



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

KRAS-vaktsiin tekitab T-raku vastuse 18 kõrge riskiga osalejal 20-st — see pole tõend kõhunäärmevähi ennetamisest

Ühe keskuse I faasi uuring testis kuue mutatsiooniga KRAS-peptiidvaktsiini 20 inimesel, kellel oli pärilik või perekondlik kõhunäärmevähi risk ja pankrease tsüstilised muutused. Vaktsiiniga seotud kõrvaltoimed olid 1. või 2. astme omad, 18 osalejat täitis ette määratud vere T-raku vastuse kriteeriumi ning väikeste alamhulkade analüüsides leiti mõningast immuunvastuse püsimist kuni kahe aastani. Mediaanse 16,5 kuu jooksul ei tekkinud kellelgi kõhunäärmevähki, kuid uuring oli avatud, mitterandomiseeritud, ühe ravirühmaga ega olnud kavandatud ennetuse testimiseks. Vaktsiin on eksperimentaalne; tulemused õigustavad suuremaid efektiivsusuuringuid, mitte väidet, et vähki ennetati.

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

Vaktsiin tekitas immuunvastuse. Ennetus on endiselt lah-tine küsimus

Eksperimentaalne vaktsiin, mis on suunatud kuuele levinud **KRAS-i** mutantsele vormile — geenile, mis on muutunud enamikus kõhunäärmevähkides — tekitas mõõdetava T-rakulise vastuse 18 inimesel 20-st, kellel oli pärilik või perekondlik suurenenud haigusrisk. Selles I faasi uuringus teatatud vaktsiiniga seotud kõrvaltoimed olid National Cancer Institute'i CTCAE skaalal 1. või 2. astme omad: 1. aste tähendab üldiselt kerget ja 2. aste mõõdukat; skaala jätkub 3. astme raske, 4. astme eluohtliku ja 5. astme kõrvaltoimega seotud surmani. Mõnda vaktsiini tekitatud T-raku klonotüüpi oli võimalik leida ka ühe või kahe aasta pärast. Klonotüüp on ühise T-raku retseptori järjestusega määratletud T-rakkude liin, seega võimaldab klonotüüpide jälgimine küsida, kas samad vaktsiinile reageerivad rakuliinid püsivad ajas.

Need on tähenduslikud varased tulemused. Need on ka palju kitsamad kui „vaktsiin ennetas kõhunäärmevähki”. Uuring oli väike, ühe ravirühmaga, avatud ja kavandatud **ohutuse ning immunogeensuse**, mitte vähi esinemissageduse hindamiseks. Ühelgi osalejal ei tekkinud mediaanse 16,5-kuulise jälgimise jooksul pankrease duktaalset adenokartsinoomi (PDAC), kuid 20 valitud osaleja, randomiseeritud kontrollrühma puudumise ja piiratud jälgimisaja korral ei saa see vaatlus ennetust tõestada.

Õige lugemine on seega kaheosaline: vaktsiin näib piisavalt teostatav ja immunogeenne, et õigustada suuremaid uuringuid, samal ajal kui kliiniline kasu on teadmata.

Kes uuringusse kaasati

Johns Hopkinsi I faasi uuring, registreeritud kui **NCT05013216 Cohort A**, kaasas 2022. aasta aprillist 2026. aasta veebruarini 20 inimest. Osalejad ei olnud üldise sõeluuringupopulatsiooni esindajad. Nad vastasid vähemalt ühele ette määratud kõrge riski kriteeriumile, mis põhines perekonnalool või vähi eelsoodumust suurendaval **iduliini** variandil — kogu organismis esineval pärilikul DNA muutusel, mitte ainult kasvajas elu jooksul tekkinud mutatsioonil — ning kõigil oli radioloogiliselt tuvastatud pankrease muutus, mis klassifitseeriti intraduktaalseks papillaarseks mutsinooosseks neoplasmiks (IPMN).

Kohordi mediaanvanus oli 66,5 aastat. Seitsmeteistkümmel osalejal 20-st oli PDAC-ga esimese astme sugulane, 12 kandis iduliini varianti ning suurima pankrease tsüsti mediaanlääbimõõt oli 0,7 sentimeetrit. Üheksal osalejal oli tsüste rohkem kui ühes pankrease osas.

See valik on oluline. Uuring küsib, kas vaksineerimine on talutav ja suudab treenida T-rakke jälgitavas, ebatavaliselt kõrge riskiga rühmas. See ei ütle, kuidas vaktsiin toimiks keskmise riskiga inimestel, juba kõhunäärmevähki põdevatel patsientidel või laiemas ja mitmekesisemas populatsioonis: 20 osalejast 19 olid valged.

Mis on mKRAS-VAX

KRAS on signaalvalk. Mutatsioonid, mis jätavad selle püsivalt sisselülitatuks, on varased juhtivad sündmused enam kui 90% PDAC-dest ning levinud ka pankrease vähieelsetes kahjustustes. **mKRAS-VAX** on kuut korduvat mutatsiooni kattev sünteetiliste pikkade peptiidide segu: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D ja G13D. Peptiidid on aminohapete — valkude ehitusplokkide — ahelad; siin oli iga „pikk” peptiid 21 aminohappe pikkune KRAS-i fragment, mis sisaldas üht mutantset kohta. **Segu** tähendab, et kuus eelvalmistatud fragmenti ühendati üheks valmisvaktsiini strateegiaks, mitte ei ehitatud igale osalejale isiklikku järjestust.

Osalejad said neli vaktsineerimisringi nädalatel 1, 3, 5 ja 13. Igas ringis ühendati peptiidisegu immuunsust stimuleeriva adjuvandi poly-ICLC-ga ning manustati mitmesse nahaalusesse süstekohasse. **Adjuvant** on abiaine, mis tugevdab või suunab immuunvastust vaktsiini sihtmärgile; poly-ICLC ise ei olnud KRAS-i sihtmärk. Immuunsüsteemile mõeldud õppetund ei olnud „tunne ära ühe inimese ainulaadne kasvaja”, vaid „tunne ära hulk jagatud mutantse KRAS-i järjestusi, mis korduvad pankrease vähieelsetes seisundites”.

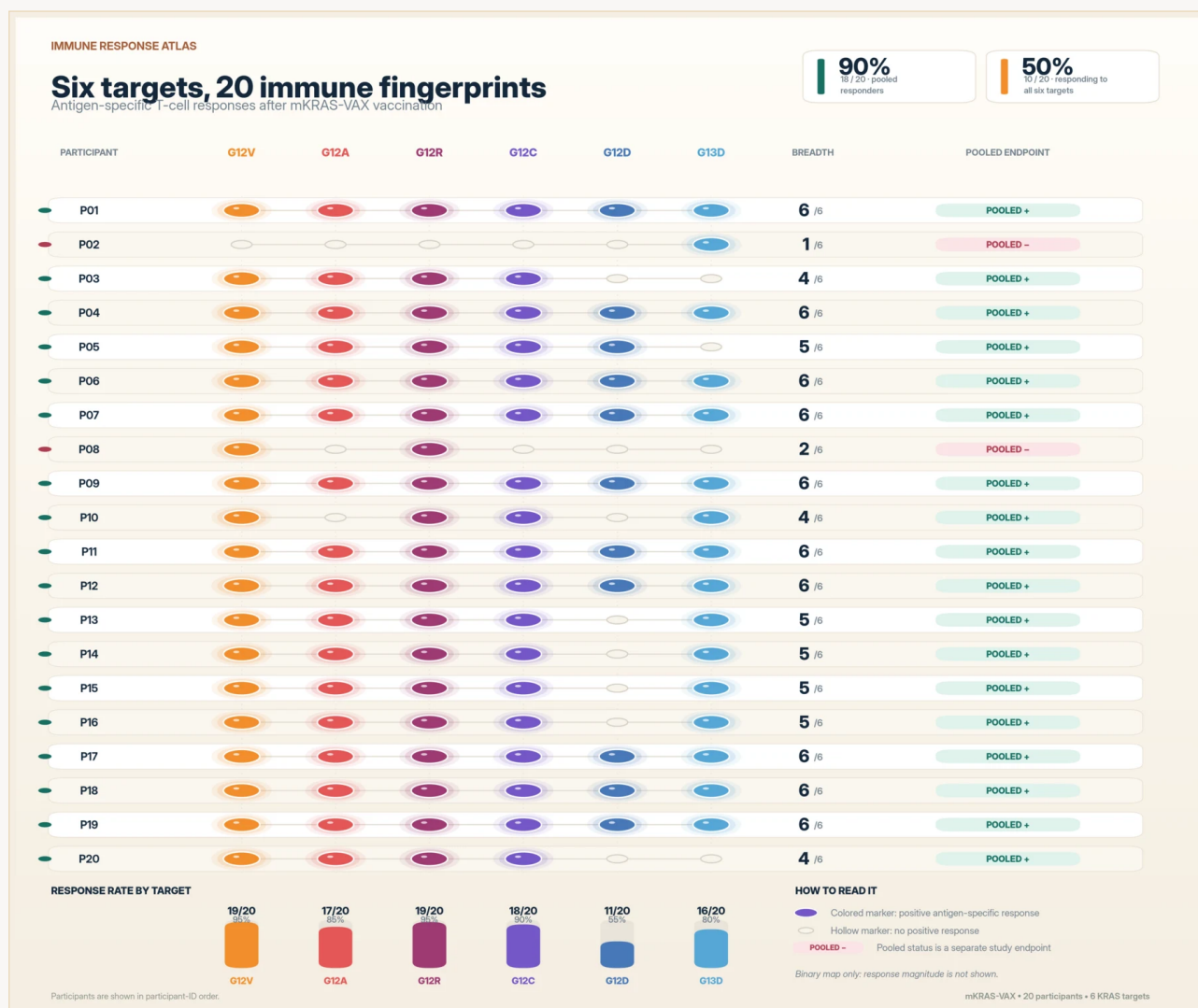
Kavandatud koostis kasutas igas ringis sama kuue mutatsiooniga, mittepersonaliseeritud segu; seda ei kujundatud iga inimese või visiidi jaoks ümber. Oli üks tootmisega seotud mööndus: G12A peptiid jäeti mõnest annusest välja ning artikkel ei teata olulist erinevust G12A vastuses nende vahel, kes said seda vähemalt kolmel neljast ringist, ja nende vahel, kelle annustest see eemaldati.

Uuringu kaasesmased tulemusnäitajad olid ohutus ja mutantse KRAS-i spetsiifilise T-raku aktiivsuse muutus veres 17 nädala jooksul. Uuring ei olnud võimsuse ega disaini poolest mõeldud testimas, kas vaktsineerimine vähendas vähidiagnoose või surmasid.

Mida ohutuse ja immuunvastuse tulemused näitasid

Nende 20 osaleja seas ei teatatud ühestki vaktsiiniga seotud üle 2. astme sündmusest. Süstekoha reaktsioonid esinesid 85%-l, väsimus 70%-l, külmavärinad 40%-l ja gripilaadsed sümptomid 40%-l; artikkel kirjeldab neid sündmusi iseenesest taanduvatena. See on soodne varane ohutussignaal, mitte täielik ohutusprofiil. 20 inimese uuring ei suuda usaldusväärselt paljastada haruldasi või hiliseid kahjusid.

Et küsida, kas vaktsiin oli õpetanud vere T-rakke mutantset KRAS-i ära tundma, eksponeerisid teadlased enne ja pärast vaktsineerimist kogutud vererakke kuuale peptiidile ning kasutasid IFN-gamma ELISpot testi reageerivate rakkude loendamiseks. Kaheksateist osalejat 20-st täitsid artiklis ette määratud immuunvastaja kriteeriumi — enam kui 2,5-kordne tõus kuuale KRAS-antigeeni koondvastuses. Mediaanne koondtõus oli 18,2-kordne, väga laia vahemikuga 1,8 kuni 167,1. Kümnel osalejal tekkis statistiliselt oluline vastus kõigile kuuale antigeenile, samal ajal kui isegi kaks koondvastuse lävendist allapoole jäänud osalejat reageerisid valitud mutatsioonidele.



Kümnel osalejat tekkis oluline T-raku vastus kõigile kuuele mutatsioonispetsiifilisele antigeenile. Kaks osalejat, kes jäid eraldi koondvastuse lävendist allapoole, reageerisid siiski ühele või kahele valitud mutatsioonile.

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

Vastus ei olnud kõigi mutatsioonide puhul ühesugune. G12A, G12V ja G12R andsid üldiselt suuremaid signaale kui G12D ja G13D. Uuring leidis vastuseid ka erinevate HLA-tüüpide puhul, mis toetab — kuid ei tõesta — mõtet, et jagatud peptiidisegu võiks toimida ilma igale inimesele eraldi vaktsiini ehitamata.

„Püsivus” toetub väiksematele alamrühmadele

Artikli püsivustulemus on reaalne, kuid nimetaja väheneb koos pikema jälgimisega.

Kuusteist osalejat naasis vabatahtlikuks iga-aastaseks verevõtuks ning andmelõike ajaks oli ainult viis jõudnud kahe aasta visiidini. Otseses ex vivo testis säilitas 3 neist 16-st olulise koondvastuse ja 8 olulise vastuse vähemalt ühele KRAS-antigeenile. Kui teadlased laiendasid vererakke laboris KRAS-peptiididega, leiti vastus kõigil viiel pikaajalise jälgimise ajal testitud inimesel. See protseduur võib

paljastada haruldasi mälurakke, kuid pole sama mis suure ringleva vastuse otsene mõõtmine.

T-raku retseptorite sekveneerimine läks veel sügavamale veel väiksemates alamhulkades. G12D ja G12V jaoks määratles tööühm rangete rikastuskriteeriumide põhjal **oletatavad** vaktsiini tekitatud klonotüübid ning jälgis neid kummagi antigeeni puhul kolmel osalejal. „Oletatav” tähendab siin järel-
datud ajastuse ja selektiivse laienemise põhjal pärast mutantse KRAS-iga stimuleerimist, mitte otsese testiga tõestatud, et iga retseptor KRAS-i sidus. Mediaanina jäi 18,6% esmasfaasi klonotüüpidest ühe või kahe aasta pärast reageerivaks. See toetab mõningase vaktsiiniga seotud immuunmälu püsimist; see ei näita, et need rakud jõudsid pankrease vähieelsesse koesse või takistasid kahjustuse muutumist vähiks.

Tsüstide võrdlus on uurimuslik, mitte efektiivsustulemus

Mediaanse 16,5 kuu järel ei olnud ühelgi 20 vaktsineeritud osalejast tekkinud PDAC-d ega operatsiooni nõudvat kõrge riskiga kahjustust. Seda on julgustav näha ja ebapiisav ennetusena tõlgendada. Uuringul polnud randomiseeritud kontrollrühma, kohort oli väike ning kõhunäärmevähk võib areneda paljude aastate jooksul.

Teadlased tegid ka post hoc pildianalüüsi 16 vaktsineeritud osalejal, kellel olid järelkujutised. Kolm väikest tsüsti näisid taanduvat ja kolm vähenesid vähemalt 2 millimeetri võrra. Sellest saadud 37,5% vähenemise-või-taandumise määr oli suurem kui eraldi kokku pandud vaktsineerimata jälgimiskohordi 6,8%, teatatud Fisheri täpse testi p-väärtusega 0,01. Fisheri täpne test võrdleb osakaale väikeses loendustabelis; selle erinevuse puudumise mudeli all tekiks vähemalt nii ebaühtlane jaotus juhuslikult umbes 1% juhtudest. See ei paranda post hoc, mitterandomiseeritud võrdlust ega muuda seost põhjuslikkuseks. P-väärtuse võimaluste ja piiride lihtsa selgituse jaoks vaata kliinilise tulemuse lugemise juhendit.

See võrdlus tekitab hüpoteesi; see ei tõesta vaktsiini efektiivsust. Jaotus polnud randomiseeritud, analüüs oli post hoc, nelja vaktsineeritud osaleja järelkujutised puudusid ning kadunud tsüstid olid umbes 4 millimeetri suurusel — piisavalt väikesed, et mõõtmis- ja pildistusvariatsioonid loeksid. Autorid ütlevad selgesõnaliselt, et nad ei saa välistada tehnilisi pildistusefekte ning valim ja jälgimisaeg on liiga piiratud, et siduda immuunvastuseid tsüstide stabiilsuse või PDAC esinemissagedusega. PanIN-kahjustused, kõige tavalisemad prekursorid, on rutiinpildistamisel tavaliselt nähtamatud ja neid ei mõõdetud otse.

Mida I faas ja immunogeensus siin tähendavad

I faas tähendab, et uuring on varane inimuuring, mille põhirõhk on talutavusel, teostatavusel ja bioloogilisel aktiivsusel. See pole uuringuetapp, mis tõestab ennetust.

Immunogeensus tähendab, et vaktsiin tekitab mõõdetava immuunvastuse oma sihtmärkidele. T-raku vastus on selle strateegia jaoks vajalik samm, kuid see on laboratoorne asendusnäitaja, mitte tõend vähi riski vähenemisest.

Interception ehk varajane sekkumine tähendab katset peatada vähk kõrge riskiga või

vähieelses seisundis. Siin on see uurimisprogrammi eesmärk, mitte selle uuringu demonstreeritud tulemus.

Mida see ei tõesta

- See **ei näita**, et mKRAS-VAX ennetab kõhunäärmevähki. Efektiivsuse tulemusnäitajat ei kehtestatud, randomiseeritud kontrollrühma ei olnud ning 16,5 kuud on PDAC loomuliku ajaloo kõrval lühike aeg.
- See **ei näita**, et „ühelgi osalejal ei tekkinud PDAC-d” oli vaksineerimise tagajärg. 20 kõrge riskiga osaleja puhul on nii lühikesel perioodil oodatavate vähijuhtude arv ebakindel ja võib olla väike ka ilma ravita.
- See **ei näita**, et vaktsiin kahandas või kõrvaldas vähieelseid tsüste. Tsüstide võrdlus oli post hoc ja mitterandomiseeritud, seda võrreldi eraldi koostatud jälgimiskohordiga, mitte sobitatud kontrolliga, neljal vaksineeritud osalejal puudus järelkujutis ning keskne osa analüüsist tugines nii väikestele tsüstidele (umbes 4 millimeetrit), et mõõtmis- ja pildistusvariatsioonid loevad.
- See **ei tee** sellest heaks kiidetud vaktsiini. mKRAS-VAX on endiselt eksperimentaalne ning seda testiti ühes keskuses kitsalt valitud kohordis.
- See **ei tõesta** kasu keskmise riskiga inimestele, aktiivse PDAC-ga patsientidele ega kõigile päriliku riskiga rühmadele.
- See **ei näita**, et vere T-rakud sisenesid pankreasesse, tundsid koes vähieelsed rakud ära või põhjustasid tsüstide muutusi. Eraldi „window-of-opportunity” kohort on mõeldud koetasandi küsimuste uurimiseks.
- See **ei lahenda** pikaajalise ohutuse või püsivuse küsimust. Haruldaste kahjude leidmiseks on vaja suuremaid kohorte ning tugevaimad ühe-kahe aasta immuuanalüüsid kasutasid väikeseid alamrühmi ja laboratoorset laiendamist.

Kui tugevad on tõendid?

Kitsa I faasi järelduse jaoks on tõendid mõistlikult tugevad: artikkel esitab lühiajalised ohutusandmed 20-osalejalisest kohordist, 18 täitsid ette määratud verepõhise immuunvastuse kriteeriumi ning mitut liiki testid toetasid mutantse KRAS-i suhtes reageerivate T-rakkude olemasolu ja püsimist.

Kliinilise kasu tõendid on nõrgad, sest disain polnud selle hindamiseks loodud. Uuringu edukriteeriumid olid ohutus ja vere immuunmarkeri muutus. Ohutuse tulemusnäitaja käsitleb lühiajalist talutavust, samal ajal kui immunogeensus on kliinilise kasu asendusnäitaja; kumbki ei tõesta vähi ennetamist. PDAC puudumist, tsüstide võrdlust ja „interception’i” keelt tuleks käsitleda põhjustena teha kontrollitud pikemaajalisi uuringuid — mitte nende asendajana. Uuring oli ka uurijate algatatud ja ühe keskuse põhine ning mõned immunoloogilised katsed kasutasid ainult kolme kuni viit osalejat.

Olulised huvid konfliktid peavad jääma nähtavaks. Mitmed autorid teatavad KRAS-peptiidide või T-raku retseptoritega seotud patenditaotlustest ning konsultatsiooni-, uurimis- või muudest seostest

biotehnoloogia- ja ravimifirmadega, sealhulgas Adventrisega. Need deklaratsioonid ei muuda mõõtmisi kehtetuks, kuid suurendavad sõltumatu replikatsiooni ja kontrollitud efektiivsusuuringute tähtsust.

Miks see oluline on

Kõhunäärmevähk leitakse sageli liiga hilja, et seda saaks tervistavalt ravida. KRAS-i mutatsioonid tekivad varakult ja korduvad paljudes vähieelsetes kahjustustes, mis teeb neist ahvatleva sihtmärgi valmis immuunstrateegiale enne invasiivse vähi tekkimist. See uuring ületab ühe varase tõkke: väikeses kõrge riskiga kohordis ei põhjustanud peptiidisegu raskeid vaktsiiniga seotud toksilisusi ja tekitas tavaliselt soovitud T-raku signaali.

Järgmine tõke on palju kõrgem. Teadlased peavad näitama, et vastus jõuab asjakohasesse pankreasekoesse, püsib ohutult ning muudab suuremates ja sobivalt kontrollitud populatsioonides kliiniliselt olulisi tulemusi. Seni on see paljutöötav immuuninsenerluse tulemus, mitte ennetustulemus.

Lühidalt

Ühe keskuse I faasi uuringus anti kuue mutatsiooniga KRAS-peptiidvaktsiini 20 inimesele, kellel oli perekondlik või iduliini kaudu pärilik kõhunäärmevähi risk ja pankrease tsüstilised muutused. Vaktsiiniga seotud kõrvaltoimed olid 1. või 2. astme omad ning 18 osalejat täitis ette määratud mutantse KRAS-i spetsiifilise T-raku vastuse kriteeriumi. Väiksemad järelanalüüsid leidsid mõnel osalejal kuni kahe aasta järel püsivaid vastuseid või oletatavaid vaktsiini tekitatud klonotüüpe. Mediaanse 16,5 kuu jooksul ei tekkinud kellelgi PDAC-d, kuid uuring oli ühe ravirühmaga, mitterandomiseeritud ega olnud kavandatud ennetuse testimiseks. Vaktsiin on eksperimentaalne; uuring toetab suuremaid efektiivsusuuringuid, mitte väidet, et kõhunäärmevähi ennetati.

Ilustamata kontroll

Mida artikkel näitab: 20 valitud kõrge riskiga osaleja seas ei teatatud mKRAS-VAX-iga seotud üle 2. astme sündmustest ning 18 osalejal 20-st tekkis ette määratud vere T-raku vastus. Mõned immuunvastused ja oletatavad vaktsiini tekitatud klonotüübid olid hilisematel visiitidel endiselt tuvastatavad.

Mis on paljutöötav, kuid tõestamata: Et need T-rakud võiksid pakkuda kasulikku immuunjärelevalvet pankrease vähieelsete kahjustuste vastu ja lõpuks vähendada PDAC esinemissagedust.

Mida see ei näita: Kõhunäärmevähi ennetamist; kliinilist efektiivsust; heakskiitu; kasu üldpopulatsioonis; vähieelsete rakkude hävitamist koos; ega pikaajalist ohutust suures populatsioonis.

Peamised piirangud: Kaksikümmend osalejat; üks keskus; avatud, mitterandomiseeritud ja ühe

ravirühmaga disain; lühike mediaanne jälgimisaeg; efektiivsuse tulemusnäitaja puudumine; post hoc tsüstianalüüs mitterandomiseeritud võrdlusrühmaga; vabatahtlikud pikaajalised visiidid ja väikesed immuunanalüüsi alamhulgad; mõõtmised peamiselt perifeerses veres.

Kui palju peaks tavalugeja seda usaldama? Mõõdukas kindlus, et vaktsiin oli selles väikeses kohordis talutav ja immunogeenne. Väga madal kindlus, et see ennetab kõhunäärmevähki, sest see uuring ei testinud seda küsimust viisil, mis saaks sellele vastata.

Allikad

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>