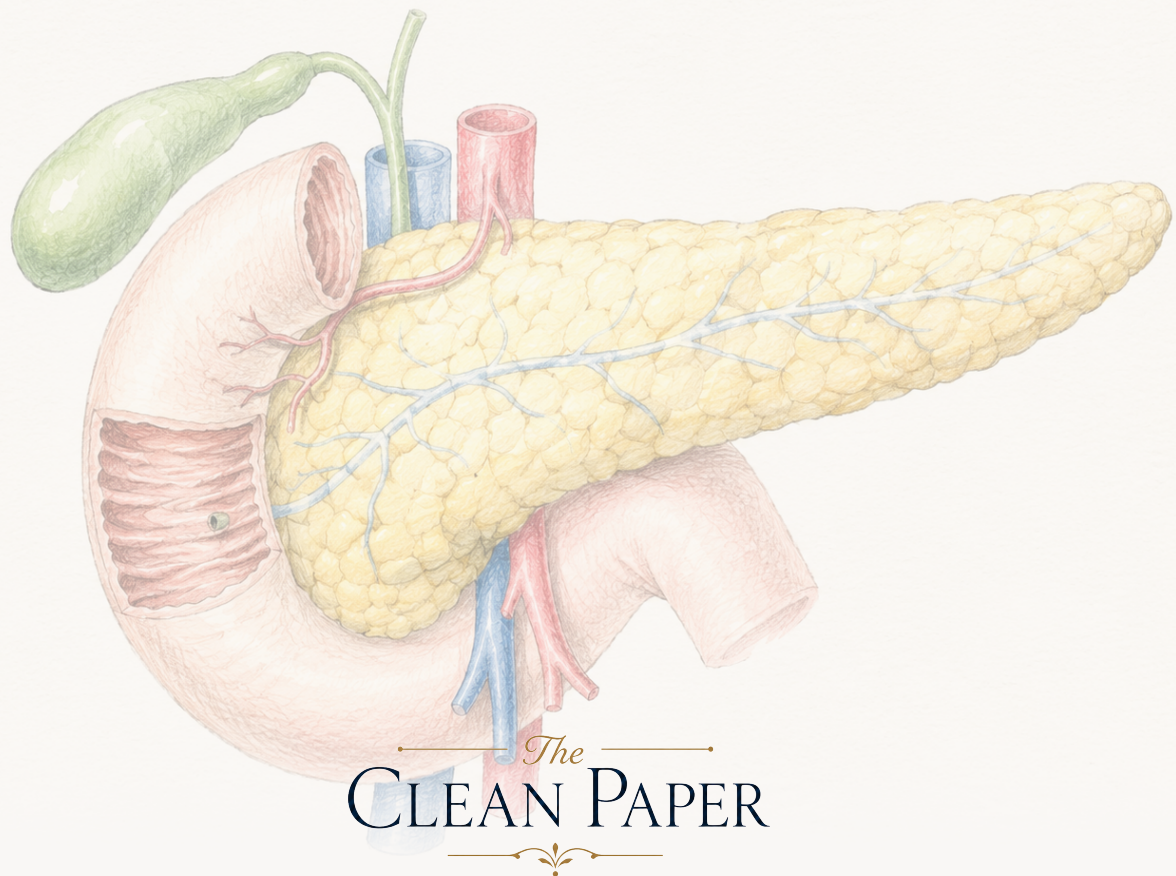




WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Egy KRAS-vakcina 20 magas kockázatú résztvevőből 18-ban T-sejt-választ váltott ki — ez nem bizonyítja a hasnyálmirigyrák megelőzését

Egy egyközpontos I. fázisú vizsgálat hat mutációt célzó KRAS peptidvakcinát tesztelt 20 olyan emberben, akiknél örökletes vagy családi hasnyálmirigyrák-kockázat és hasnyálmirigy-cisztás eltérés állt fenn. A vakcinával összefüggő nemkívánatos események 1-es vagy 2-es fokozatúak voltak, 18 résztvevő teljesített egy előre meghatározott vérbeli T-sejt-válasz kritériumot, és kis alcsoporthoz tartozókban egyes immunválaszok akár két évig fennmaradtak. Medián 16,5 hónap alatt senkinél sem alakult ki hasnyálmirigyrák, de a vizsgálat nyílt, nem randomizált, egykaros volt, és nem megelőzés tesztelésére tervezték. A vakcina kísérleti; ezek az eredmények nagyobb hatásossági vizsgálatokat indokolnak, nem azt az állítást, hogy a rákot megelőzték.

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

A vakcina immunválaszt váltott ki. A megelőzés továbbra is nyitott kérdés

Egy kísérleti vakcina, amely a legtöbb hasnyálmirigyrákban megváltozott **KRAS** gén hat gyakori mutáns formáját célozza, mérhető T-sejt-választ váltott ki 20, a betegség örökletes vagy családi kockázatával élő ember közül 18-ban. Az ebben az I. fázisú vizsgálatban közölt, vakcinával összefüggő nemkívánatos események az amerikai National Cancer Institute CTCAE-skáláján 1-es vagy 2-es fokozatúak voltak: az 1-es fokozat általában enyhét, a 2-es közepeset jelent; a skála tovább folytatódik 3-as, súlyos, 4-es, életveszélyes és 5-ös, nemkívánatos eseménnyel összefüggő halál fokozattal. Egyes, vakcina által kiváltott T-sejt-klonotípusok egy-két évvel később is kimutathatók voltak. A klonotípus olyan T-sejt-leszármazási vonal, amelyet közös T-sejt-receptor-szekvencia azonosít; a klonotípusok követésével a kutatók megvizsgálhatják, hogy ugyanazok a vakcinára reagáló sejtvonalak fennmaradnak-e az idő múlásával.

Ezek érdemi korai eredmények. Ugyanakkor jóval szűkebbek annál az állításnál, hogy „egy vakcina megelőzte a hasnyálmirigyrákot”. A vizsgálat kicsi, egykaros és nyílt elrendezésű volt, és **biztonságosságra, valamint immunogenitásra** tervezték, nem a rák előfordulására. A medián 16,5 hónapos követés alatt egyik résztvevőnél sem alakult ki hasnyálmirigy-vezeték adenokarcinóma (PDAC), de 20 válogatott résztvevővel, randomizált kontrollcsoport nélkül és korlátozott követési idővel ez a megfigyelés nem bizonyíthat megelőzést.

A helyes olvasat ezért két részből áll: a vakcina elég megvalósíthatónak és elég immunogénnek tűnik ahhoz, hogy nagyobb vizsgálatokat indokoljon, miközben klinikai haszna továbbra is ismeretlen.

Kik kerültek be a vizsgálatba?

A Johns Hopkins I. fázisú, **NCT05013216 Cohort A** néven regisztrált vizsgálata 2022 áprilisa és 2026 februárja között 20 embert vont be. A résztvevők nem egy általános szűrőpopulációból érkeztek. Legalább egy előre meghatározott, családi előzményen vagy **csíravonalbeli** daganathajlamosító variánsra alapuló magas kockázati kritériumnak megfeleltek — ez az egész testben jelen levő öröklött DNS-változás, nem pedig kizárólag egy daganatban szerzett mutáció —, és mindannyiuknak intraductalis papilláris mucinosus neoplasiának (IPMN) minősített, képalkotóval látható hasnyálmirigy-eltérése volt.

A kohorsz medián életkora 66,5 év volt. Húszból tizenhét résztvevőnek volt elsőfokú rokona PDAC-val, 12-en hordoztak csíravonalbeli variánst, a legnagyobb hasnyálmirigyciszta medián átmérője pedig 0,7 centiméter volt. Kilenc résztvevőnél a hasnyálmirigy egynél több részében is volt ciszta.

Ez a kiválasztás számít. A vizsgálat azt kérdezi, hogy az oltás tolerálható-e, és képes-e T-sejteket betanítani egy megfigyelt, szokatlanul magas kockázatú csoportban. Nem mondja meg, hogyan teljesítene a vakcina átlagos kockázatú emberekben, már fennálló hasnyálmirigyrákban szenvedő betegekben vagy szélesebb és változatosabb populációban: a 20 résztvevő közül 19 fehér bőrű volt.

Mi az mKRAS-VAX?

A KRAS jelátviteli fehérje. Azok a mutációk, amelyek folyamatosan bekapcsolt állapotban tartják, a PDAC-ok több mint 90%-ában korai hajtó események, és gyakoriak a hasnyálmirigy rákmegelőző elváltozásaiiban is. Az **mKRAS-VAX** egy összevont szintetikus hosszúpeptid-vakcina, amely hat vizsztatérő mutációt fed le: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D és G13D. A peptidek aminosavláncok, vagyis a fehérjék építőelemei; itt minden „hosszú” peptid egy 21 aminosavas KRAS-fragmentum volt, benne egy mutáns hellyel. Az **összevont** azt jelenti, hogy a hat előre elkészített fragmentumot egyetlen, készen tartható vakcinastratégiává keverték, nem pedig minden résztvevő számára külön szekvenciát terveztek.

A résztvevők négy oltási kört kaptak az 1., 3., 5. és 13. héten. Minden körben a peptidkeveréket az immunválaszt serkentő poly-ICLC adjuvánssal kombinálták, és több szubkután beadási helyen adták be. Az **adjuváns** olyan segédanyag, amely erősíti vagy irányítja a vakcina célpontjára adott immunválaszt; a poly-ICLC önmagában nem KRAS-célpont. Az immunrendszernek szánt „lecke” nem az volt, hogy „ismerd fel ennek az egy embernek az egyedi daganatát”, hanem az, hogy „ismerj fel egy sor közös mutáns KRAS-szekvenciát, amelyek ismétlődően megjelennek hasnyálmirigy-rákmegelőző állapotokban”.

A tervezett készítmény minden oltási körben ugyanazt a hat mutációt tartalmazó, nem személyre szabott keveréket használta; nem tervezték újra minden emberhez vagy minden látogatáshoz. Egy gyártási fenntartás volt: a G12A peptid egyes adagokból kimaradt, és a tanulmány nem talált szignifikáns különbséget a G12A-válaszban azok között, akik a négy körből legalább háromban megkapták, illetve azok között, akiknek az adagjaiból elhagyták.

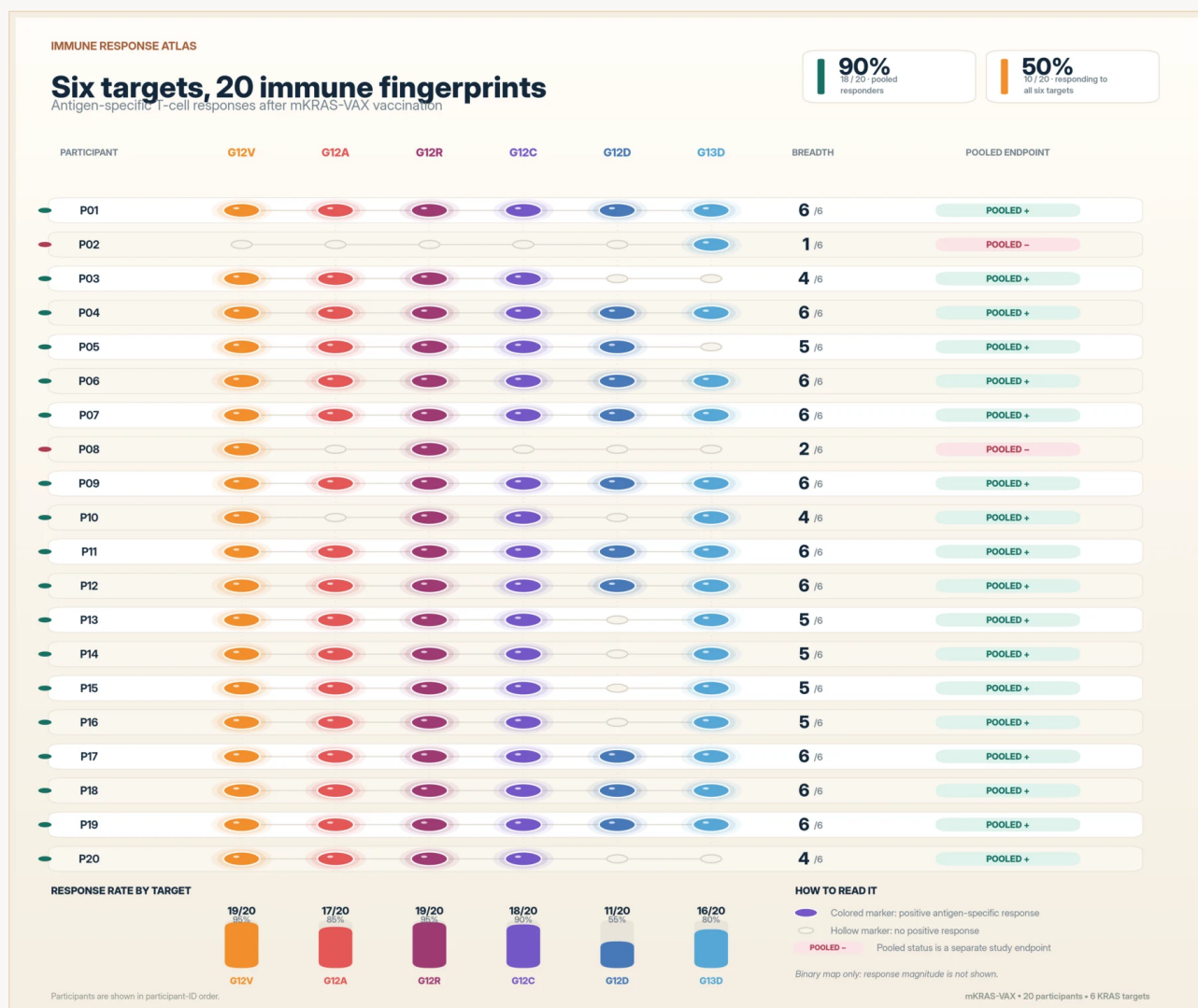
A vizsgálat két elsődleges végpontja a biztonságosság, illetve a vérben mérhető mutáns-KRAS-specifikus T-sejt-aktivitás változása volt 17 héten belül. A vizsgálatot nem arra tervezték és statisztikailag nem arra méretezték, hogy megállapítsa, csökkentette-e az oltás a daganatdiagnózisokat vagy a halálozást.

Mit mutattak a biztonságossági és immuneredmények?

A 20 résztvevő között nem jelentettek 2-es fokozatnál súlyosabb, vakcinával összefüggő eseményt. Az injekció helyén jelentkező reakció 85%-ban, fáradtság 70%-ban, hidegrázás 40%-ban és influenzaszerű tünetek 40%-ban fordultak elő; a tanulmány ezeket önkorlátozónak írja le. Ez kedvező korai biztonságossági jel, nem teljes biztonságossági profil. Húsz ember vizsgálata nem képes megbízhatóan kimutatni ritka vagy későn jelentkező károkat.

Annak vizsgálatára, hogy a vakcina megtanította-e a vér T-sejtjeit a mutáns KRAS felismerésére, a kutatók az oltás előtt és után vett vérszámokat kitették a hat peptidnek, majd IFN-gamma ELISpot vizsgálattal megszámozták a reagáló sejteket. A 20 résztvevő közül 18 teljesítette a tanulmány előre meghatározott immunválasz-kritériumát: a hat KRAS-antigénre adott összesített válasz több mint 2,5-szeresére nőtt. A medián összesített növekedés 18,2-szeres volt, széles, 1,8-tól 167,1-ig terjedő tartománnyal. Tíz résztvevő mind a hat antigénre statisztikailag szignifikáns választ adott, és még az

összesített küszöb alatt maradó két résztvevő is reagált kiválasztott mutációkra.



Tíz résztvevő mind a hat mutációspecifikus antigénre szignifikáns T-sejt-választ adott. A különálló, összesített válaszküszöb alatt maradó két résztvevő egy vagy két kiválasztott mutációra még így is reagált.

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

A válasz nem volt azonos minden mutációnál. A G12A, G12V és G12R általában nagyobb jeleket adott, mint a G12D és G13D. A vizsgálat különböző HLA-típusokban is talált válaszokat, ami támogatja — de nem bizonyítja — azt az elképzelést, hogy egy közös peptidkeverék működhet anélkül, hogy minden embernek személyre szabott vakcinát kellene készíteni.

A „tartósság” kisebb alcsoportokon alapul

A tanulmány perzisztenciaeredménye valós, de a követés mélyülésével a nevező egyre kisebb lesz.

Tizenhat résztvevő tért vissza opcionális éves vérvételre, és az adatszárásig csak öten jutottak el a

kétéves vizitig. Közvetlen ex vivo tesztben ebből a 16-ból 3-an tartottak fenn szignifikáns összesített választ, 8-an pedig legalább egy KRAS-antigénre szignifikáns választ. Amikor a kutatók laboratóriumban KRAS-peptidekkel felszaporították a vérsejteket, mind az öt hosszú távon vizsgált emberből sikerült válaszokat előhívniuk. Ez az eljárás képes feltárni ritka memóriasejteket, de nem ugyanaz, mint közvetlenül nagy keringő válasz mérése.

A T-sejt-receptor-szekvenálás még mélyebbre ment, de még kisebb alcsoportokban. G12D és G12V esetében a csapat szigorú dúsulási kritériumok alapján **feltételezett** vakcina által kiváltott klonotípusokat definiált, majd antigénenként három résztvevőben követte őket. A „feltételezett” itt azt jelenti, hogy az időzítésből és a mutáns KRAS-stimuláció utáni szelektív felszaporodásból következtek rájuk, nem pedig közvetlenül bizonyították, hogy minden receptor KRAS-hoz kötődik. Az elsődleges immunizálási fázis klonotípusainak medián 18,6%-a egy-két évvel később is reaktív maradt. Ez támogatja bizonyos, vakcinához köthető immunmemória fennmaradását; nem mutatja meg, hogy ezek a sejtek eljutottak a hasnyálmirigy rákmegelőző szövetébe, vagy megakadályozták egy elváltozás da-ganattá válását.

A ciszta-összehasonlítás feltáró jellegű, nem hatásossági eredmény

Medián 16,5 hónap után a 20 beoltott résztvevő közül senkinél sem alakult ki PDAC vagy műtetet igénylő magas kockázatú elváltozás. Ezt biztató látni, de elégtelen ahhoz, hogy megelőzésként értelmezzük. A vizsgálatnak nem volt randomizált kontrollkarja, a kohorsz kicsi volt, a hasnyálmirigy-rák pedig sok év alatt fejlődhet ki.

A kutatók utólagos képalkotó elemzést is végeztek azon 16 beoltott résztvevőn, akiknek volt követéses képalkotása. Három kis ciszta látszólag eltűnt, három pedig legalább 2 milliméterrel csökkent. Az így kapott 37,5%-os csökkenési vagy eltűnési arány magasabb volt, mint a külön összeállított, oltatlan megfigyelési kohorsz 6,8%-a; a közölt Fisher-féle egzakt teszt p-értéke 0,01 volt. A Fisher-féle egzakt teszt kis elemszámú táblában hasonlít össze arányokat; a „nincs különbség” modellje mellett legalább ilyen egyenetlen megoszlás körülbelül az esetek 1%-ában adódna pusztán véletlenből. Ez nem javítja ki az utólagos, nem randomizált összehasonlítás korlátait, és nem változtatja az asszociációt oksági kapcsolattá. A p-értékek jelentéséről és korlátaikról közérthetően lásd a klinikai eredmények olvasásáról szóló útmutatót.

Ez az összehasonlítás hipotézist generál; nem állapítja meg a vakcina hatásosságát. A csoportba sorolás nem volt randomizált, az elemzés utólagos volt, négy beoltott résztvevőnél nem állt rendelkezésre követéses képalkotás, és az eltűnt ciszták körülbelül 4 milliméteresek voltak — elég kicsik ahhoz, hogy a mérési és képalkotási változékonyság számítson. A szerzők kifejezetten kijelentik, hogy nem tudják kizárni a technikai képalkotási hatásokat, és hogy a minta, valamint a követés túl korlátozott ahhoz, hogy az immunválaszokat a ciszták stabilitásához vagy a PDAC előfordulásához kössék. A PanIN-elváltozások, a leggyakoribb prekursorok, rutinszerű képalkotással többnyire láthatatlanok, és közvetlenül nem mérték őket.

Mit jelent itt az I. fázis és az immunogenitás?

Az **I. fázis** azt jelenti, hogy a vizsgálat korai humán teszt, amely elsősorban a tolerálhatóságra, megvalósíthatóságra és biológiai aktivitásra összpontosít. Nem ez az a vizsgálati szakasz, amely megelőzést igazol.

Az **immunogenitás** azt jelenti, hogy a vakcina mérhető immunválaszt váltott ki a célpontjai ellen. A T-sejt-válasz szükséges lépés ehhez a stratégiához, de helyettesítő laboratóriumi eredmény, nem bizonyíték arra, hogy csökkent a daganat kockázata.

Az **intercepció** azt jelenti, hogy magas kockázatú vagy rákmegelőző állapotban próbálják megállítani a daganatot. Itt ez a kutatási program célja, nem a vizsgálat által bizonyított kimenet.

Mit nem bizonyít ez?

- **Nem** mutatja meg, hogy az mKRAS-VAX megelőzi a hasnyálmirigyrákot. Nem állapítottak meg hatásossági végpontot, nem volt randomizált kontrollkar, és a 16,5 hónap rövid a PDAC természetes lefolyásához képest.
- **Nem** mutatja meg, hogy azért „nem alakult ki PDAC egyetlen résztvevőnél sem”, mert megkapták a vakcinát. Húsz magas kockázatú résztvevőnél bizonytalan, és kezelés nélkül is kicsi lehet az ilyen rövid idő alatt várható daganatok száma.
- **Nem** mutatja meg, hogy a vakcina összezsugorította vagy eltüntette a rákmegelőző cisztákat. A ciszta-összehasonlítás utólagos és nem randomizált volt, külön összeállított megfigyelési kohorszhoz, nem illesztett kontrollhoz hasonlított, négy beoltott résztvevőnél hiányzott a követéses képalkotás, és olyan kicsi – körülbelül 4 milliméteres – cisztákon alapult, amelyeknél a mérési és képalkotási változékonyság számíthat.
- **Nem** teszi ezt engedélyezett vakcinává. Az mKRAS-VAX kísérleti marad, és egyetlen központ szűken kiválasztott kohorszában tesztelték.
- **Nem** igazol előnyt átlagos kockázatú emberek, aktív PDAC-ban szenvedő betegek vagy minden örökletes kockázati csoport számára.
- **Nem** mutatja meg, hogy a vér T-sejtjei bejutottak a hasnyálmirigybe, felismerték a szöveti prekursor sejteket vagy cisztaváltozásokat okoztak. Egy külön, műtét előtti „window-of-opportunity” kohorsz célja a szövetszintű kérdések vizsgálata.
- **Nem** rendezi a hosszú távú biztonságosság vagy tartósság kérdését. Ritka károkhoz nagyobb kohorszok szükségesek, a legerősebb egy-kétéves immunanalízisek pedig kis alcsoportokat és laboratóriumi sejtfelszaporítást használtak.

Mennyire erős a bizonyíték?

A bizonyíték ésszerűen erős a szűk I. fázisú következtetésekhez: a tanulmány rövid távú biztonságossági adatokat közöl a 20 fős kohorszról, 18-an teljesítettek egy előre meghatározott véralapú immunválasz-kritériumot, és többféle vizsgálat támogatta a mutáns KRAS-ra reagáló T-sejtek

jelenlétét és fennmaradását.

A klinikai haszonra vonatkozó bizonyíték gyenge, mert a vizsgálati tervet nem ennek becslésére építették. A siker kritériumai a biztonságosság és egy vérben mért immunmarker változása voltak. A biztonságossági végpont a rövid távú tolerálhatóságot vizsgálja, az immunogenitás pedig a klinikai haszon helyettesítő végpontja; egyik sem bizonyítja, hogy daganatot előztek meg. A PDAC hiányát, a ciszta-összehasonlítást és az „intercepció” nyelvezetét okként kell kezelni hosszabb, kontrollált vizsgálatok elvégzésére — nem azok helyettesítőjeként. A vizsgálat ráadásul kutatói kezdeményezésű és egyetlen központban zajlott, egyes immunológiai kísérletekben pedig csak három-öt résztvevő szerepelt.

A releváns összeférhetlenségeket láthatóan kell hagyni. Több szerző KRAS-peptidekhez vagy T-sejt-receptorokhoz kapcsolódó benyújtott szabadalmakról számol be, illetve tanácsadói, kutatási vagy más kapcsolatokról biotechnológiai és gyógyszeripari vállalatokkal, köztük az Adventrisszel. Ezek a közlések nem érvénytelenítik a méréseket, de növelik a független reprodukció és a kontrollált hatá-
sossági vizsgálatok jelentőségét.

Miért fontos?

A hasnyálmirigyrákot gyakran túl későn fedezik fel a gyógyító kezeléshez. A KRAS-mutációk korán jelennek meg és sok prekursor elváltozásban ismétlődnek, ezért vonzó célpontot jelentenek egy „kés-
zleten tartható” immunstratégiához még az invazív daganat kialakulása előtt. Ez a vizsgálat egy korai akadályt átugrott: a kis, magas kockázatú kohorszban a peptidkeverék nem okozott súlyos, vakcinával összefüggő toxicitást, és rendszerint kiváltotta a kívánt T-sejt-jelet.

A következő akadály jóval magasabb. A kutatóknak meg kell mutatniuk, hogy a válasz eljut a releváns hasnyálmirigyszövetbe, biztonságosan fennmarad, és nagyobb, megfelelően kontrollált populációk-
ban klinikailag érdemi kimeneteket változtat meg. Addig ez ígéretes immunmérnöki eredmény, nem megelőzési eredmény.

Röviden

Egy egyközpontos I. fázisú vizsgálat hat mutációt célzó KRAS peptidvakcinát adott 20 embernek, akiknél családi vagy csíravonalbeli hasnyálmirigyrák-kockázat és hasnyálmirigy-cisztás eltérés állt fenn. A vakcinával összefüggő nemkívánatos események 1-es vagy 2-es fokozatúak voltak, és 18 résztvevő teljesített egy előre meghatározott, mutáns-KRAS-specifikus T-sejt-válasz kritériu-
mot. Kisebb követési elemzések egyes résztvevőkben akár két évig fennmaradó válaszokat vagy feltételezett, vakcina által kiváltott klonotípusokat találtak. Medián 16,5 hónap alatt senkinél sem alakult ki PDAC, de a vizsgálat egykaros, nem randomizált volt, és nem megelőzés tesztelésére tervezték. A vakcina kísérleti; a tanulmány nagyobb hatásossági vizsgálatokat indokol, nem azt az állítást, hogy a hasnyálmirigyrákot már megelőzték.

Tárgyilagos mérleg

Mit mutat a tanulmány: Hús kiválasztott, magas kockázatú résztvevőben az mKRAS-VAX mellett nem közöltek 2-es fokozatnál súlyosabb, vakcinával összefüggő eseményt, és 20-ból 18-nál előre meghatározott vérbeli T-sejt-válasz alakult ki. Egyes immunválaszok és feltételezett vakcinaindukált klonotípusok későbbi viziteken is kimutathatók maradtak.

Mi ígéretes, de nem bizonyított: Hogy ezek a T-sejtek hasznos immunfelügyeletet biztosíthatnak a hasnyálmirigy prekursor elváltozásaival szemben, és idővel csökkenthetik a PDAC előfordulását.

Mit nem mutat: A hasnyálmirigyrák megelőzését; klinikai hatásosságot; engedélyezést; előnyt az általános populációban; rákmegelőző sejtek szövetszintű elpusztítását; vagy hosszú távú biztonságosságot nagy populációban.

Fő korlátok: Hús résztvevő; egyetlen központ; nyílt, nem randomizált és egykaros elrendezés; rövid medián követés; hatásossági végpont hiánya; utólagos cisztaelemzés nem randomizált összehasonlító csoporttal; opcionális hosszú távú vizitek és kis immunanalízis-alcsoportok; a mérések nagyrészt perifériás vérre korlátozódtak.

Mennyi bizalma legyen egy általános olvasónak? Közepes bizalommal mondható, hogy a vakcina ebben a kis kohorszban tolerálható és immunogén volt. Nagyon alacsony bizalommal állítható, hogy megelőzi a hasnyálmirigyrákot, mert ezt a kérdést a vizsgálat nem olyan módon tesztelte, hogy választ tudjon adni rá.

Források

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>