей токсичности

Нежелательное явление — любая проблема со здоровьем, зарегистрированная во время исследования; она не обязательно вызвана лечением. Степени 1 и 2 означают лёгкое или умеренное событие, степень 3 — тяжёлое, степень 4 — угрожающее жизни, степень 5 — смерть. В ReMIND 293 из 332 зарегистрированных нежелательных явлений, то есть 88%, имели степень 1 или 2. Часто отмечались головная боль, усталость или вялость, тошнота и рвота. У трёх из 33 пациентов после инфузии возникли или ухудшились события степени 3 и выше, считавшиеся по меньшей мере возможно связанными с ТАА-Т. У двух пациентов произошли серьёзные события с отёком — опухоли или тканей мозга вокруг неё, — возможно связанные с лечением.

Одним из них был **P27**, пациент с DIPG. Через десять дней после инфузии у P27 развилась гидроцефалия — опасное накопление жидкости внутри мозга — вместе с отёком опухоли и дыхательной недостаточностью. Состояние не улучшилось после установки дренажной трубки, называемой шунтом, и усиления стероидной терапии для уменьшения отёка. Смертельное событие классифицировали как **дозолимитирующую токсичность степени 5**: по протоколу оно было достаточно серьёзным, чтобы учитываться против дальнейшего повышения дозы.

Собственная документация безопасности исследования сохраняет сразу две оценки причинной связи: событие считалось возможно связанным с терапией ТАА-Т и вероятно связанным с основным заболеванием. Визуализация соответствовала прогрессированию опухоли. Исследование не может выбрать одну причину — и статья о нём тоже не должна.

После смерти набор временно приостановили. Протокол изменили, потребовав более длительного периода неврологической стабильности и меньшего интервала между лучевой терапией и первой инфузией. После этого ещё пятерых пациентов группы А лечили на той же или более высокой плановой дозе без нового события, соответствовавшего правилу дозолимитирующей токсичности.

Второе серьёзное событие произошло у **P42**, у которого прогрессировала диффузная срединная глиома таламуса — глубокой структуры мозга. Через шестнадцать дней после инфузии магнитно-резонансная томография (МРТ) показала отёк мозга, сопровождавшийся головной болью и другими неврологическими симптомами. После бевацизумаба —

препарата, способного уменьшать связанный с опухолью отёк, — симптомы вернулись к исходному уровню. Это событие не соответствовало правилу дозолимитирующей токсичности.

У всех четырёх пациентов группы С развились временные цитопении степени 3 — снижение числа клеток крови, ожидаемое после химиотерапии перед инфузией; эти события исключили из объединённого анализа безопасности ТАА-Т. У одного участника всего исследования при ретроспективной оценке были выполнены критерии лёгкого синдрома высвобождения цитокинов — системной воспалительной реакции, которая может возникать при активации иммунных клеток.

Взвешенный вывод состоит в том, что лечение ТАА-Т в целом переносилось в этой небольшой когорте фазы 1. Неограниченное слово **безопасно** стёрло бы малый размер исследования, два серьёзных случая отёка и смертельную дозолимитирующую токсичность.

Что произошло в разных группах

Две клинические популяции нужно рассматривать отдельно.

В группе А с DIPG медиана выживаемости без прогрессирования — времени до ухудшения опухоли или смерти пациента — составила **10,5 месяца от диагноза**. Медиана общей выживаемости — времени, в течение которого пациенты оставались живы, — составила **13,7 месяца от диагноза**. У десяти пациентов были снимки, которые можно было оценить по заранее определённым правилам ответа: у шести отмечалась стабильная болезнь, то есть недостаточное уменьшение для ответа и недостаточный рост для прогрессирования, у четырёх — прогрессирование. **Ни на одном снимке не было достаточного уменьшения или исчезновения опухоли, чтобы достичь заранее установленного порога объективного ответа.**

В группы В и С объединили несколько опухолей вне ствола мозга, которые вернулись, сопротивлялись лечению или ухудшились, поскольку группа С была слишком мала для содержательного отдельного сравнения. Здесь выживаемость отсчитывали от **первой инфузии**, а не от диагноза. Медиана времени до ухудшения опухоли или смерти составила **5,0 месяца**, а медиана времени жизни — **12,7 месяца**, обе от инфузии. Эти оценки нельзя напрямую сравнивать с числами группы А, отсчитанными от диагноза.

Среди десяти пациентов групп В и С с измеримым заболеванием — по меньшей мере одной областью опухоли, размер которой можно было надёжно измерять на снимках, — у пяти была стабильная болезнь и у пяти прогрессирование. У одного из пяти пациентов со стабильной болезнью, P37, поражение уменьшилось более чем на 90%, но состояние ухудшилось до второго сканирования, необходимого для подтверждения. Частичный ответ требовал достаточного уменьшения для пересечения заранее заданного порога протокола и последующего снимка для подтверждения, поэтому

результат P37 не классифицировали как частичный ответ.

Ещё у пяти пациентов заболевание было неизмеримым, но оцениваемым: врачи могли судить об изменениях на снимках, однако ни одна область опухоли не подходила для надёжного количественного измерения. Лучшие ответы включали один полный ответ, три случая стабильной болезни и одно прогрессирование. Полный ответ относился к P41. По правилам визуализации протокола «полный ответ» означал исчезновение видимого нецелевого заболевания; это не означало доказанного излечения. Это не было надёжным процентным уменьшением измеримого целевого очага и не относится к группе из десяти пациентов с измеримым заболеванием.

Как радиологи классифицируют ответ?

До лечения радиологи определяют «целевые» очаги, достаточно крупные и чёткие для многократного измерения. Другую видимую болезнь можно отслеживать как «нецелевую», не приписывая ей надёжное процентное изменение. Частичный ответ требует достаточного уменьшения измеренных целевых очагов и обычно последующего снимка для подтверждения. Полный ответ требует исчезновения заболевания по применимым критериям визуализации. Эти ярлыки описывают изображения в конкретные моменты; сами по себе они не доказывают излечение и не определяют, какое лечение вызвало изменение.

Три жизни, три разные истории доказательств

Три длительных интервала легче всего истолковать неверно, если сжать их в одно предложение. История лечения и ограничения измерений у них различались.

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

У P41, P35 и P36 после первой инфузии были документированы длительные интервалы без заболевания, но их предыдущая и последующая терапия, измеримость болезни в начале и статус наблюдения различались. Временные шкалы показывают последовательность, а не причинность.

The Clean Paper CC BY 4.0

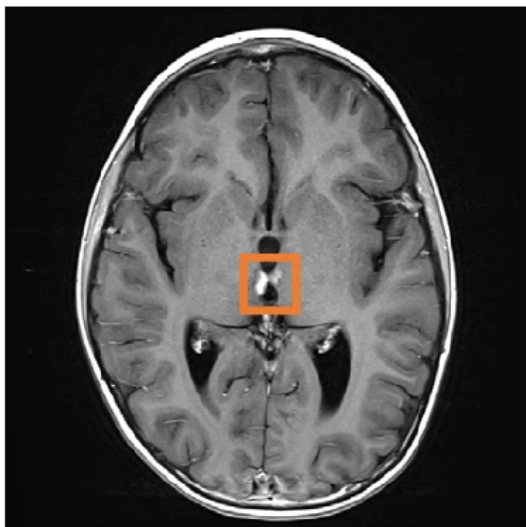
P41: полный ответ при сложной исходной оценке

P41 вступил в исследование в возрасте 8 лет с **рецидивировавшей астробластомой и перестройкой генов EWSR1-BEND2** — редкой особенностью опухоли, при которой два гена соединились. Опухоль затрагивала третий желудочек, одно из заполненных жидкостью пространств глубоко в мозге. Ребёнку провели хирургическое удаление и фокусированную лучевую терапию, затем второй курс облучения примерно за семь месяцев до ТАА-Т и низкодозную химиотерапию, завершённую примерно за два месяца до инфузии. P41 вошёл в группу С, получил химиотерапию для снижения иммунных клеток перед инфузией, а затем три инфузии ТАА-Т.

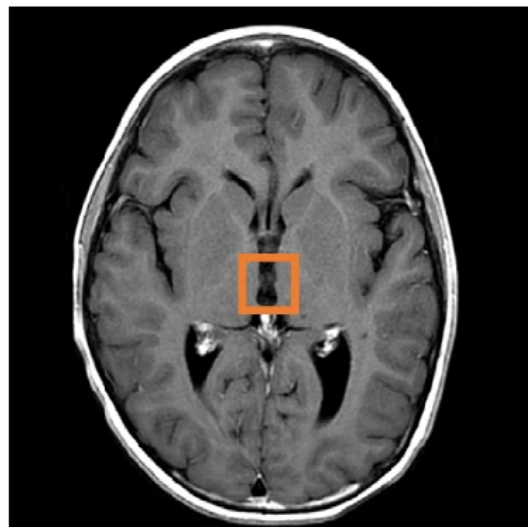
После повторного чтения снимков специалистами исходное заболевание классифицировали как **неизмеримое, но оцениваемое**: достаточно видимое для оценки, но непригодное для надёжного измерения размера. Примерно через год после последней инфузии исчезновение нецелевого очага поддержало классификацию авторов как полного ответа по визуализации. Исходные данные показывают интервал без заболевания более **41,2 месяца от первой инфузии**, продолжавшийся на дату отсечения 1 января 2026 года.

e

Pre-infusion (P41)



Post therapy year 1 (P41)



Эти T1-взвешенные МРТ с контрастированием показывают мозг P41 до инфузии и через год после последней инфузии. Оранжевые квадраты, добавленные авторами исследования, отмечают область, где до инфузии присутствовал накапливающий контраст очаг, отсутствовавший через год; авторы классифицировали это как полный ответ. Исчезновение — реальное и обнадеживающее наблюдение, но один случай не может сказать, что его вызвало: исходное заболевание P41 было оцениваемым, но не поддавалось надёжному измерению, ребёнок получил повторное облучение и химиотерапию до ТАА-Т, ответ был отсроченным, а контрольной группы не было.

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

Это самое впечатляющее наблюдение исследования и одновременно его наиболее хрупкая причинная история. Естественное течение опухоли определено неполно. Количество жизнеспособной опухоли в начале было трудно подтвердить. Повторное облучение и химиотерапия предшествовали клеткам. Ответ был отсроченным, контрольной группы не было.

Иммунологические данные не закрывают этот пробел. В исследовании применялся **анализ ELISpot** — лабораторный тест, выявляющий сигналы, выделяемые отдельными Т-клетками при реакции на выбранную мишень. Изготовленные клетки P41 дали отрицательный результат по исходным правилам анализа. Положительный результат появился только при менее строгом повторном анализе, но позднее был исключён из-за опасений ложноположительности: тестовая пластина была треснута, могла произойти утечка, а продукта для повторной проверки не осталось. Исследователи также не смогли отслеживать введенные клетки по уникальным отпечаткам их Т-клеточных рецепторов, называемым **клонотипами**. Продукта не осталось, чтобы установить, какие отпечатки принадлежали инфузии, а более поздние смешанные образцы иммунных клеток крови использовали лишь в широком анализе, а не для прямого сопоставления продукт–кровь. Поэтому доступные образцы не могли прямо установить долговременное сохранение или размножение клеток из инфузионного

продукта.

Что могут показать эти иммунологические тесты?

ELISpot спрашивает, выделяют ли Т-клетки сигнал при контакте с выбранной мишенью в лаборатории. Отслеживание рецепторных отпечатков спрашивает, можно ли позднее найти и измерить в крови или ткани те же семейства Т-клеток, которые присутствовали в инфузионном продукте. Убедительный результат мог бы поддержать цепочку от распознавания мишени к сохранению клеток, но всё равно не доказал бы, что клетки вызвали клинический ответ. Здесь технические проблемы и отсутствие сопоставленных образцов оставили незавершённой даже эту вспомогательную цепочку.

Таким образом, исследование не продемонстрировало, что введённые Р41 клетки распознавали нужные мишени, оставались в организме или вызвали полный ответ.

Р35: более 31,8 месяца, затем наблюдение завершилось

Р35 вошёл в исследование в возрасте 14 лет с медуллобластомой 4-й степени, высокозлокачественным раком мозга, впервые диагностированным в 7 лет. К моменту включения болезнь возвращалась три раза, а пациент получил **17 направленных на заболевание видов лечения**.

После ТАА-Т статья сообщает о длительной стабильности на снимках без дополнительного противоопухолевого лечения. Исходные данные документируют интервал без заболевания более **31,8 месяца от первой инфузии**. Затем Р35 покинул исследование. В статистике наблюдение было **цензурировано**: последующее наблюдение остановилось в этой точке без предположений о том, что произошло позже. Его нельзя продлевать до окончательной даты отсечения статьи.

В начале заболевания нельзя было надёжно измерить или достаточно хорошо оценить на снимках, чтобы классифицировать ответ. Обширная история лечения и отсутствие рандомизированного сравнения делают невозможным приписывание интервала одному вмешательству.

Р36: операция и химиотерапия до, таргетное лечение после

Р36 вошёл в исследование в возрасте 14 лет с рецидивировавшей детской глиобластомой после прогрессирования на стандартной химиотерапии с облучением и экспериментальном **ингибиторе PARP** — препарате, предназначенном для блокирования одного из путей восстановления повреждённой ДНК опухолевыми клетками. Примерно за три месяца до первой инфузии опухоль прогрессировала; до ТАА-Т последовали повторная операция и химиотерапия темозоломидом.

Во время активного лечения ТАА-Т направленную на заболевание терапию не проводили, но после последней инфузии Р36 семь месяцев получал **ингибитор CDK4/6** — таргетный препарат, предназначенный для замедления клеточного деления. Исходные данные документируют интервал без заболевания более **51,6 месяца от первой инфузии**, продолжавшийся на дату отсечения исследования.

Это самый длинный из трёх интервалов. Но он находится внутри последовательности, включающей операцию, химиотерапию, ТАА-Т и последующее таргетное лечение. Исследование не может разделить их эффекты.

Почему «после» нельзя превращать в «из-за»

Эти истории важны именно потому, что их ограничения остаются рядом с ними.

ReMIND не было рандомизированным, не имело параллельной контрольной группы и было недостаточно крупным и не предназначенным для проверки эффективности лечения. Группы В и С объединяли разные диагнозы, объёмы болезни, предыдущие лечения и ожидаемые течения заболевания; их объединение было описательным решением, принятым после того, как исследователи увидели данные. В группе С применяли химиотерапию, снижающую иммунные клетки перед инфузией, а в группе В — нет. Некоторые пациенты получали дополнительную терапию после ТАА-Т. У людей, остававшихся без прогрессирования, в начале было очень мало видимой опухоли, что само по себе могло влиять на исход.

ClinicalTrials.gov и статья по-разному считают участие. В реестре сейчас указаны 33 включённых человека, а основной показатель безопасности сосредоточен на первых 42 днях. Статья и протокол начинают с 51 человека, давшего согласие, сообщают о 33 получивших инфузию и описывают основные вопросы как безопасность, возможность изготовления и введения лечения и выбор дозы для дальнейшего исследования. Эта статья использует определения публикации и протокола, а не объединяет две системы подсчёта.

Ни одна из этих оговорок не делает три интервала неважными. Они определяют, какую именно важность могут нести доказательства.

Результат — **предварительный сигнал**: основание проверить стратегию в исследовании, разработанном для оценки пользы, с более ясными биологическими измерениями и группой сравнения, способной отделить лечение от отбора пациентов, времени и другой помощи. Это не доказательство того, что Т-клетки излечили троих детей. Не доказательство того, что клетки пересекли гематоэнцефалический барьер — защитную границу между циркулирующей кровью и тканью мозга — и уничтожили опухоли. И это не лечение, которое семьи могут сейчас запросить вне исследования.

Что дальше

Практический вопрос ReMIND — можно ли изготовить и ввести лечение? — требует двух чисел. Продукт ТАА-Т на первой запланированной дозе исследования или выше был изготовлен для 41 из 48 пациентов, у которых взяли кровь, тогда как по меньшей мере одну инфузию получили 33 из 51 пациента, давшего согласие. Процесс изготовления лечения также улучшился в ходе исследования. Клинические истории оправдывают дальнейшую работу, но следующее исследование должно задать другой вопрос.

Исследователям понадобится установить, надёжно ли клетки распознают задуманные мишени, куда они перемещаются, как долго сохраняются и улучшаются ли исходы по сравнению с другой помощью. Более крупные исследования также нужны для характеристики редких вредных эффектов. Будущее исследование, предназначенное для проверки пользы, должно сохранить различия, которые фаза 1 не смогла разрешить: тип опухоли, объём болезни, химиотерапию перед инфузией, предшествующее лечение и терапию после неё.

Для семей, столкнувшихся с детскими опухолями мозга, неопределённость — не то же самое, что пустота. Три длительных интервала могут заслуживать внимания, не превращаясь в обещание. Самая уважительная форма надежды — та, которая честно говорит, как много ещё неизвестно.

Редакционная заметка: чего числа не могут вместить

Естественно желать, чтобы эта история закончилась излечением каждого ребёнка. Но это не так. ReMIND проводилось при заболеваниях, когда семьи сталкиваются с ужасными выборами, а клиницистам приходится действовать, не зная, поможет ли экспериментальное лечение, не даст эффекта или причинит вред.

Исследование зафиксировало длительные интервалы без заболевания. Оно также зафиксировало тяжёлые нежелательные явления и смерть P27. Исследователи сочли смертельное событие возможно связанным с ТАА-Т и вероятно связанным с основным заболеванием; визуализация соответствовала прогрессированию. Эту неопределённость нельзя разрешить задним числом и нельзя превращать в обвинение.

Код P27 защищает частную жизнь ребёнка. Он не должен превращать ребёнка в абстракцию. За каждым номером пациента стояли молодой человек, семья, принимавшая решения под давлением, и клиническая команда, отвечавшая за помощь в обстоятельствах, где ни один вариант не давал уверенности. Участие не обязывало никого из них обеспечивать обнадеживающий или «героический» исход, а смерть не становится приемлемой ценой лишь потому, что более поздние исследования могут из неё чему-то научиться.

Медицинский прогресс создаётся не только лечениями, которые излечивают.

Исследование фазы 1 может установить, что удаётся изготовить и ввести, определить дозу для дальнейшей проверки, показать, какие вредные эффекты требуют внимания, и указать, как изменить протокол. Это знание не искупает страдание. Оно создаёт обязанность сообщать о нём честно, использовать его для повышения безопасности последующих исследований и помнить людей, благодаря которым оно стало возможным.

Краткий итог

ReMIND было ранним исследованием фазы 1 Т-клеток, выращенных из собственной крови каждого участника и размноженных в лаборатории для реакции на три белка, которые могут присутствовать в раковых клетках. Из 51 ребёнка и молодого взрослого с опухолями головного или спинного мозга высокого риска, давших согласие, у 48 взяли кровь, для 41 изготовили продукт на первой плановой дозе или выше, а 33 получили по меньшей мере одну инфузию. Большинство зарегистрированных проблем со здоровьем были лёгкими или умеренными, но у трёх пациентов после инфузии произошли тяжёлые или более серьёзные события, считавшиеся по меньшей мере возможно связанными; у двух были серьёзные события с отёком мозга или опухоли, возможно связанные с лечением, включая одну смерть, соответствовавшую правилу дозолимитирующей токсичности. В группе агрессивных опухолей ствола мозга ни один снимок не показал достаточного уменьшения или исчезновения для достижения заранее определённого порога ответа. В группах опухолей вне ствола мозга у троих молодых пациентов интервалы без заболевания превысили 31,8, 41,2 и 51,6 месяца от первой инфузии, включая один полный ответ по критериям визуализации. Наблюдение одного пациента завершилось, когда он покинул исследование; два других интервала продолжались на дату отсечения. Контрольной группы не было, исследование не предназначалось для установления пользы и не может показать, что экспериментальная Т-клеточная терапия вызвала эти исходы.

Проверка без прикрас

Что показывает статья: Персонализированный Т-клеточный продукт, нацеленный на три опухолеассоциированных белка, был изготовлен на первой плановой дозе исследования или выше для 41 из 48 пациентов, у которых взяли кровь; по меньшей мере одну инфузию получили 33 из 51 пациента, давшего согласие. Статистическая модель выбрала дозу для дальнейшей проверки. Исследование документировало возникшие проблемы со здоровьем и три длительных интервала без заболевания после инфузии.

Что обнадеживает, но не доказано: Что экспериментальные Т-клетки способствовали

контролю заболевания у некоторых пациентов, особенно у тех, у кого в начале было видно очень мало опухоли, и после контролируемой проверки могут стать клинически полезными.

Чего исследование не показывает: Что лечение излечило троих детей; что оно вызвало полный ответ или длительные интервалы; что введенные Р41 клетки продемонстрированно распознавали задуманные мишени или сохранялись в организме; что подход работает при этой агрессивной опухоли ствола мозга; или что лечение доступно либо широко безопасно.

Основные ограничения: Это было раннее исследование безопасности и дозы, где все знали о лечении и никто не был случайно распределён в группу сравнения; инфузию получили 33 пациента с разными диагнозами; ранние признаки пользы не были главным вопросом; выживаемость отсчитывали от разных начальных точек в разных группах; в группе С было лишь четыре пациента после инфузии и применялась снижающая иммунные клетки химиотерапия перед лечением; некоторые пациенты получали другие виды терапии; три исключительных случая не начинались с области опухоли, которую можно было надёжно измерить на снимках — у Р41 всё ещё была видимая болезнь, которую врачи могли отслеживать, тогда как Р35 и Р36 нельзя было оценить достаточно хорошо для классификации ответа; лабораторные данные не могли напрямую связать введенные клетки с последующими исходами; одно смертельное событие соответствовало самому строгому правилу токсичности исследования.

Какой должна быть уверенность обычного читателя? Высокая уверенность в узких результатах об изготовлении и введении лечения и о проблемах со здоровьем, зарегистрированных в этой группе. Высокая уверенность в том, что три документированных интервала произошли после инфузии. Низкая уверенность в том, что экспериментальная Т-клеточная терапия вызвала эти исходы, поскольку исследование не было предназначено для ответа на этот вопрос.

Источники

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>