



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

חיסון KRAS עורר תגובות תאי T ב-18 מתוך 20 משתתפים בסיכון גבוה — לא הוכחה שהוא מונע סרטן לבלב

ניסוי שלב / במרכז יחיד בדק חיסון פפטידי נגד שש מוטציות *KRAS* ב-20 אנשים עם סיכון תורשתי או משפחתי לסרטן הבלב ועם ממצאים ציסטיים בבלב. תופעות הלוואי הקשורות לחיסון היו בדרגה 1 או 2, 18 משתתפים עמדו בקריטריון שהוגדר מראש לתגובת תאי T בדם, וניתוחים בתתי-קבוצות קטנות מצאו אצל חלקם התמדה חיסונית עד שנתיים. אף משתתף לא פיתח סרטן לבלב במהלך מעקב חציוני של 16.5 חודשים, אך המחקר היה פתוח, לא אקראי, חד-זרועי ולא תוכנן לבחון מניעה. החיסון ניסויי, התוצאות מצדיקות ניסויי יעילות גדולים יותר ולא טענה שהסרטן נמנע.

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

החיסון יצר תגובה חיסונית. השאלה אם הוא מונע סרטן עדיין פתוחה

חיסון ניסויי המכוון לשש צורות מוטנטיות שכיחות של KRAS, הגן שמשנתנה ברוב מקרי סרטן הבלבל, עורר תגובת תאי T ניתנת למדידה ב-18 מתוך 20 אנשים בסיכון תורשתי או משפחתי למחלה. תופעות הלוואי הקשורות לחיסון שדווחו במחקר שלב I הזה היו בדרגה 1 או 2 בסולם CTCAE של המכון הלאומי לסרטן בארה"ב: דרגה 1 פירושה בדרך כלל קל ודרגה 2 בינוני; הסולם ממשיך לדרגה 3 קשה, דרגה 4 מסכנת חיים ודרגה 5 מוות הקשור לתופעת לוואי. כמה clonotypes של תאי T שנוצרו בעקבות החיסון עדיין נמצאו שנה או שנתיים לאחר מכן. Clonotype הוא שושלת של תאי T המזוהה לפי רצף משותף של קולטן תא T, ולכן מעקב אחר clonotypes מאפשר לחוקרים לשאול אם אותן שושלות המגיבות לחיסון נשארות לאורך זמן.

אלה תוצאות מוקדמות משמעותיות. הן גם צרות בהרבה מן המשפט "חיסון מנע סרטן לבלבל". הניסוי היה קטן, חד-זרועי, פתוח ותוכנן סביב בטיחות ואימונוגניות, לא סביב שכיחות סרטן. אף משתתף לא פיתח אדנוקרצינומה דוקטלית של הבלבל (PDAC) במהלך מעקב חציני של 16.5 חודשים, אבל עם 20 משתתפים שנבחרו מראש, ללא קבוצת ביקורת אקראית ועם מעקב מוגבל, התצפית הזו אינה יכולה להוכיח מניעה.

לכן הקריאה הנכונה היא דו-חלקית: החיסון נראה ישים ואימונוגני במידה שמצדיקה ניסויים גדולים יותר, בעוד שהתועלת הקלינית שלו עדיין אינה ידועה.

מי נכנס לניסוי

ניסוי שלב I של Hopkins, Johns שנרשם כ-A Cohort NCT05013216, גייס 20 אנשים בין אפריל 2022 לפברואר 2026. המשתתפים לא היו אוכלוסיית סקר כללית. הם עמדו לפחות בקריטריון אחד שהוגדר מראש לסיכון גבוה על בסיס היסטוריה משפחתית או וריאנט germline שמעלה נטייה לסרטן — שינוי DNA תורשתי הקיים בכל הגוף, ולא מוטציה שנרכשה רק בגידול — ולכולם היה ממצא רדיולוגי בבלבל שסווג כנאופלזמה פפילרית מוצינית תוך-צינורית (IPMN).

הגיל החציני בקבוצה היה 66.5 שנים. ל-17 מתוך 20 היה קרוב מדרגה ראשונה עם PDAC, 12 נשאו וריאנט germline, והקוטר החציני של הציסטה הגדולה ביותר בבלבל היה 0.7 סנטימטר. לתשעה משתתפים היו ציסטות ביותר מאזור אחד בבלבל.

הבחירה הזו חשובה. המחקר שואל האם החיסון נסבל והאם הוא יכול לאמן תאי T בקבוצה מנוטרת ובעלת סיכון חריג. הוא אינו אומר לנו כיצד החיסון יעבוד באנשים בסיכון ממוצע, בחולים שכבר יש להם סרטן לבלבל, או באוכלוסייה רחבה ומגוונת יותר: 19 מתוך 20 המשתתפים היו לבנים.

מהו mKRAS-VAX

KRAS הוא חלבון איתות. מוטציות שמשאירות אותו במצב פעיל הן אירועי driver מוקדמים ביותר מ-90% ממקרי PDAC והן שכיחות גם בנגעים מקדימים של הבלבל. mKRAS-VAX הוא חיסון מאוגד של פפטידים סנתטיים ארוכים המכסה שש מוטציות חוזרות: G12D, G12C, G12R, G12A, G12V, ו-G13D. פפטידים הם שרשראות של חומצות אמינו, אבני הבניין של חלבונים; כאן כל פפטיד "ארוך" היה מקטע KRAS בן 21 חומצות אמינו המכיל אתר מוטנטי

אחד. מאוגד פירושו שששת המקטעים שהוכנו מראש עורבבו לאסטרטגיית חיסון מוכנה-מן-המדף, במקום לבנות רצף מותאם אישית לכל משתתף.

המשתתפים קיבלו ארבעה סבבי חיסון בשבועות 1, 3, 5 ו-13. בכל סבב שולבה תערובת הפפטידים עם האדג'ובנט הממריץ חיסונית poly-ICLC והוזרקה בכמה אתרים תת-עוריים. אדג'ובנט הוא מרכיב מסייע שמחזק או מכוון את התגובה החיסונית למטרת החיסון; poly-ICLC לא היה בעצמו יעד. KRAS המסר שנועד למערכת החיסון לא היה "זהי את הגידול הייחודי של אדם אחד", אלא "זהי קבוצה של רצפי KRAS מוטנטיים משותפים שחוזרים בנגעים טרום-סרטניים של הלב".

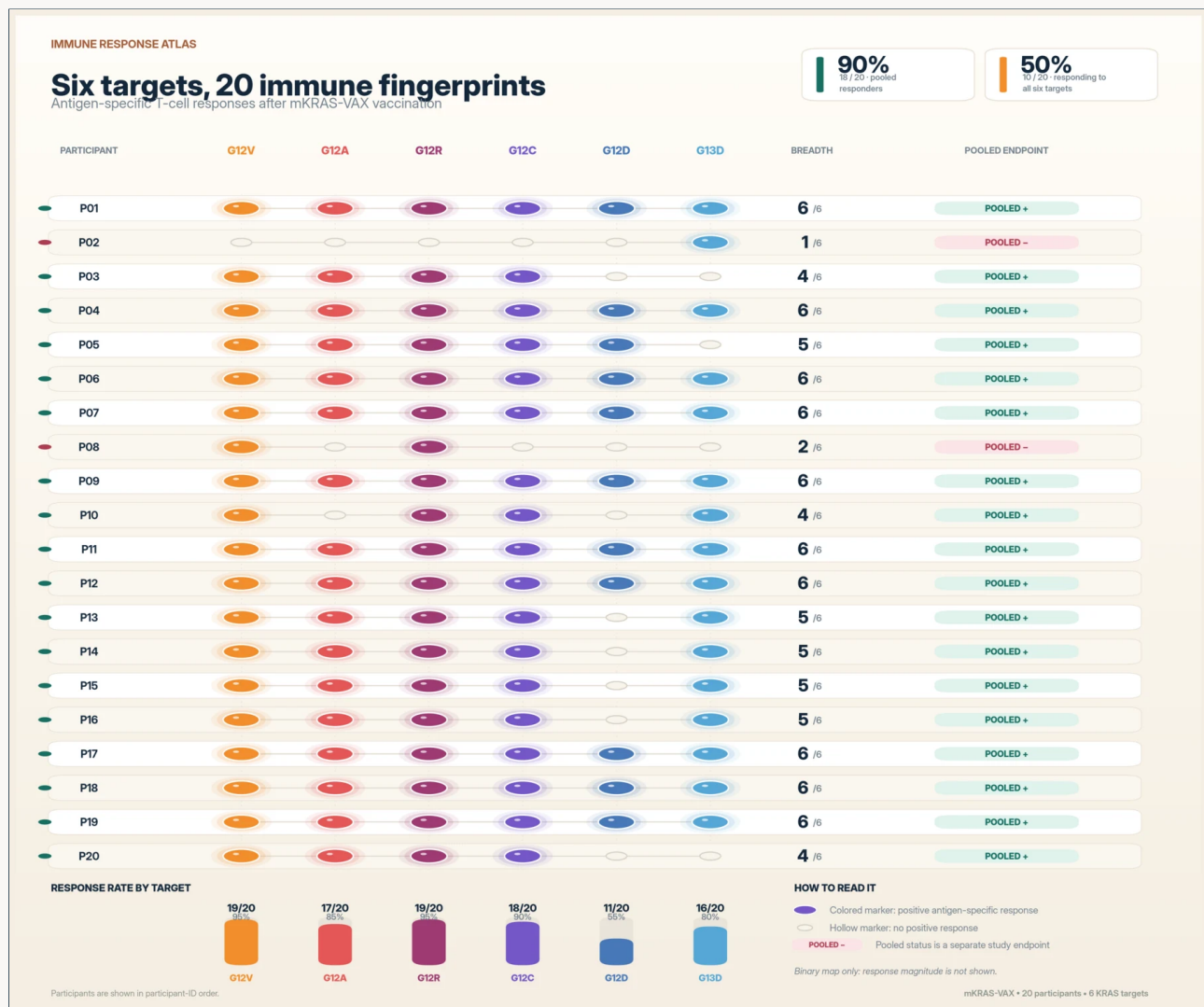
הפורמולציה המתוכננת השתמשה באותה תערובת לא-אישית של שש מוטציות בכל סבב; היא לא תוכננה מחדש לכל אדם או ביקור. היה סיג ייצור אחד: הפפטיד G12A הושמט מחלק מן המנות, והמאמר מדווח שלא נמצא הבדל מובהק בתגובת G12A בין משתתפים שקיבלו אותו לפחות בשלושה מתוך ארבעה סבבים לבין אלה שבהם הוא הושמט.

נקודות הסיום הראשיות המשותפות של הניסוי היו בטיחות והשינוי בפעילות תאי T ספציפית ל-KRAS מוטנטי בדם בתוך 17 שבועות. הניסוי לא היה בעל עוצמה סטטיסטית ולא תוכנן לבדוק אם החיסון מפחית אבחנות סרטן או מקרי מוות.

מה הראו תוצאות הבטיחות והתגובה החיסונית

לא דווחה באף אחד מ-20 המשתתפים תופעת לוואי הקשורה לחיסון מעל דרגה 2. תגובות במקום ההזרקה הופיעו ב-85%, עייפות ב-70%, צמרמורות ב-40% ותסמינים דמויי שפעת ב-40%; המאמר מתאר את האירועים האלה כמוגבלים מעצמם. זהו אות בטיחות מוקדם חיובי, לא פרופיל בטיחות מלא. מחקר של 20 אנשים אינו יכול לגלות באופן אמין נזקים נדירים או מאוחרים.

כדי לבדוק אם החיסון אימן תאי T בדם לזהות KRAS מוטנטי, החוקרים חשפו תאי דם שנאספו לפני ואחרי החיסון לששת הפפטידים והשתמשו במבחן ELISpot IFN-gamma כדי לספור תאים מגיבים. 18 מתוך 20 המשתתפים עמדו בקריטריון התגובה החיסונית שהוגדר מראש במאמר: עלייה של יותר מפי 2.5 בתגובה המאוגדת לששת אנטיגני KRAS. העלייה החציונית המאוגדת הייתה פי 18.2, עם טווח רחב מ-1.8 עד 167.1. עשרה משתתפים פיתחו תגובה מובהקת סטטיסטית לכל ששת האנטיגנים, בעוד שגם שני המשתתפים שמתחת לסף התגובה המאוגדת הגיבו למוטציות נבחרות.



לעשרה משתתפים היו תגובות מובהקות של תאי T לכל ששת האנטיגנים הספציפיים למוטציה. שני המשתתפים שמתחת לסף הנפרד של התגובה המאוגדת עדיין הגיבו למוטציה אחת או שתיים נבחרות.

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

התגובה לא הייתה זהה בין המוטציות. G12A, G12V ו-G12R יצרו בדרך כלל אותות גדולים יותר מ-G12D ו-G13D. המחקר מצא גם תגובות במגוון סוגי HLA דבר שתומך — אך אינו מוכיח — ברעיון שתערובת פפטידים משותפת עשויה לעבוד בלי לבנות חיסון מותאם אישית לכל אדם.

“עמיד לאורך זמן” נשען על תתי-קבוצות קטנות יותר

תוצאת ההתמדה במאמר אמיתית, אבל המכנה מצטמצם ככל שהמעקב נעשה עמוק יותר.

16 משתתפים חזרו לאיסוף דם שנתי אופציונלי, ורק חמישה הגיעו לביקור של שנתיים עד מועד חיתוך הנתונים. בבדיקה ישירה vivo, ex מתוך אותם 16 שמרו על תגובה מאוגדת מובהקת ו-8 שמרו על תגובה מובהקת לפחות לאנטיגן KRAS אחד. כאשר החוקרים הרחיבו תאי דם עם פפטידי KRAS במעבדה, הם הצליחו לשחזר תגובות בכל חמשת האנשים שנבדקו במעקב ארוך טווח. ההליך הזה יכול לחשוף תאי זיכרון נדירים, אבל הוא אינו זהה למדידה ישירה של תגובה גדולה במחזור הדם.

ריצוף קולטני תאי T ירד עמוק יותר בתתי-קבוצות קטנות עוד יותר. עבור G12D ו-G12V, הצוות הגדיר clonotypes משוערים שהושרו על ידי החיסון באמצעות קריטריוני העשרה מחמירים ועקב אחריהם בשלושה משתתפים לכל אנטיגן. כאן "משוערים" פירושו שהמסקנה נובעת מן העיתוי ומהתרחבות בררנית לאחר גירוי ב-KRAS מוטנטי, ולא מבדיקה ישירה שהוכיחה שכל קולטן נקשר ל-KRAS. חציון של 18.6% מן ה-clonotypes של ה-prime שלב ה-NSAAR תגובתיים לאחר שנה או שנתיים. הדבר תומך בהתמדה של חלק מן הזיכרון החיסוני המקושר לחיסון; הוא אינו מראה שהתאים האלה הגיעו לרקמת נגע מקדים בלבד או עצרו נגע מלהפוך לסרטן.

השוואת הציסטות היא חקרנית, לא תוצאת יעילות

לאחר מעקב חציוני של 16.5 חודשים, אף אחד מ-20 המשתתפים המחוסנים לא פיתח PDAC או נגע בסיכון גבוה שדרש ניתוח. זו תצפית מעודדת שאינה מספיקה לפרשנות כמניעה. לניסוי לא הייתה זרוע ביקורת אקראית, הקבוצה הייתה קטנה, וסרטן בלבד יכול להתפתח במשך שנים רבות.

החוקרים ביצעו גם ניתוח הדמיה hoc post ב-16 המשתתפים המחוסנים שהיו להם סריקות מעקב. שלוש ציטות קטנות נראו כאילו נעלמו ושלוש קטנו לפחות ב-2 מילימטרים. שיעור ההקטנה-או-היעלמות שהתקבל, 37.5%, היה גבוה מ-6.8% שנצפה בקבוצת מעקב לא-מחוסנת שנבנתה בנפרד, עם ערך p מדווח של 0.01 במבחן exact Fisher. מבחן exact Fisher משווה פרופורציות בטבלת ספירות קטנה; תחת מודל של אפס הבדל, פיצול קיצוני לפחות כמו זה היה מופיע במקרה בערך 1% מן הזמן. זה אינו מתקן את ההשוואה hoc post והלא-אקראית ואינו הופך קשר לסיבתיות. להסבר פשוט על מה ערך p יכול ולא יכול לומר, ראו המדריך לקריאת תוצאה קלינית.

ההשוואה הזו מייצרת השערה; היא אינה מבססת יעילות של החיסון. ההקצאה לא הייתה אקראית, הניתוח היה hoc, post, הדמיית מעקב לא הייתה זמינה לארבעה מן המשתתפים המחוסנים, והציטות שנעלמו היו בגודל של כ-4 מילימטרים — מספיק קטנות כך ששונות מדידה והדמיה חשובות. המחברים אומרים במפורש שאינם יכולים לשלול השפעות טכניות של הדמיה ושגודל המדגם ואורך המעקב אינם מספיקים כדי לקשר בין תגובות חיסוניות לבין יציבות ציטות או שכיחות PDAC. נגעי PanIN, שהם הנגעים המקדימים השכיחים ביותר, בדרך כלל אינם נראים בהדמיה שגרתית ולא נמדדו ישירות.

מה פירוש שלב I ואימונוגניות כאן

זה ביולוגית. ופעילות ישימות בסבילות, בעיקר המתמקד מוקדם אנושי ניסוי הוא שהמחקר פירושו I שלב מניעה. שמבסס הניסוי שלב אינו אימונוגניות פירושה שהחיסון גרם לתגובה חיסונית ניתנת למדידה נגד מטרותיו. תגובת תאי T היא שלב הכרחי לאסטרטגיה הזו, אבל היא תוצאת surrogate מעבדתית, לא הוכחה שהסיכון לסרטן ירד. Interception פירושו ניסיון לעצור סרטן בשלב של סיכון גבוה או טרום-סרטני. כאן זו מטרת תוכנית המחקר, לא תוצאה שהודגמה בניסוי הזה.

מה זה לא מוכיח

- זה לא מראה ש-mKRAS-VAX מונע סרטן בלבד. לא נקבע endpoint של יעילות, לא הייתה זרוע ביקורת אקראית, ו-16.5 חודשים הם פרק זמן קצר לעומת ההיסטוריה הטבעית של PDAC.
- זה לא מראה שהעובדה ש"אף משתתף לא פיתח PDAC" נגרמה על ידי החיסון. ב-20 משתתפים בסיכון גבוה,

- מספר מקרי הסרטן הצפוי בתקופה קצרה כזו ואינו ודאי ויכול להיות קטן גם ללא טיפול.
- זה לא מראה שהחיסון הקטין או העלים ציסטות טרום-סרטניות. השוואת הציסטות הייתה hoc post ולא אקראית, נמדדה מול קבוצת מעקב שנבנתה בנפרד ולא מול ביקורת מותאמת, חסרה הדמיית מעקב לארבעה מחוסנים, והתבססה על ציסטות קטנות מספיק (כ-4 מילימטרים) כדי ששונות מדידה והדמיה תהיה משמעותית.
 - זה לא הופך את החיסון למאושר. mKRAS-VAX נשאר ניסויי ונבדק במרכז אחד בקבוצה שנבחרה באופן צר.
 - זה לא מבסס תועלת לאנשים בסיכון ממוצע, לחולים עם PDAC פעיל או לכל קבוצות הסיכון התורשתי.
 - זה לא מראה שתאי T בדם נכנסו ללב, זיהו תאים מקדימים ברקמה או גרמו לשינויים בציסטות. קבוצת window-off-opportunity נפרדת מיועדת לשאול שאלות ברמת הרקמה.
 - זה לא מכריע בטיחות או עמידות ארוכת טווח. נזקים נדירים דורשים קבוצות גדולות יותר, והניתוחים החיסוניים החזקים ביותר לאחר שנה עד שנתיים השתמשו בתתי-קבוצות קטנות ובהרחבה מעבדתית.

עד כמה הראיות חזקות?

הראיות סבירות למסקנות הצרות של שלב I: המאמר מדווח על נתוני בטיחות קצרת טווח עבור קבוצה של 20 משתתפים, 18 עמדו בקריטריון תגובה חיסונית בדם שהוגדר מראש, וכמה סוגי מבחנים תמכו בנוכחות ובהתמדה של תאי T המגיבים ל-KRAS מוטנטי.

הראיות חלשות לגבי תועלת קלינית משום שהעיצוב לא נבנה להעריך אותה. קריטריוני ההצלחה של הניסוי היו בטיחות ושינוי בסמן חיסוני בדם. endpoint הבטיחות מתייחס לסבילות קצרת טווח, ואימונוגניות היא surrogate לתועלת קלינית; אף אחד מהם אינו מבסס שהסרטן נמנע. היעדר PDAC, השוואת הציסטות והשימוש במונח "interception" צריכים להיחשב סיבות לבצע מחקרים מבוקרים וארוכים יותר — לא תחליפים להם. המחקר היה גם ביוזמת החוקרים ובמרכז יחיד, וחלק מן הניסויים האימונולוגיים השתמשו בשלושה עד חמישה משתתפים בלבד.

חשוב להשאיר גם את ניגודי העניינים גלויים. כמה מחברים מדווחים על פטנטים שהוגשו בנוגע לפפטידי KRAS או לקולטני תאי T, ומחברים מדווחים על ייעוץ, מחקר או קשרים אחרים עם חברות ביוטכנולוגיה ותרופות, כולל Adventris. הגילויים האלה אינם פוסלים את המדידות, אבל הם מגדילים את חשיבות השחזור העצמאי וניסויי היעילות המבוקרים.

למה זה חשוב

סרטן הלב לב מתגלה לעיתים קרובות מאוחר מדי לטיפול מרפא. מוטציות KRAS מופיעות מוקדם וחוזרות בנגעים מקדימים רבים, ולכן הן יעד מושך לאסטרטגיה חיסונית "מן המדף" לפני שקיים סרטן פולשני. הניסוי הזה עובר משוכה מוקדמת: בקבוצה קטנה בסיכון גבוה, תערובת הפפטידים לא יצרה רעילות חמורה הקשורה לחיסון ובדרך כלל יצרה את אות תאי ה-T המיועד.

המשוכה הבאה גבוהה בהרבה. החוקרים יצטרכו להראות שהתגובה מגיעה לרקמת הלב לב הרלוונטית, מתמידה בבטחה ומשנה תוצאות קליניות משמעותיות באוכלוסיות גדולות ומתאימות לביקורת. עד אז, זו תוצאה מבטיחה של הנדסת מערכת החיסון, לא תוצאת מניעה.

בקצרה

ניסוי שלב I במרכז יחיד נתן חיסון פפטידי נגד שש מוטציות KRAS ל-20 אנשים עם סיכון משפחתי או germline לסרטן הבלבל ועם ממצאים ציסטיים בבלבל. תופעות הלוואי הקשורות לחיסון היו בדרגה 1 או 2, ו-18 משתתפים עמדו בקריטריון תגובת תאי T ספציפית ל-KRAS מוטנטי שהוגדר מראש. ניתוחי מעקב קטנים יותר מצאו אצל חלק מהמשתתפים תגובות מתמשכות או clonotypes משוערים שהושרו על ידי החיסון עד שנתיים. אף משתתף לא פיתח PDAC במהלך מעקב חציוני של 16.5 חודשים, אבל הניסוי היה חד-זרועי, לא אקראי ולא תוכנן לבדוק מניעה. החיסון ניסויי; המחקר תומך בניסויי יעילות גדולים יותר, לא בטענה שסרטן הבלבל נמנע.

בדיקה מפוכחת

מה המאמר מראה: ב-20 משתתפים נבחרים בסיכון גבוה, לא דווח על אירוע הקשור לחיסון מעל דרגה 2, ו-mKRAS-VAX יצר תגובת תאי T בדם שהוגדרה מראש ב-18 מתוך 20. חלק מן התגובות החיסוניות וה-clonotypes המשוערים שהושרו על ידי החיסון נשארו ניתנים לזיהוי בביקורים מאוחרים יותר.

מה מבטיח אך לא הוכח: שתאי T האלה יכולים לספק surveillance חיסוני שימושי נגד נגעים מקדימים בבלבל ובסופו של דבר להפחית את שכיחות PDAC.

מה הוא אינו מראה: מניעת סרטן לבלבל; יעילות קלינית; אישור; תועלת באוכלוסייה הכללית; הרג תאים טרום-סרטניים ברקמה; או בטיחות ארוכת טווח באוכלוסייה גדולה.

המגבלות העיקריות: 20 משתתפים; מרכז יחיד; מחקר פתוח, לא אקראי וחד-זרועי; מעקב חציוני קצר; ללא endpoint של יעילות; ניתוח ציסטות hoc post עם משוואה לא אקראי; ביקורי מעקב ארוך טווח אופציונליים ותתי-קבוצות קטנות בניתוחים החיסוניים; מדידות שנעשו בעיקר בדם היקפי.

כמה ביטחון צריך להיות לקורא כללי? ביטחון בינוני שהחיסון היה נסבל ואימונוגני בקבוצה קטנה זו. ביטחון נמוך מאוד שהוא מונע סרטן לבלבל, משום שהמחקר הזה לא בדק את השאלה באופן שמסוגל לענות עליה.

מקורות

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

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

NCT05013216 ClinicalTrials.gov,

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