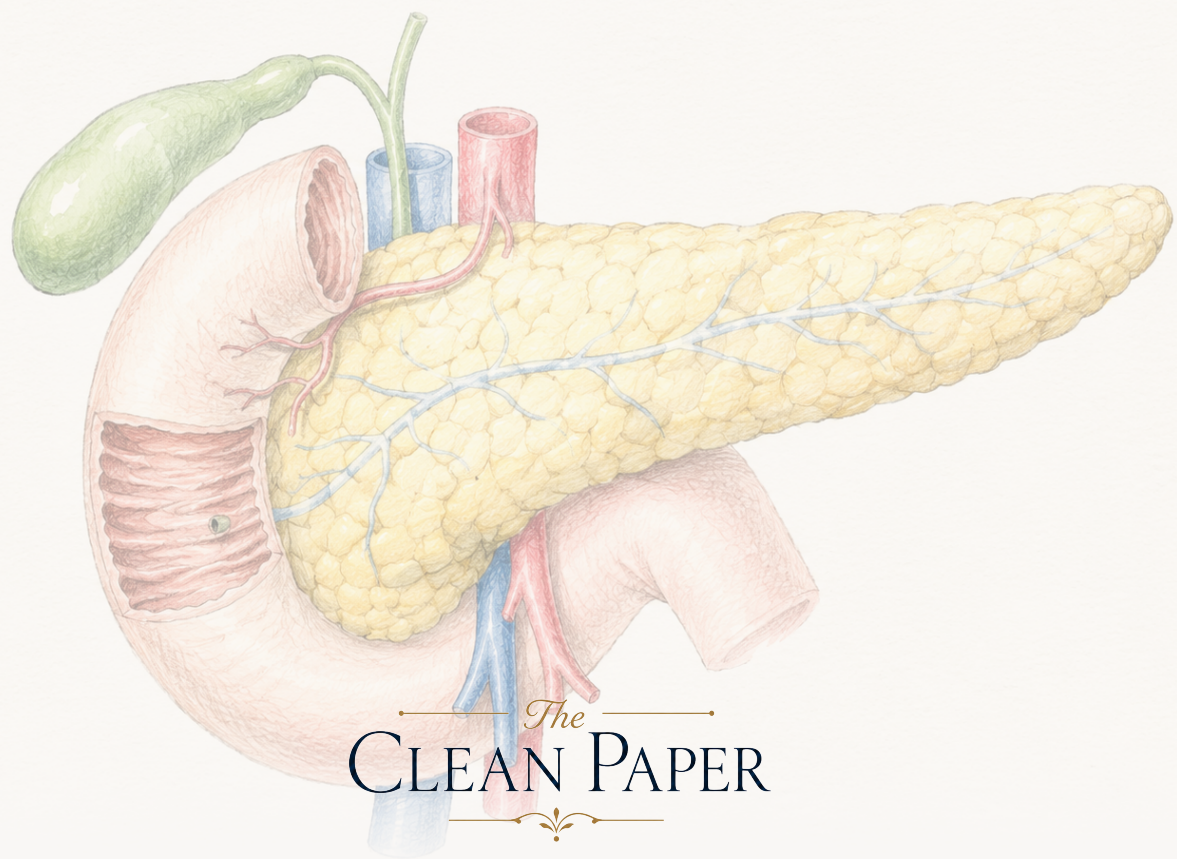




WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Un vaccino contro KRAS ha indotto risposte dei linfociti T in 18 partecipanti ad alto rischio su 20 — non è la prova che prevenga il tumore del pancreas

Uno studio di fase I condotto in un unico centro ha valutato un vaccino peptidico contro sei mutazioni di KRAS in 20 persone con rischio ereditario o familiare di tumore del pancreas e anomalie cistiche pancreatiche. Gli eventi avversi correlati al vaccino sono stati di grado 1 o 2, 18 partecipanti hanno soddisfatto un criterio prestabilito di risposta dei linfociti T nel sangue e analisi su piccoli sottogruppi hanno rilevato una certa persistenza immunitaria fino a due anni. Nessun partecipante ha sviluppato un tumore del pancreas durante un follow-up mediano di 16,5 mesi, ma lo studio era in aperto, non randomizzato, a braccio singolo e non progettato per verificare la prevenzione. Il vaccino è sperimentale: questi risultati giustificano studi di efficacia più ampi, non l'affermazione che il tumore sia stato prevenuto.

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

Il vaccino ha prodotto una risposta immunitaria. La prevenzione resta una domanda aperta

Un vaccino sperimentale diretto contro sei comuni forme mutate di **KRAS**, il gene alterato nella maggior parte dei tumori pancreatici, ha indotto una risposta misurabile dei linfociti T in 18 persone su 20 con rischio ereditario o familiare della malattia. Gli eventi avversi correlati al vaccino riportati in questo studio di fase I erano di grado 1 o 2 secondo la scala CTCAE del National Cancer Institute: il grado 1 indica generalmente eventi lievi e il grado 2 moderati; la scala prosegue con il grado 3 per gli eventi gravi, il grado 4 per quelli potenzialmente letali e il grado 5 per la morte correlata a un evento avverso. Alcuni clonotipi di linfociti T indotti dal vaccino erano ancora rilevabili uno o due anni più tardi. Un clonotipo è una linea di linfociti T identificata da una sequenza condivisa del recettore delle cellule T; seguirne i clonotipi permette quindi di verificare se le stesse linee reattive al vaccino persistano nel tempo.

Sono risultati preliminari importanti. Ma sono anche molto più circoscritti di «un vaccino ha prevenuto il tumore del pancreas». Lo studio era piccolo, a braccio singolo, in aperto e progettato intorno a **sicurezza e immunogenicità**, non all'incidenza del tumore. Nessun partecipante ha sviluppato un adenocarcinoma duttale del pancreas (PDAC) durante un follow-up mediano di 16,5 mesi, ma con 20 partecipanti selezionati, nessun gruppo di controllo randomizzato e un periodo di osservazione limitato, questo dato non può dimostrare una prevenzione.

La lettura corretta ha quindi due parti: il vaccino appare abbastanza praticabile e immunogenico da giustificare studi più ampi, mentre il suo beneficio clinico resta sconosciuto.

Chi ha partecipato allo studio

Lo studio di fase I della Johns Hopkins, registrato come **NCT05013216 Cohort A**, ha arruolato 20 persone tra aprile 2022 e febbraio 2026. I partecipanti non rappresentavano una normale popolazione di screening. Soddisfacevano almeno uno dei criteri prestabiliti di alto rischio basati sulla storia familiare o su una variante **germinale** predisponente al tumore — una modifica ereditaria del DNA presente in tutto l'organismo, anziché una mutazione acquisita soltanto nel tumore — e tutti presentavano un'anomalia pancreatica radiologica classificata come neoplasia mucinosa papillare intraduttale (IPMN).

L'età mediana della coorte era di 66,5 anni. Diciassette partecipanti su 20 avevano un parente di primo grado con PDAC, 12 erano portatori di una variante germinale e la cisti pancreatica più grande aveva un diametro mediano di 0,7 centimetri. Nove partecipanti presentavano cisti in più di una regione del pancreas.

Questa selezione è importante. Lo studio chiede se la vaccinazione sia tollerabile e possa addestrare i linfociti T in un gruppo monitorato e insolitamente ad alto rischio. Non ci dice come funzionerebbe nelle persone a rischio medio, nei pazienti che hanno già un tumore pancreatico o in una popolazione più ampia e diversificata: 19 partecipanti su 20 erano bianchi.

Che cos'è mKRAS-VAX

KRAS è una proteina di segnalazione. Le mutazioni che la mantengono attiva sono eventi trainanti precoci in oltre il 90% dei PDAC e sono comuni anche nelle lesioni precursori pancreatiche. **mKRAS-VAX** è un vaccino composto da un insieme di peptidi sintetici lunghi che coprono sei mutazioni ricorrenti: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D e G13D. I peptidi sono catene di amminoacidi, i mattoni delle proteine; in questo caso ciascun peptide «lungo» era un frammento di KRAS di 21 amminoacidi contenente un sito mutato. **Insieme** significa che i sei frammenti preparati in anticipo sono stati mescolati in un'unica strategia vaccinale pronta all'uso, invece di costruire una sequenza personalizzata per ciascun partecipante.

I partecipanti hanno ricevuto quattro cicli vaccinali alle settimane 1, 3, 5 e 13. Ogni ciclo combinava la miscela di peptidi con l'adiuvante immunostimolante poly-ICLC e la somministrava in più sedi mediante iniezioni sottocutanee. Un **adiuvante** è un ingrediente di supporto che rafforza o orienta la risposta immunitaria verso il bersaglio del vaccino; poly-ICLC non era a sua volta un bersaglio KRAS. La lezione destinata al sistema immunitario non era «riconosci il tumore unico di questa persona», bensì «riconosci una serie di sequenze mutate di KRAS condivise e ricorrenti nelle lesioni precancerose pancreatiche».

La formulazione prevista impiegava a ogni ciclo la stessa miscela non personalizzata di sei mutazioni; non veniva riprogettata per ciascuna persona o visita. C'è stata un'eccezione produttiva: il peptide G12A è stato omesso da alcune dosi, e l'articolo non riporta differenze significative nella risposta a G12A tra chi lo aveva ricevuto in almeno tre cicli su quattro e chi aveva ricevuto dosi prive di quel peptide.

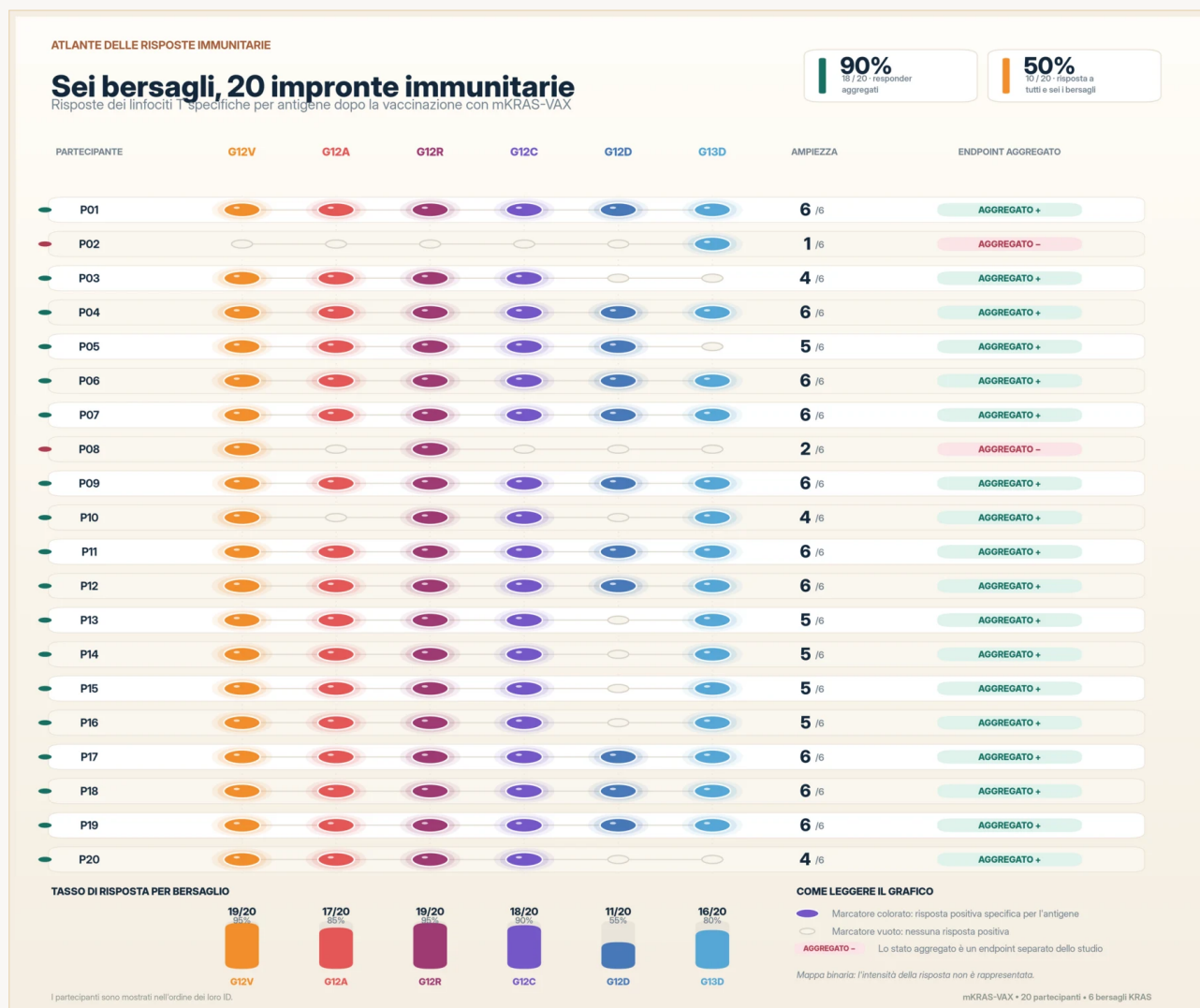
Gli endpoint co-primari dello studio erano la sicurezza e la variazione, entro 17 settimane, dell'attività nel sangue dei linfociti T specifici per KRAS mutato. Lo studio non aveva la potenza statistica né il disegno necessari per stabilire se la vaccinazione riducesse le diagnosi di tumore o i decessi.

Che cosa hanno mostrato i risultati sulla sicurezza e sulla risposta immunitaria

In questi 20 partecipanti non è stato segnalato alcun evento correlato al vaccino superiore al grado 2. Reazioni nel sito d'iniezione si sono verificate nell'85%, affaticamento nel 70%, brividi nel 40% e sintomi simil-influenzali nel 40%; l'articolo descrive questi eventi come autolimitanti. È un segnale iniziale favorevole per la sicurezza, non un profilo di sicurezza completo. Uno studio su 20 persone non può rilevare in modo affidabile danni rari o tardivi.

Per verificare se il vaccino avesse addestrato i linfociti T del sangue a riconoscere KRAS mutato, i ricercatori hanno esposto ai sei peptidi cellule ematiche raccolte prima e dopo la vaccinazione, usando un test ELISpot per l'IFN-gamma per contare le cellule rispondenti. Diciotto partecipanti su 20 hanno soddisfatto il criterio prestabilito nell'articolo per definire una risposta immunitaria: un aumento superiore a 2,5 volte della risposta aggregata ai sei antigeni KRAS. L'aumento mediano

aggregato è stato di 18,2 volte, con un ampio intervallo da 1,8 a 167,1. Dieci partecipanti hanno sviluppato una risposta statisticamente significativa a tutti e sei gli antigeni; persino i due sotto la soglia della risposta aggregata hanno reagito ad alcune mutazioni.



Dieci partecipanti hanno avuto risposte significative dei linfociti T a tutti e sei gli antigeni specifici delle mutazioni. I due partecipanti sotto la distinta soglia della risposta aggregata hanno comunque reagito a una o due mutazioni selezionate.

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

La risposta non era identica per tutte le mutazioni. G12A, G12V e G12R hanno generalmente prodotto segnali più forti di G12D e G13D. Lo studio ha inoltre osservato risposte in diversi tipi HLA, un risultato che sostiene — senza dimostrarla — l'idea che una miscela condivisa di peptidi possa funzionare senza costruire un vaccino su misura per ogni persona.

La «durata» si basa su sottogruppi più piccoli

Il risultato relativo alla persistenza è reale, ma il denominatore si restringe man mano che il follow-up si allunga.

Sedici partecipanti sono tornati per il prelievo annuale facoltativo, e alla data limite dei dati soltanto cinque avevano raggiunto la visita a due anni. Nei test diretti ex vivo, 3 di quei 16 mantenevano una risposta aggregata significativa e 8 una risposta significativa ad almeno un antigene KRAS. Quando i ricercatori hanno espanso in laboratorio le cellule del sangue usando peptidi KRAS, hanno recuperato risposte in tutte e cinque le persone valutate nel follow-up a lungo termine. Questa procedura può rivelare cellule della memoria presenti a bassa frequenza, ma non equivale a misurare direttamente una risposta circolante numerosa.

Il sequenziamento dei recettori dei linfociti T è andato più a fondo in sottogruppi ancora più piccoli. Per G12D e G12V, il gruppo ha definito clonotipi **presumibilmente** indotti dal vaccino applicando criteri rigorosi di arricchimento e li ha seguiti in tre partecipanti per antigene. «Presumibilmente» significa che l'origine vaccinale è stata inferita dal momento della comparsa e dall'espansione selettiva dopo la stimolazione con KRAS mutato, non dimostrata mediante un test diretto del legame di ciascun recettore con KRAS. Una mediana del 18,6% dei clonotipi della fase di immunizzazione iniziale risultava ancora reattiva dopo uno o due anni. Questo sostiene la persistenza di una certa memoria immunitaria collegata al vaccino; non dimostra che quelle cellule abbiano raggiunto il tessuto precursore pancreatico o impedito a una lesione di trasformarsi in tumore.

Il confronto sulle cisti è esplorativo, non un risultato di efficacia

Dopo una mediana di 16,5 mesi, nessuno dei 20 partecipanti vaccinati aveva sviluppato un PDAC o una lesione ad alto rischio che richiedesse un intervento chirurgico. È un'osservazione incoraggiante, ma insufficiente per parlare di prevenzione. Lo studio non aveva un braccio di controllo randomizzato, la coorte era piccola e il tumore pancreatico può svilupparsi nell'arco di molti anni.

I ricercatori hanno inoltre effettuato un'analisi radiologica post hoc nei 16 partecipanti vaccinati con scansioni di follow-up. Tre piccole cisti sembravano essersi risolte e altre tre si erano ridotte di almeno 2 millimetri. Il conseguente tasso di riduzione o risoluzione del 37,5% era superiore al 6,8% osservato in una coorte di sorveglianza non vaccinata, assemblata separatamente, con un valore p del test esatto di Fisher pari a 0,01. Il test esatto di Fisher confronta proporzioni in una piccola tabella di conteggi; nel suo modello in cui non esiste alcuna differenza, una separazione almeno così sbilanciata si verificherebbe per caso circa l'1% delle volte. Ciò non corregge i limiti del confronto post hoc e non randomizzato, né trasforma un'associazione in causalità. Per una spiegazione in linguaggio semplice di ciò che un valore p può e non può dire, si veda la guida alla lettura di un risultato clinico.

Questo confronto genera un'ipotesi; non dimostra l'efficacia del vaccino. L'assegnazione non era randomizzata, l'analisi era post hoc, mancavano immagini di follow-up per quattro partecipanti vac-

cinati e le cisti scomparse misuravano circa 4 millimetri, abbastanza poco perché la variabilità di misura e di imaging sia rilevante. Gli autori dichiarano esplicitamente di non poter escludere effetti tecnici dell'imaging e che il campione e il follow-up sono troppo limitati per collegare le risposte immunitarie alla stabilità delle cisti o all'incidenza del PDAC. Le lesioni PanIN, i precursori più comuni, di solito non sono visibili nell'imaging ordinario e non sono state misurate direttamente.

Che cosa significano qui fase I e immunogenicità

Fase I indica che lo studio è una prima sperimentazione sull'essere umano, concentrata soprattutto su tollerabilità, praticabilità e attività biologica. Non è la fase sperimentale che dimostra una prevenzione.

Immunogenicità significa che il vaccino ha provocato una risposta immunitaria misurabile contro i suoi bersagli. Una risposta dei linfociti T è un passaggio necessario per questa strategia, ma resta un risultato surrogato di laboratorio, non la prova che il rischio di tumore sia diminuito.

Intercettazione significa cercare di fermare il tumore in una condizione ad alto rischio o precancerosa. Qui è l'obiettivo del programma di ricerca, non un esito dimostrato da questo studio.

Che cosa questo studio non dimostra

- **Non** mostra che mKRAS-VAX prevenga il tumore del pancreas. Non è stato stabilito alcun endpoint di efficacia, non esisteva un braccio di controllo randomizzato e 16,5 mesi sono pochi rispetto alla storia naturale del PDAC.
- **Non** mostra che l'assenza di PDAC nei partecipanti sia stata causata dalla vaccinazione. Con 20 partecipanti ad alto rischio, il numero di tumori atteso in un intervallo così breve è incerto e potrebbe essere basso anche senza trattamento.
- **Non** mostra che il vaccino abbia ridotto o fatto scomparire cisti precancerose. Il confronto sulle cisti era post hoc e non randomizzato, usava una coorte di sorveglianza assemblata separatamente anziché un controllo appaiato, non disponeva di imaging di follow-up per quattro vaccinati e dipendeva da cisti abbastanza piccole — circa 4 millimetri — perché la variabilità di misura e di imaging sia importante.
- **Non** rende questo un vaccino approvato. mKRAS-VAX resta sperimentale ed è stato valutato in un unico centro e in una coorte strettamente selezionata.
- **Non** stabilisce un beneficio per le persone a rischio medio, per i pazienti con PDAC attivo o per tutti i gruppi a rischio ereditario.
- **Non** mostra che i linfociti T del sangue siano entrati nel pancreas, abbiano riconosciuto cellule precursori nel tessuto o causato cambiamenti nelle cisti. Una diversa coorte «window of opportunity» è destinata a esaminare le domande a livello tissutale.
- **Non** risolve le questioni della sicurezza e della durata a lungo termine. Per individuare danni rari servono coorti più grandi, mentre le analisi immunitarie più forti a uno-due anni si basavano su piccoli sottogruppi e sull'espansione in laboratorio.

Quanto sono solide le prove?

Le prove sono ragionevolmente solide per le conclusioni ristrette di fase I: l'articolo riporta dati di sicurezza a breve termine per la coorte di 20 partecipanti, 18 hanno soddisfatto un criterio prestabilito di risposta immunitaria nel sangue e diversi tipi di analisi hanno sostenuto la presenza e la persistenza di linfociti T reattivi a KRAS mutato.

Le prove di un beneficio clinico sono deboli, perché il disegno non era pensato per stimarlo. I criteri di successo dello studio erano la sicurezza e la variazione di un marcatore immunitario nel sangue. L'endpoint di sicurezza valuta la tollerabilità a breve termine, mentre l'immunogenicità è un indicatore surrogato del beneficio clinico; nessuno dei due dimostra che il tumore sia stato prevenuto. L'assenza di PDAC, il confronto sulle cisti e il linguaggio dell'«intercettazione» vanno trattati come ragioni per condurre studi controllati e più lunghi, non come sostituti di questi studi. La sperimentazione è stata inoltre avviata dai ricercatori in un solo centro e alcuni esperimenti immunologici hanno coinvolto appena tre-cinque partecipanti.

È opportuno mantenere visibili i conflitti d'interesse pertinenti. Diversi autori dichiarano brevetti depositati relativi a peptidi KRAS o recettori dei linfociti T; altri riportano consulenze, finanziamenti alla ricerca o altri rapporti con imprese biotecnologiche e farmaceutiche, tra cui Adventris. Queste dichiarazioni non invalidano le misure, ma rendono ancora più importanti una replica indipendente e studi controllati di efficacia.

Perché è importante

Il tumore del pancreas viene spesso scoperto troppo tardi per una terapia curativa. Le mutazioni di KRAS compaiono precocemente e ricorrono in molte lesioni precursori, offrendo un bersaglio interessante per una strategia immunitaria «pronta all'uso» prima che esista un tumore invasivo. Questo studio supera un primo ostacolo: in una piccola coorte ad alto rischio, la miscela di peptidi non ha prodotto tossicità grave correlata al vaccino e ha generalmente generato il segnale desiderato nei linfociti T.

L'ostacolo successivo è molto più alto. I ricercatori dovranno mostrare che la risposta raggiunge il tessuto pancreatico pertinente, persiste in sicurezza e modifica esiti clinicamente significativi in popolazioni più ampie e adeguatamente controllate. Fino ad allora, questo è un promettente risultato di ingegneria immunitaria, non un risultato di prevenzione.

In breve

Uno studio di fase I condotto in un unico centro ha somministrato un vaccino peptidico contro sei mutazioni di KRAS a 20 persone con rischio familiare o germinale di tumore del pancreas e anomalie cistiche pancreatiche. Gli eventi avversi correlati al vaccino sono stati di grado 1 o 2 e 18 parteci-

panti hanno soddisfatto un criterio prestabilito di risposta dei linfociti T specifica per KRAS mutato. Analisi di follow-up più piccole hanno rilevato in alcuni partecipanti risposte persistenti o clonotipi presumibilmente indotti dal vaccino fino a due anni. Nessun partecipante ha sviluppato un PDAC durante un follow-up mediano di 16,5 mesi, ma lo studio era a braccio singolo, non randomizzato e non progettato per verificare la prevenzione. Il vaccino è sperimentale: lo studio sostiene la necessità di sperimentazioni di efficacia più ampie, non l'affermazione che il tumore del pancreas sia stato prevenuto.

Valutazione critica

Che cosa mostra l'articolo: Nei 20 partecipanti selezionati ad alto rischio, mKRAS-VAX non ha prodotto eventi correlati al vaccino superiori al grado 2 e ha suscitato la risposta prestabilita dei linfociti T nel sangue in 18 persone su 20. Alcune risposte immunitarie e alcuni clonotipi presumibilmente indotti dal vaccino erano ancora rilevabili nelle visite successive.

Che cosa è promettente ma non dimostrato: Che questi linfociti T possano offrire un'utile sorveglianza immunitaria contro le lesioni precursori pancreatiche e, infine, ridurre l'incidenza del PDAC.

Che cosa non mostra: La prevenzione del tumore pancreatico; efficacia clinica; approvazione; beneficio nella popolazione generale; eliminazione nel tessuto delle cellule precancerose; sicurezza a lungo termine in una vasta popolazione.

Limiti principali: Venti partecipanti; un solo centro; studio in aperto, non randomizzato e a braccio singolo; breve follow-up mediano; nessun endpoint di efficacia; analisi post hoc delle cisti con un comparatore non randomizzato; visite a lungo termine facoltative e piccoli sottogruppi per le analisi immunitarie; misure per lo più limitate al sangue periferico.

Quanta fiducia dovrebbe avere un lettore non specialista? Fiducia moderata che il vaccino sia stato tollerabile e immunogenico in questa piccola coorte. Fiducia molto bassa che prevenga il tumore del pancreas, perché questo studio non ha verificato la domanda con un disegno capace di rispondervi.

Fonti

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>