



The CLEAN PAPER

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

En KRAS-vaccine udløste T-celleresponser hos personer med høj risiko for kræft i bugspytkirtlen. Forebyggelse er ikke bevist

En eksperimentel peptidvaccine mod seks almindelige KRAS-mutationer gav et på forhånd defineret T-cellerespons hos 18 af 20 højrisikodeltagere, og de rapporterede vaccinerelaterede bivirkninger var grad 1 eller 2. Nogle responser kunne stadig påvises ét eller to år senere. Studiet var imidlertid lille, enkeltarmet og designet til sikkerhed og immunogenicitet — ikke til at vise, at kræft i bugspytkirtlen blev forebygget.

Written by Laura Nesso and Vera Rubin · Cross-checked by Matteo · Edited by Michele Renda · Figures by Matteo and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *First-in-human testing of a mutant KRAS vaccine for pancreatic cancer interception in high-risk cohorts*, S. Daniel Haldar, Amanda L. Huff, Hejia Henry Wang, Zirui Zhu, Maureen Berg, Jiayun Lu, Nancy Sun, Elizabeth Abou Diwan, Hassan Sinan, Christopher J. Thoburn, Matthew Z. Guo, Takeichi Yoshida, Linda C. Chu, Anna K. Ferguson, Dimitrios N. Sidiropoulos, Luciane T. Kagohara, Won Jin Ho, Katherine M. Bever, Marina Baretti, Mark Yarchoan, Daniel A. Laheru, Julie M. Nauroth, Amy M. Thomas, Hao Wang, Nilofer S. Azad, Michael G. Goggins, Elizabeth M. Jaffee, Neeha Zaidi, Cancer Discovery (2026), online ahead of print · DOI: 10.1158/2159-8290.CD-25-2245

Vaccinen gav et immunrespons. Om den forebygger kræft, er stadig et åbent spørgsmål

En eksperimentel vaccine rettet mod seks almindelige muterede former af **KRAS**, det gen der er ændret i de fleste tilfælde af kræft i bugspytkirtlen, udløste et målbart T-cellerespons hos 18 af 20 personer med arvelig eller familiær risiko for sygdommen. De vaccinerelaterede bivirkninger, der blev rapporteret i dette fase I-studie, var grad 1 eller 2 på National Cancer Institutes CTCAE-skala: Grad 1 betyder som regel mild, grad 2 moderat; skalaen fortsætter med grad 3 alvorlig, grad 4 livstruende og grad 5 dødsfald knyttet til en uønsket hændelse. Nogle vaccineinducerede T-celleklonotyper kunne stadig findes et eller to år senere. En klonotype er en T-cellelinje, der identificeres ved en fælles sekvens i T-celle-receptoren. Ved at følge klonotyper kan forskerne spørge, om de samme vaccinereaktive linjer bliver ved med at være til stede over tid.

Det er meningsfulde tidlige resultater. De er også langt snævrere end »en vaccine forebyggede kræft i bugspytkirtlen«. Studiet var lille, enkeltarmet og åbent og var designet omkring **sikkerhed og immunogenicitet**, ikke forekomst af kræft. Ingen deltager udviklede pankreatisk duktalt adenokarcinom (PDAC) i løbet af en median opfølgningstid på 16,5 måneder. Men med 20 udvalgte deltagere, ingen randomiseret kontrolgruppe og begrænset opfølgning kan denne observation ikke fastslå forebyggelse.

Den rigtige læsning har derfor to dele: Vaccinen ser gennemførlig og tilstrækkeligt immunogen ud til at retfærdiggøre større studier, mens den kliniske nytte stadig er ukendt.

Hvem deltog i studiet?

Fase I-studiet ved Johns Hopkins, registreret som **NCT05013216 kohorte A**, omfattede 20 personer mellem april 2022 og februar 2026. Deltagerne var ikke en generel screeningsbefolkning. De opfyldte mindst ét på forhånd defineret højrisikokriterium baseret på familiehistorie eller en **kimbanebetinget** kræftdisponerende variant – en nedarvet DNA-ændring, som findes i hele kroppen, i modsætning til en mutation, der kun er opstået i en tumor – og alle havde en radiologisk forandring i bugspytkirtlen klassificeret som intraduktal papillær mucinøs neoplasi (IPMN).

Medianalderen i kohorten var 66,5 år. Sytten af 20 havde en førstegradsslægtning med PDAC, 12 bar en kimbanevariant, og den største cyste i bugspytkirtlen havde en median diameter på 0,7 centimeter. Ni deltagere havde cyster i mere end én del af bugspytkirtlen.

Dette udvalg er vigtigt. Studiet spørger, om vaccination tolereres og kan træne T-celler i en overvåget gruppe med usædvanlig høj risiko. Det fortæller ikke, hvordan vaccinen ville virke hos personer med gennemsnitlig risiko, hos patienter, der allerede har kræft i bugspytkirtlen, eller i en bredere og mere mangfoldig befolkning: 19 af de 20 deltagere var hvide.

Hvad er mKRAS-VAX?

KRAS er et signalprotein. Mutationer, der låser det i en aktiv tilstand, er tidlige drivermutationer i mere end 90 procent af PDAC-tilfældene og er også almindelige i forstadier i bugspytkirtlen. **mKRAS-VAX** er en samlet vaccine af syntetiske lange peptider, der dækker seks tilbagevendende mutationer: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D og G13D. Peptider er kæder af aminosyrer, proteinernes byggesten; her var hvert »langt« peptid et 21-aminosyrelangt KRAS-fragment, der indeholdt ét muteret sted. **Samlet** betyder, at de seks færdiglavede fragmenter blev blandet i én standardiseret vaccinstrategi i stedet for, at en sekvens blev specialbygget til hver deltager.

Deltagerne fik fire vaccinationsrunder i uge 1, 3, 5 og 13. Hver runde kombinerede peptidblandingen med den immunstimulerende adjuvans poly-ICLC og blev givet gennem flere subkutane injektionssteder. En **adjuvans** er et hjælpestof, der forstærker eller styrer immunresponsen mod vaccinenens mål; poly-ICLC var ikke selv et KRAS-mål. Budskabet til immunsystemet var ikke »genkend én persons unikke tumor«, men »genkend et sæt fælles muterede KRAS-sekvenser, som går igen i forstadier til kræft i bugspytkirtlen«.

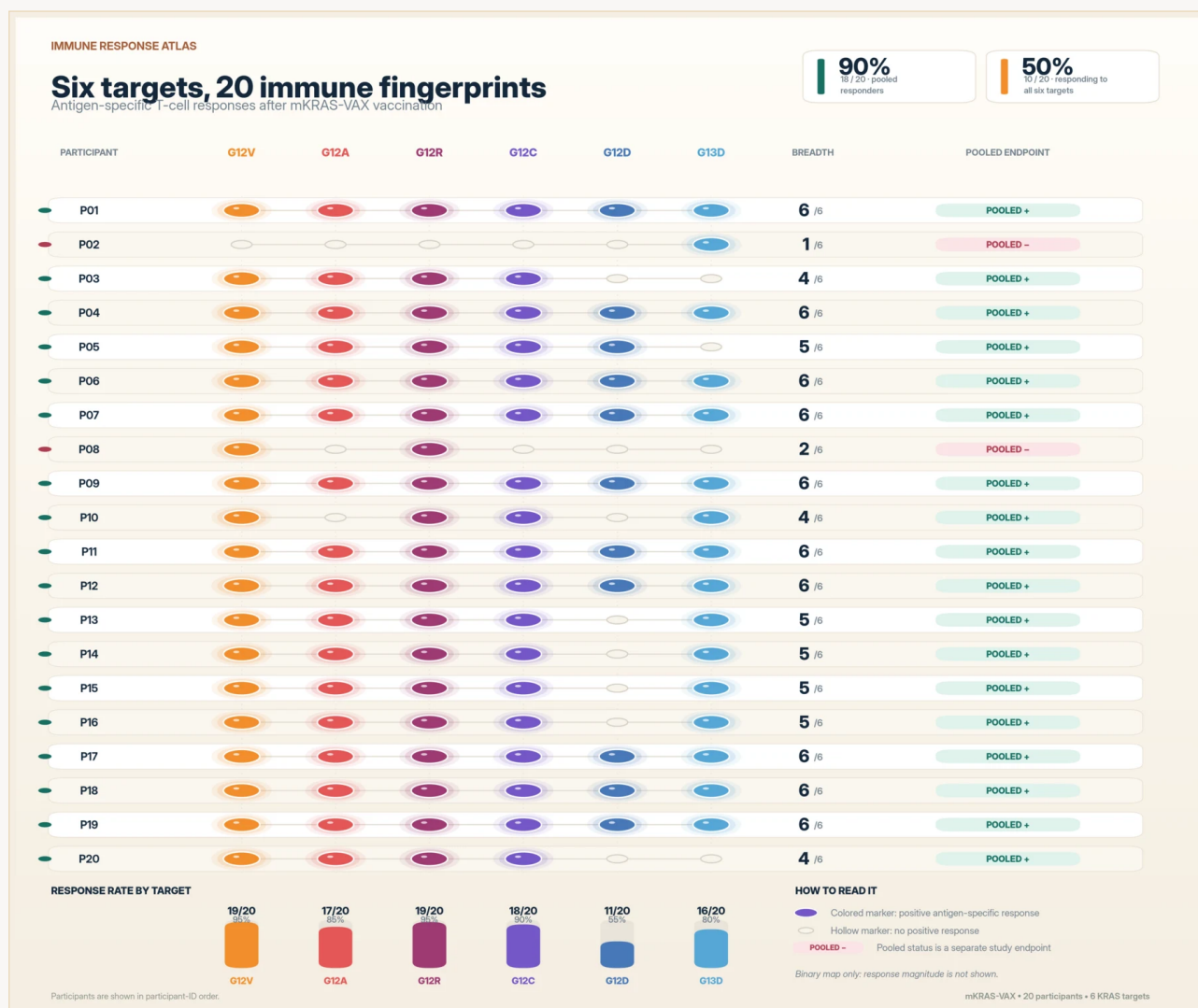
Den planlagte formulering brugte den samme ikke-personaliserede blanding af seks mutationer ved hver runde; den blev ikke redesignet for hver person eller hvert besøg. Der var ét produktionsforbehold: G12A-peptidet blev udeladt fra nogle doser. Artiklen rapporterer ingen signifikant forskel i G12A-respons mellem deltagere, der fik peptidet i mindst tre af fire runder, og dem, hvor det blev udeladt.

Studiets to primære endepunkter var sikkerhed og ændring i mutant-KRAS-specifik T-celleaktivitet i blodet inden for 17 uger. Det havde hverken statistisk styrke eller design til at teste, om vaccination reducerede kræftdiagnoser eller dødsfald.

Hvad sikkerheds- og immunresultaterne viste

Ingen vaccinerelateret hændelse over grad 2 blev rapporteret hos de 20 deltagere. Reaktionen på injektionsstedet forekom hos 85 procent, træthed hos 70 procent, kulderystelser hos 40 procent og influenzalignende symptomer hos 40 procent. Artiklen beskriver hændelserne som selvbegrænsende. Det er et gunstigt tidligt sikkerhedssignal, ikke en fuldstændig sikkerhedsprofil. Et studie med 20 personer kan ikke pålideligt opdage sjældne eller forsinkede skader.

For at undersøge, om vaccinen havde trænet T-celler i blodet til at genkende muteret KRAS, eksponerede forskerne blodceller indsamlet før og efter vaccination for de seks peptider og brugte et IFN-gamma-ELISpot-assay til at tælle responderende celler. Atten af 20 deltagere opfyldte artiklens på forhånd definerede kriterium for immunrespons: en stigning på mere end 2,5 gange i det samlede respons mod de seks KRAS-antigener. Medianstigningen var 18,2 gange, med et bredt spænd fra 1,8 til 167,1. Ti deltagere udviklede et statistisk signifikant respons mod alle seks antigener, mens selv de to deltagere under den samlede responstærskel reagerede mod udvalgte mutationer.



Ti deltagere havde signifikante T-celleresponser mod alle seks mutationsspecifikke antigener. De to deltagere under den separate tærskel for samlet respons reagerede alligevel mod én eller to udvalgte mutationer.

Original chart — The Clean Paper; counts transcribed from Haldar et al., Cancer Discovery 2026, Figure 1f CC BY 4.0

Responset var ikke ens mellem mutationerne. G12A, G12V og G12R gav generelt stærkere signaler end G12D og G13D. Studiet fandt også responser på tværs af forskellige HLA-typer, hvilket støtter — men ikke beviser — idéen om, at en fælles peptidblanding kan virke uden, at en vaccine specialbygges til hver person.

»Vedvarende« bygger på mindre undergrupper

Resultatet om vedvarende respons er reelt, men nævneren bliver mindre, jo længere opfølgningen går.

Seksten deltagere vendte tilbage til valgfri årlig blodprøvetagning, og kun fem havde nået et toårs-besøg, da dataene blev låst. Ved direkte ex vivo-test bevarede 3 af de 16 et signifikant samlet respons, og 8 bevarede et signifikant respons mod mindst ét KRAS-antigen. Da forskerne ekspanderede blod-

celler med KRAS-peptider i laboratoriet, fandt de responser hos alle fem, som blev testet ved langtid-sopfølgning. Denne procedure kan afsløre sjældne hukommelsesceller, men er ikke det samme som at måle et stort cirkulerende respons direkte.

Sekventering af T-celle-receptorer gik dybere i endnu mindre undergrupper. For G12D og G12V definerede forskerne **formodede** vaccineinducerede klonotyper ved hjælp af strenge berigelseskriterier og fulgte dem hos tre deltagere pr. antigen. Her betyder formodede, at klonotyperne blev udledt af tidspunktet og den selektive ekspansion efter stimulering med muteret KRAS, ikke at hver receptor blev direkte bevist at binde KRAS. En median på 18,6 procent af klonotyperne fra primærfasen var stadig reaktive efter ét eller to år. Det støtter, at noget vaccinerelateret immunhukommelse bestod; det viser ikke, at cellerne nåede forstadievæv i bugspytkirtlen eller forhindrede en læsion i at blive til kræft.

Cystesammenligningen er eksplorativ, ikke et effektresultat

Efter en median på 16,5 måneder havde ingen af de 20 vaccinerede deltagere udviklet PDAC eller en højrisikolæsion, der krævede operation. Det er opmuntrende at observere, men utilstrækkeligt til at fortolke som forebyggelse. Studiet havde ingen randomiseret kontrolarm, kohorten var lille, og kræft i bugspytkirtlen kan udvikle sig over mange år.

Forskerne udførte også en post hoc-billedanalyse hos de 16 vaccinerede deltagere, som havde opfølgningsbilleder. Tre små cyster så ud til at forsvinde, og tre blev mindst 2 millimeter mindre. Andelen med reduktion eller forsvinden på 37,5 procent var højere end de 6,8 procent i en separat sammensat uvaccineret overvågningskohorte, med en rapporteret p-værdi fra Fishers eksakte test på 0,01. Fishers eksakte test sammenligner andele i en lille optællingstabel; under en model uden forskel ville en fordeling mindst så skæv opstå ved tilfældighed omtrent 1 procent af gangene. Det reparerer ikke den post hoc-baserede, ikke-randomiserede sammenligning og gør ikke association til årsag. For en forklaring i almindeligt sprog af, hvad en p-værdi kan og ikke kan sige, se vejledningen til at læse et klinisk resultat.

Sammenligningen genererer en hypotese; den fastslår ikke vaccineeffekt. Fordelingen var ikke randomiseret, analysen var post hoc, opfølgningsbilleder manglede for fire vaccinerede deltagere, og de cyster, der forsvandt, var omtrent 4 millimeter — små nok til, at måle- og billedvariation har betydning. Forfatterne siger udtrykkeligt, at de ikke kan udelukke tekniske billedeffekter, og at udvalget og opfølgningstiden er for begrænsede til at knytte immunresponser til cystestabilitet eller forekomst af PDAC. PanIN-læsioner, de mest almindelige forstadier, er normalt usynlige på rutinebilleder og blev ikke målt direkte.

Hvad fase I og immunogenicitet betyder her

Fase I betyder, at studiet er en tidlig test på mennesker, som primært fokuserer på tolerabilitet, gennemførlighed og biologisk aktivitet. Det er ikke den studiefase, der fastslår forebyggelse.

Immunogenicitet betyder, at vaccinen udløste et målbart immunrespons mod sine mål. Et T-

cellerespons er et nødvendigt trin for denne strategi, men er et surrogatresultat i laboratoriet, ikke bevis for, at kræft risikoen faldt.

Interception betyder at forsøge at standse kræft i en højrisiko- eller forstadietilstand. Her er det målet for forskningsprogrammet, ikke et udfald, som dette studie har demonstreret.

Hvad dette ikke beviser

- Det viser **ikke**, at mKRAS-VAX forebygger kræft i bugspytkirtlen. Intet effektendepunkt blev fastslået, der var ingen randomiseret kontrolarm, og 16,5 måneder er kort sammenlignet med sygdomsforløbet ved PDAC.
- Det viser **ikke**, at »ingen deltager udviklede PDAC« skyldtes vaccinationen. Med 20 højrisikodeltagere er det forventede antal kræfttilfælde i så kort et interval usikkert og kan være lavt også uden behandling.
- Det viser **ikke**, at vaccinen skrumpede eller fjernede forstadiiecyster. Cystesammenligningen var post hoc og ikke randomiseret, blev foretaget mod en separat sammensat overvågningskohorte frem for en matchet kontrol, manglede opfølgningsbilleder for fire vaccinerede deltagere og byggede på cyster små nok — omkring 4 millimeter — til, at måle- og billedvariation har betydning.
- Det gør **ikke** dette til en godkendt vaccine. mKRAS-VAX er stadig eksperimentel og blev testet på ét center i en snævert udvalgt kohorte.
- Det fastslår **ikke** nytte for personer med gennemsnitlig risiko, patienter med aktiv PDAC eller alle arvelige risikogrupper.
- Det viser **ikke**, at T-cellerne i blodet gik ind i bugspytkirtlen, genkendte forstadieceller i vævet eller forårsagede cysteændringer. Et særskilt studie før planlagt operation skal undersøge spørgsmål på vævsniveau.
- Det afklarer **ikke** langsigtet sikkerhed eller varighed. Sjældne skader kræver større kohorter, og de stærkeste immunanalyser efter ét til to år brugte små undergrupper og laboratorieekspansion.

Hvor stærk er evidensen?

Evidensen er rimeligt stærk for de snævre fase I-konklusioner: Artiklen rapporterer kortsigtede sikkerhedsdata for kohorten på 20 deltagere, 18 opfyldte et på forhånd defineret blodbaseret kriterium for immunrespons, og flere analysetyper støttede, at mutant-KRAS-reaktive T-celler var til stede og bestod.

Evidensen for klinisk nytte er svag, fordi designet ikke var lavet til at estimere den. Studiets succeskriterier var sikkerhed og ændring i en immunmarkør i blodet. Sikkerhedsendepunktet siger noget om kortsigtet tolerabilitet, mens immunogenicitet er et surrogat for klinisk nytte; ingen af dem fastslår, at kræft blev forebygget. Fraværet af PDAC, cystesammenligningen og sproget om »interception« bør behandles som grunde til at udføre kontrollerede langtidsstudier — ikke som erstatninger for dem.

Studiet var også forskerinitieret ved ét enkelt center, og nogle immunologiske forsøg brugte kun tre til fem deltagere.

Relevante interessekonflikter bør være synlige. Flere forfattere oplyser indleverede patentansøgninger knyttet til KRAS-peptider eller T-celle-receptorer, og forfattere oplyser konsulentarbejde, forskningssamarbejder eller andre bånd til biotek- og lægemiddelvirksomheder, blandt andet Adventris. Oplysningerne ugyldiggør ikke målingerne, men øger betydningen af uafhængig replikation og kontrollerede effektstudier.

Hvorfor det betyder noget

Kræft i bugspytkirtlen opdages ofte for sent til kurativ behandling. KRAS-mutationer opstår tidligt og går igen i mange forstadier, hvilket gør dem til et attraktivt mål for en standardiseret immunstrategi, før invasiv kræft findes. Dette studie passerer en tidlig tærskel: I en lille højrisikokohorte gav peptidblandingen ingen alvorlig vaccinerelateret toksicitet og udløste som regel det tilsigtede T-cellesignal.

Den næste tærskel er langt højere. Forskerne skal vise, at responset når relevant væv i bugspytkirtlen, varer sikkert ved og ændrer klinisk meningsfulde udfald i større og passende kontrollerede befolkninger. Indtil da er dette et lovende resultat inden for immunteknologi, ikke et forebyggelsesresultat.

Kort fortalt

Et fase I-studie på ét center gav en peptidvaccine mod seks KRAS-mutationer til 20 personer med familiær eller kimbanebetinget risiko for kræft i bugspytkirtlen og cystiske forandringer i bugspytkirtlen. De vaccinerelaterede bivirkninger var grad 1 eller 2, og 18 deltagere opfyldte et på forhånd defineret kriterium for mutant-KRAS-specifikt T-cellerespons. Mindre opfølgingsanalyser fandt vedvarende responser eller formodede vaccineinducerede klonotyper hos nogle deltagere op til to år senere. Ingen deltager udviklede PDAC i løbet af en median på 16,5 måneder, men studiet var enkeltarmet, ikke randomiseret og ikke designet til at teste forebyggelse. Vaccinen er eksperimentel; studiet støtter større effektstudier, ikke påstanden om, at kræft i bugspytkirtlen er forebygget.

Nøgtern vurdering

Hvad artiklen viser: Hos 20 udvalgte højrisikodeltagere blev der ikke rapporteret nogen vaccinerelateret hændelse over grad 2 med mKRAS-VAX, og 18 af 20 udviklede et på forhånd defineret T-cellerespons i blodet. Nogle immunresponser og formodede vaccineinducerede klonotyper kunne stadig påvises ved senere besøg.

Hvad der er lovende, men ikke bevist: At disse T-celler kan give nyttig immunovervågning mod

forstadier i bugspytkirtlen og i sidste ende reducere forekomsten af PDAC.

Hvad den ikke viser: Forebyggelse af kræft i bugspytkirtlen; klinisk effekt; godkendelse; nytte i den generelle befolkning; drab på forstadieceller i væv; eller langsigtet sikkerhed i en stor befolkning.

Vigtigste begrænsninger: Tyve deltagere; ét center; åbent, ikke-randomiseret og enkeltarmet studie; kort medianopfølgning; intet effektendepunkt; post hoc-cysteanalyse med en ikke-randomiseret sammenligningsgruppe; valgfrie langtidsbesøg og små undergrupper i immunanalyserne; målinger hovedsagelig begrænset til perifert blod.

Hvor stor tillid bør en almindelig læser have? Moderat tillid til, at vaccinen blev tolereret og var immunogen i denne lille kohorte. Meget lav tillid til, at den forebygger kræft i bugspytkirtlen, fordi studiet ikke testede dette spørgsmål på en måde, der kan besvare det.

Kilder

Haldar et al., First-in-human testing of a mutant KRAS vaccine for pancreatic cancer interception in high-risk cohorts, Cancer Discovery (2026)

<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-25-2245>

ClinicalTrials.gov, NCT05013216

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05013216>