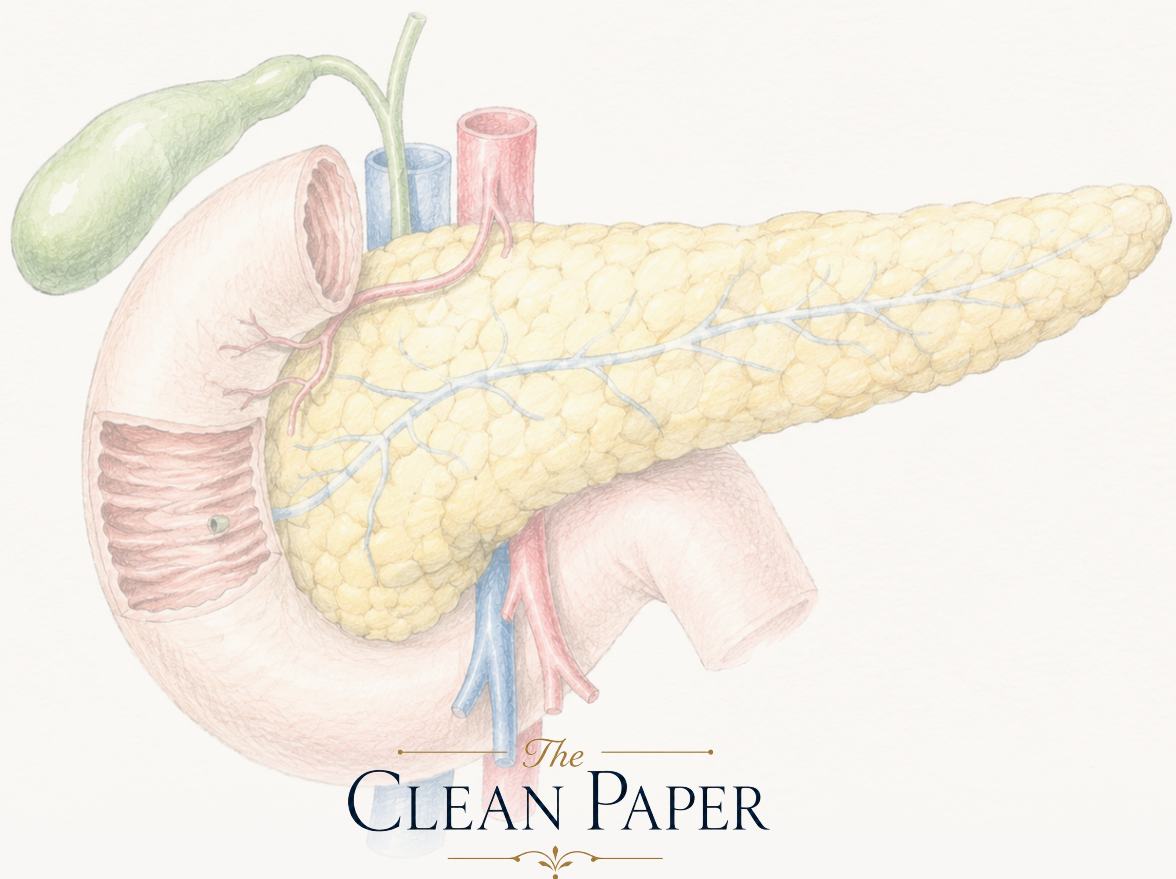




WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Vaksin KRAS memicu respons sel T pada 18 dari 20 peserta berisiko tinggi — bukan bukti bahwa ia mencegah kanker pankreas

Sebuah uji fase I di satu pusat menguji vaksin peptida KRAS enam-mutasi pada 20 orang dengan risiko kanker pankreas yang diwariskan atau familial dan kelainan kistik pankreas. Kejadian tidak diinginkan terkait vaksin berada pada derajat 1 atau 2, 18 peserta memenuhi kriteria respons sel T darah yang ditentukan sebelumnya, dan analisis subset kecil menemukan sebagian persistensi imun hingga dua tahun. Tidak ada peserta mengembangkan kanker pankreas selama median 16,5 bulan, tetapi studi open-label, tidak acak, satu lengan, dan tidak dirancang untuk menguji pencegahan. Vaksin ini eksperimental; hasil tersebut membenarkan uji efikasi yang lebih besar, bukan klaim bahwa kanker telah dicegah.

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

Vaksin menghasilkan respons imun. Apakah ia mencegah kanker masih merupakan pertanyaan terbuka

Sebuah vaksin eksperimental yang menargetkan enam bentuk mutan umum **KRAS**, gen yang berubah pada sebagian besar kanker pankreas, memicu respons sel T yang dapat diukur pada 18 dari 20 orang dengan risiko penyakit yang diwariskan atau familial. Kejadian tidak diinginkan terkait vaksin yang dilaporkan dalam studi fase I ini berada pada derajat 1 atau 2 pada skala CTCAE National Cancer Institute: derajat 1 umumnya berarti ringan dan derajat 2 sedang; skala berlanjut ke derajat 3 berat, derajat 4 mengancam jiwa, dan derajat 5 kematian terkait kejadian tidak diinginkan. Sebagian klonotipe sel T yang diinduksi vaksin masih dapat ditemukan satu atau dua tahun kemudian. Klonotipe adalah garis keturunan sel T yang diidentifikasi melalui urutan reseptor sel T yang sama, sehingga mengikuti klonotipe memungkinkan peneliti bertanya apakah garis keturunan yang bereaksi terhadap vaksin tetap bertahan seiring waktu.

Itu adalah hasil awal yang bermakna. Namun jauh lebih sempit daripada “sebuah vaksin mencegah kanker pankreas.” Uji ini kecil, satu lengan, open-label, dan dirancang seputar **keamanan serta imunogenisitas**, bukan kejadian kanker. Tidak ada peserta yang mengembangkan pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) selama median follow-up 16,5 bulan, tetapi dengan 20 peserta terpilih, tanpa kelompok kontrol acak, dan follow-up terbatas, pengamatan itu tidak dapat menetapkan pencegahan.

Jadi pembacaan yang tepat terdiri atas dua bagian: vaksin tampak cukup layak dan cukup imunogenik untuk membenarkan uji yang lebih besar, sementara manfaat klinisnya masih belum diketahui.

Siapa yang masuk ke uji

Uji fase I Johns Hopkins, terdaftar sebagai **NCT05013216 Cohort A**, merekrut 20 orang antara April 2022 dan Februari 2026. Peserta bukan populasi skrining umum. Mereka memenuhi setidaknya satu kriteria risiko tinggi yang telah ditentukan berdasarkan riwayat keluarga atau varian **germline** predisposisi kanker — perubahan DNA yang diwariskan dan terdapat di seluruh tubuh, bukan mutasi yang hanya diperoleh di tumor — dan semuanya memiliki kelainan pankreas pada radiografi yang diklasifikasikan sebagai intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN).

Median usia kohort adalah 66,5 tahun. Tujuh belas dari 20 memiliki kerabat tingkat pertama dengan PDAC, 12 membawa varian germline, dan kista pankreas terbesar memiliki median diameter 0,7 sentimeter. Sembilan peserta memiliki kista di lebih dari satu bagian pankreas.

Pemilihan ini penting. Studi menanyakan apakah vaksinasi dapat ditoleransi dan mampu melatih sel T dalam kelompok yang dipantau dan berisiko sangat tinggi. Studi tidak memberi tahu kita bagaimana vaksin bekerja pada orang berisiko rata-rata, pasien yang sudah memiliki kanker pankreas, atau populasi yang lebih luas dan beragam: 19 dari 20 peserta adalah orang kulit putih.

Apa itu mKRAS-VAX

KRAS adalah protein pensinyalan. Mutasi yang membuatnya terus aktif merupakan peristiwa driver awal pada lebih dari 90% PDAC dan juga umum pada lesi prekursor pankreas. **mKRAS-VAX** adalah vaksin long-peptide sintetis gabungan yang mencakup enam mutasi berulang: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D, dan G13D. Peptida adalah rantai asam amino, bahan pembangun protein; di sini setiap peptida “panjang” adalah fragmen KRAS 21 asam amino yang mengandung satu lokasi mutan. **Gabungan** berarti enam fragmen yang sudah dibuat sebelumnya dicampur menjadi satu strategi vaksin siap pakai, bukan membuat urutan khusus untuk setiap peserta.

Peserta menerima empat putaran vaksinasi pada minggu 1, 3, 5, dan 13. Setiap putaran menggabungkan campuran peptida dengan adjuvan perangsang imun poly-ICLC dan memberikannya melalui beberapa lokasi injeksi subkutan. **Adjuvan** adalah bahan pembantu yang memperkuat atau mengarahkan respons imun terhadap target vaksin; poly-ICLC sendiri bukan target KRAS. Pelajaran yang ingin diberikan kepada sistem imun bukan “kenali tumor unik milik orang ini,” melainkan “kenali seperangkat urutan KRAS mutan yang sama dan berulang pada prakanker pankreas.”

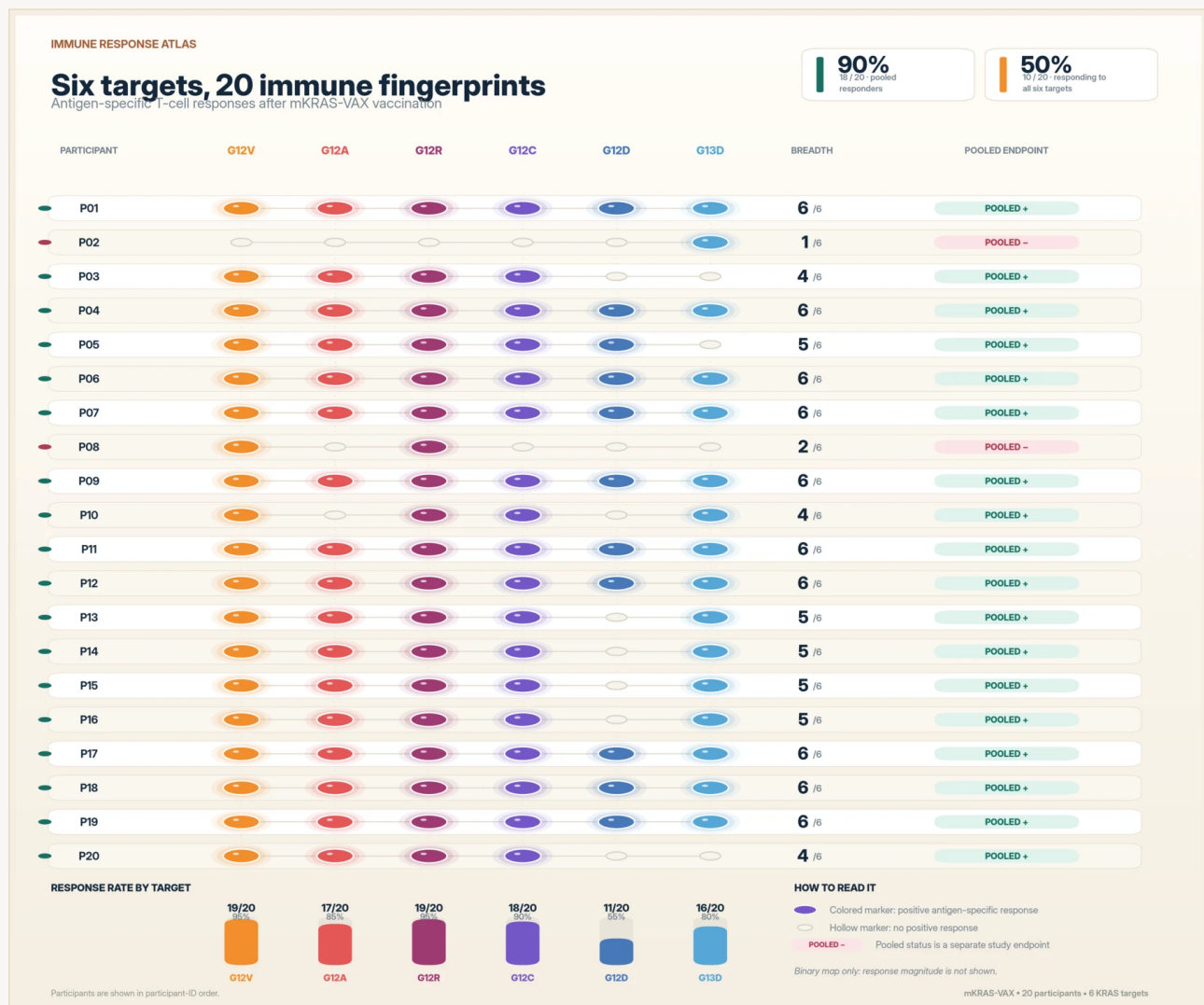
Formulasi yang direncanakan menggunakan campuran enam mutasi yang sama dan tidak dipersonalisasi pada setiap putaran; formulasi tidak didesain ulang untuk setiap orang atau kunjungan. Ada satu catatan manufaktur: peptida G12A tidak disertakan dalam beberapa dosis, dan makalah melaporkan tidak ada perbedaan signifikan dalam respons G12A antara peserta yang menerimanya setidaknya tiga dari empat putaran dan mereka yang tidak mendapatkannya pada beberapa dosis.

Luaran ko-primer uji adalah keamanan dan perubahan aktivitas sel T spesifik KRAS mutan dalam darah dalam 17 minggu. Uji ini tidak memiliki daya statistik atau desain untuk menguji apakah vaksinasi mengurangi diagnosis atau kematian akibat kanker.

Apa yang ditunjukkan hasil keamanan dan imun

Tidak ada kejadian terkait vaksin di atas derajat 2 yang dilaporkan pada 20 peserta ini. Reaksi lokasi suntikan terjadi pada 85%, kelelahan pada 70%, menggigil pada 40%, dan gejala mirip flu pada 40%; makalah menggambarkan kejadian ini sebagai self-limiting. Ini merupakan sinyal keamanan awal yang baik, bukan profil keamanan lengkap. Studi pada 20 orang tidak dapat dengan andal mengungkap bahaya yang jarang atau tertunda.

Untuk menanyakan apakah vaksin telah melatih sel T darah mengenali KRAS mutan, para peneliti mengekspos sel darah yang dikumpulkan sebelum dan sesudah vaksinasi pada enam peptida dan menggunakan uji IFN-gamma ELISpot untuk menghitung sel yang merespons. Delapan belas dari 20 peserta memenuhi kriteria responder imun yang ditentukan sebelumnya dalam makalah: peningkatan lebih dari 2,5 kali pada respons gabungan terhadap enam antigen KRAS. Median peningkatan gabungan adalah 18,2 kali, dengan rentang lebar 1,8 hingga 167,1. Sepuluh peserta menghasilkan respons yang signifikan secara statistik terhadap seluruh enam antigen, sementara bahkan dua peserta yang berada di bawah ambang responder gabungan tetap bereaksi terhadap mutasi tertentu.



Sepuluh peserta memiliki respons sel T signifikan terhadap seluruh enam antigen spesifik mutasi. Dua peserta yang berada di bawah ambang respons gabungan yang terpisah tetap bereaksi terhadap satu atau dua mutasi terpilih.

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

Respons tidak identik di semua mutasi. G12A, G12V, dan G12R umumnya menghasilkan sinyal lebih besar daripada G12D dan G13D. Studi juga menemukan respons pada berbagai tipe HLA, mendukung — tetapi tidak membuktikan — gagasan bahwa satu campuran peptida bersama dapat bekerja tanpa membuat vaksin khusus untuk setiap orang.

“Bertahan lama” bertumpu pada subset yang lebih kecil

Hasil persistensi dalam makalah nyata, tetapi penyebutnya menyempit ketika follow-up semakin panjang.

Enam belas peserta kembali untuk pengambilan darah tahunan opsional, dan hanya lima yang telah mencapai kunjungan dua tahun pada cutoff data. Dalam pengujian ex vivo langsung, 3 dari 16 tetap

mempertahankan respons gabungan yang signifikan dan 8 mempertahankan respons signifikan terhadap setidaknya satu antigen KRAS. Ketika peneliti memperbanyak sel darah dengan peptida KRAS di laboratorium, mereka memulihkan respons pada kelima orang yang diuji pada follow-up jangka panjang. Prosedur itu dapat mengungkap sel memori berfrekuensi rendah, tetapi tidak sama dengan mengukur respons sirkulasi besar secara langsung.

Sekuensing reseptor sel T masuk lebih dalam pada subset yang bahkan lebih kecil. Untuk G12D dan G12V, tim mendefinisikan klonotipe **putatif** yang diinduksi vaksin menggunakan kriteria pengayaan ketat dan mengikutinya pada tiga peserta per antigen. Di sini, putatif berarti diinferensikan dari waktu muncul dan ekspansi selektif setelah stimulasi KRAS mutan, bukan dibuktikan lewat uji langsung bahwa setiap reseptor mengikat KRAS. Median 18,6% klonotipe fase priming tetap reaktif pada satu atau dua tahun. Ini mendukung persistensi sebagian memori imun terkait vaksin; tidak menunjukkan bahwa sel tersebut mencapai jaringan prekursor pankreas atau menghentikan lesi menjadi kanker.

Perbandingan kista bersifat eksploratif, bukan hasil efikasi

Setelah median 16,5 bulan, tidak satu pun dari 20 peserta yang divaksin mengembangkan PDAC atau lesi berisiko tinggi yang memerlukan operasi. Hal ini menggembirakan untuk diamati tetapi tidak cukup untuk ditafsirkan sebagai pencegahan. Uji tidak memiliki lengan kontrol acak, kohortnya kecil, dan kanker pankreas dapat berkembang selama bertahun-tahun.

Peneliti juga melakukan analisis pencitraan post hoc pada 16 peserta vaksin dengan scan follow-up. Tiga kista kecil tampak menghilang dan tiga berkurang setidaknya 2 milimeter. Tingkat pengurangan-atau-resolusi 37,5% yang dihasilkan lebih tinggi daripada 6,8% dalam kohort pengawasan tanpa vaksin yang dirakit secara terpisah, dengan nilai *p* Fisher exact yang dilaporkan 0,01. Uji Fisher exact membandingkan proporsi dalam tabel hitungan kecil; di bawah model tanpa perbedaan, pembagian setidaknya sedikit-ratanya ini akan terjadi sekitar 1% dari waktu secara kebetulan. Hal itu tidak memperbaiki sifat post hoc dan non-acak dari perbandingan atau mengubah asosiasi menjadi sebab-akibat. Untuk penjelasan sederhana tentang apa yang dapat dan tidak dapat dikatakan nilai *p*, lihat panduan membaca hasil klinis.

Perbandingan ini menghasilkan hipotesis; tidak menetapkan efikasi vaksin. Alokasi tidak acak, analisis dilakukan post hoc, pencitraan tidak tersedia untuk empat peserta vaksin, dan kista yang menghilang berukuran sekitar 4 milimeter — cukup kecil sehingga variasi pengukuran dan pencitraan penting. Para penulis secara eksplisit mengatakan mereka tidak dapat menyingkirkan efek teknis pencitraan dan bahwa sampel serta follow-up terlalu terbatas untuk menghubungkan respons imun dengan kestabilan kista atau kejadian PDAC. Lesi PanIN, prekursor yang paling umum, biasanya tidak terlihat pada pencitraan rutin dan tidak diukur langsung.

Apa arti fase I dan imunogenisitas di sini

Fase I berarti studi adalah uji manusia awal yang terutama berfokus pada tolerabilitas,

kelayakan, dan aktivitas biologis. Ini bukan tahap uji yang menetapkan pencegahan.

Imunogenisitas berarti vaksin menyebabkan respons imun yang dapat diukur terhadap targetnya. Respons sel T adalah langkah yang diperlukan untuk strategi ini, tetapi merupakan hasil laboratorium surrogate, bukan bukti bahwa risiko kanker turun.

Intersepsi berarti mencoba menghentikan kanker pada keadaan berisiko tinggi atau prakanker. Di sini ini adalah tujuan program penelitian, bukan hasil yang telah ditunjukkan oleh uji ini.

Apa yang tidak dibuktikan penelitian ini

- Studi ini **tidak** menunjukkan bahwa mKRAS-VAX mencegah kanker pankreas. Tidak ada luaran efikasi yang ditetapkan, tidak ada lengan kontrol acak, dan 16,5 bulan singkat dibanding sejarah alami PDAC.
- Studi ini **tidak** menunjukkan bahwa “tidak ada peserta mengembangkan PDAC” disebabkan vaksinasi. Dengan 20 peserta berisiko tinggi, jumlah kanker yang diharapkan selama interval pendek ini tidak pasti dan mungkin kecil bahkan tanpa terapi.
- Studi ini **tidak** menunjukkan bahwa vaksin menyusutkan atau menghilangkan kista prakanker. Perbandingan kista dilakukan post hoc dan tidak acak, dibandingkan dengan kohort pengawasan terpisah alih-alih kontrol yang dicocokkan, tidak memiliki pencitraan follow-up untuk empat peserta vaksin, dan bergantung pada kista cukup kecil (sekitar 4 milimeter) sehingga variasi pengukuran dan pencitraan penting.
- Studi ini **tidak** membuat vaksin ini menjadi vaksin yang disetujui. mKRAS-VAX tetap eksperimental dan diuji di satu pusat pada kohort yang dipilih secara sempit.
- Studi ini **tidak** menetapkan manfaat bagi orang berisiko rata-rata, pasien dengan PDAC aktif, atau semua kelompok risiko herediter.
- Studi ini **tidak** menunjukkan bahwa sel T darah memasuki pankreas, mengenali sel prekursor di jaringan, atau menyebabkan perubahan kista. Kohort window-of-opportunity terpisah dimaksudkan untuk menanyakan pertanyaan tingkat jaringan.
- Studi ini **tidak** menetapkan keamanan atau daya tahan jangka panjang. Bahaya langka membutuhkan kohort lebih besar, dan analisis imun satu hingga dua tahun terkuat menggunakan subset kecil dan ekspansi laboratorium.

Seberapa kuat buktinya?

Bukti cukup kuat untuk kesimpulan fase I yang sempit: makalah melaporkan data keamanan jangka pendek untuk kohort 20 peserta, 18 memenuhi kriteria respons imun berbasis darah yang ditentukan sebelumnya, dan beberapa jenis uji mendukung keberadaan serta persistensi sel T reaktif terhadap KRAS mutan.

Bukti lemah untuk manfaat klinis karena desain tidak dibangun untuk mengestimasi. Kriteria

keberhasilan uji adalah keamanan dan perubahan penanda imun darah. Luaran keamanan membahas tolerabilitas jangka pendek, sementara imunogenisitas adalah surrogate untuk manfaat klinis; tidak satu pun menetapkan bahwa kanker telah dicegah. Ketidadaan PDAC, perbandingan kista, dan bahasa “intersepsi” harus diperlakukan sebagai alasan menjalankan studi terkontrol yang lebih lama — bukan sebagai penggantinya. Studi juga diprakarsai peneliti di satu pusat, dan beberapa eksperimen imunologi hanya menggunakan tiga hingga lima peserta.

Konflik yang relevan harus tetap terlihat. Beberapa penulis melaporkan paten yang diajukan terkait peptida KRAS atau reseptor sel T, serta hubungan konsultasi, penelitian, atau lainnya dengan perusahaan bioteknologi dan farmasi, termasuk Adventris. Pengungkapan ini tidak membatalkan pengukuran, tetapi meningkatkan pentingnya replikasi independen dan uji efikasi terkontrol.

Mengapa ini penting

Kanker pankreas sering ditemukan terlalu terlambat untuk terapi kuratif. Mutasi KRAS muncul dini dan berulang di banyak lesi prekursor, menjadikannya sasaran menarik untuk strategi imun “siap pakai” sebelum kanker invasif muncul. Uji ini melewati satu rintangan awal: dalam kohort kecil berisiko tinggi, campuran peptida tidak menghasilkan toksisitas terkait vaksin yang berat dan biasanya menghasilkan sinyal sel T yang dimaksud.

Rintangan berikutnya jauh lebih tinggi. Peneliti harus menunjukkan bahwa respons mencapai jaringan pankreas yang relevan, bertahan dengan aman, dan mengubah outcome klinis yang bermakna dalam populasi lebih besar dan dengan kontrol yang tepat. Sampai saat itu, ini adalah hasil rekayasa imun yang menjanjikan, bukan hasil pencegahan.

Singkatnya

Sebuah uji fase I di satu pusat memberikan vaksin peptida KRAS enam-mutasi kepada 20 orang dengan risiko kanker pankreas familial atau germline dan kelainan kistik pankreas. Kejadian tidak diinginkan terkait vaksin berada pada derajat 1 atau 2, dan 18 peserta memenuhi kriteria respons sel T spesifik KRAS mutan yang ditentukan sebelumnya. Analisis follow-up yang lebih kecil menemukan respons persisten atau klonotipe putatif yang diinduksi vaksin pada sebagian peserta hingga dua tahun. Tidak ada peserta mengembangkan PDAC selama median 16,5 bulan, tetapi uji ini satu lengan, tidak acak, dan tidak dirancang untuk menguji pencegahan. Vaksin tetap eksperimental; studi mendukung uji efikasi yang lebih besar, bukan klaim bahwa kanker pankreas telah dicegah.

Penilaian tanpa berlebihan

Apa yang ditunjukkan makalah: Pada 20 peserta berisiko tinggi terpilih, mKRAS-VAX tidak memiliki kejadian terkait vaksin di atas derajat 2 dan menghasilkan respons sel T darah yang ditentukan sebelumnya pada 18 dari 20. Sebagian respons imun dan klonotipe putatif yang diinduksi vaksin tetap dapat dideteksi pada kunjungan berikutnya.

Apa yang menjanjikan tetapi belum terbukti: Bahwa sel T ini dapat memberi pengawasan imun berguna terhadap lesi prekursor pankreas dan pada akhirnya mengurangi kejadian PDAC.

Apa yang tidak ditunjukkannya: Pencegahan kanker pankreas; efikasi klinis; persetujuan; manfaat di populasi umum; pembunuhan sel prakanker di tingkat jaringan; atau keamanan jangka panjang dalam populasi besar.

Keterbatasan utama: Dua puluh peserta; satu pusat; open-label, tidak acak, dan satu lengan; median follow-up singkat; tanpa luaran efikasi; analisis kista post hoc dengan pembandingan non-acak; kunjungan jangka panjang opsional dan subset analisis imun kecil; pengukuran sebagian besar terbatas pada darah perifer.

Seberapa besar keyakinan yang layak dimiliki pembaca umum? Sedang bahwa vaksin dapat ditoleransi dan imunogenik dalam kohort kecil ini. Sangat rendah bahwa vaksin mencegah kanker pankreas, karena studi ini tidak menguji pertanyaan tersebut dengan cara yang dapat menjawabnya.

Sumber

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>