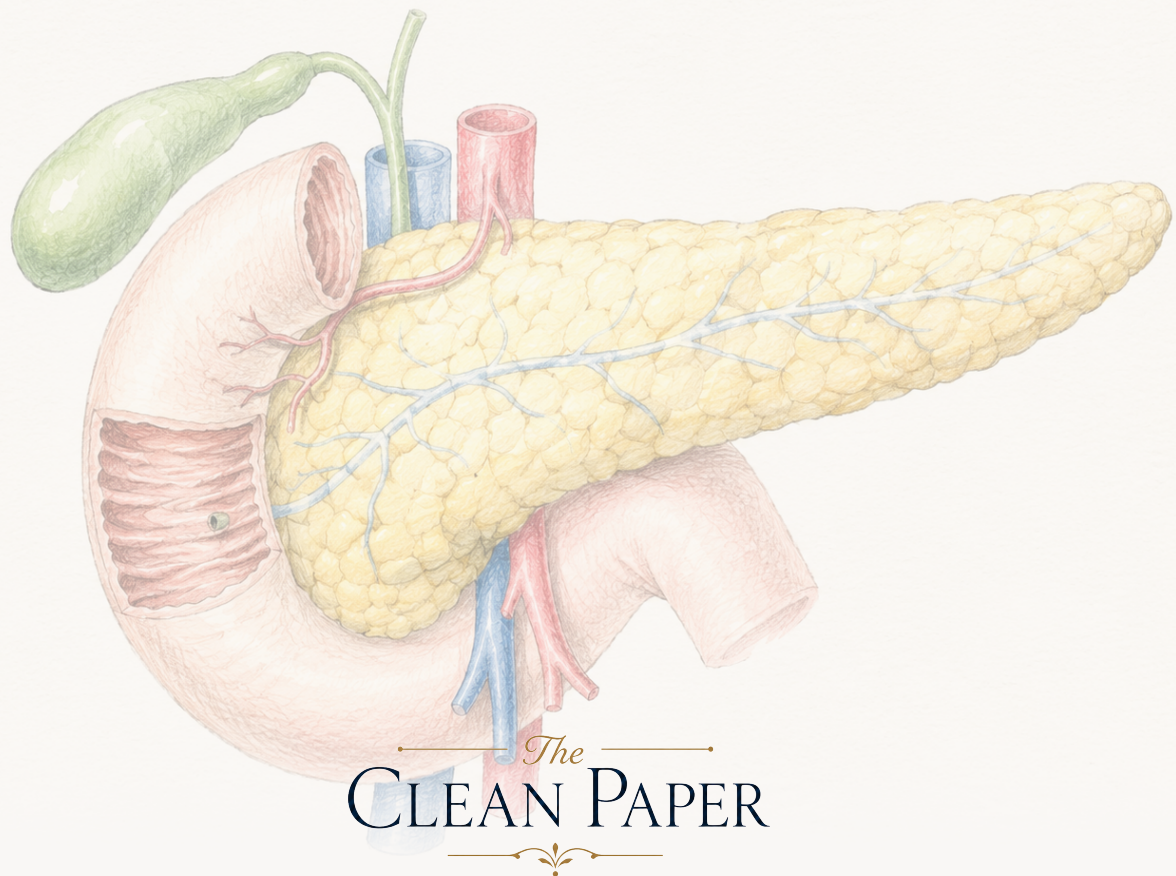




WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

KRAS vakcina sukėlė T ląstelių atsaką 18 iš 20 didelės rizikos dalyvių — tai dar neįrodo, kad ji apsaugo nuo kasos vėžio

Vieno centro I fazės tyrime šešių mutacijų KRAS peptidų vakcina išbandyta 20 žmonių, turinčių paveldimą ar šeiminingą kasos vėžio riziką ir kasos cistinių pakitimų. Su vakcina susiję nepageidaujami reiškiniai buvo 1 arba 2 laipsnio, 18 dalyvių atitiko iš anksto nustatytą kraujo T ląstelių atsako kriterijų, o mažų pogrupių analizė kai kuriems parodė imuninį išlikimą iki dvejų metų. Per medianinį 16,5 mėnesio stebėjimą kasos vėžys neišsivystė nė vienam dalyviui, tačiau tyrimas buvo atviras, neatsitiktinis, vienos grupės ir nesuplanuotas prevencijai tikrinti. Vakcina yra eksperimentinė; šie rezultatai pateisina didesnius veiksmingumo tyrimus, o ne teiginius, kad vėžio buvo išvengta.

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

Vakcina sukėlė imuninį atsaką. Ar ji apsaugo nuo vėžio, dar nežinoma

Eksperimentinė vakcina, nukreipta į šešias dažnas mutavusias **KRAS** formas — geno, pakitusio daugumoje kasos vėžių — sukėlė išmatuojamą T ląstelių atsaką 18 iš 20 žmonių, turinčių paveldimą ar šeiminingą ligos riziką. Šiame I fazės tyrime nurodyti su vakcina susiję nepageidaujami reiškiniai pagal Nacionalinio vėžio instituto CTCAE skalę buvo 1 arba 2 laipsnio: 1 laipsnis paprastai reiškia lengvą, 2 — vidutinį; skalė tęsiasi iki 3 laipsnio sunkių, 4 laipsnio gyvybei pavojingų ir 5 laipsnio su nepageidaujamu reiškiniu susijusios mirties. Kai kuriuos vakcinos sukeltus T ląstelių klonotipus buvo galima aptikti ir po vieno ar dvejų metų. Klonotipas yra T ląstelių giminė, atpažįstama pagal bendrą T ląstelės receptoriaus seką, todėl sekant klonotipus galima klausti, ar laikui bėgant išlieka tos pačios į vakciną reaguojančios ląstelių linijos.

Tai reikšmingi ankstyvi rezultatai. Tačiau jie daug siauresni nei teiginys „vakcina užkirto kelią kasos vėžiui“. Tyrimas buvo mažas, vienos grupės, atviras ir suplanuotas vertinti **saugumą bei imuno-geniškumą**, o ne vėžio dažnį. Per 16,5 mėnesio medianinį stebėjimą nė vienam dalyviui neišsivystė kasos lataų adenokarcinoma (PDAC), tačiau esant 20 atrinktų dalyvių, be atsitiktinai parinktos kontrolinės grupės ir su ribotu stebėjimu, šis faktas negali įrodyti prevencijos.

Todėl teisingas skaitymas yra dviejų dalių: vakcina atrodo pakankamai įgyvendinama ir imunogeniška, kad pateisintų didesnius tyrimus, tačiau jos klinikinė nauda tebėra nežinoma.

Kas dalyvavo tyrime

Johns Hopkins I fazės tyrime, registruotame kaip **NCT05013216 Cohort A**, nuo 2022 m. balandžio iki 2026 m. vasario dalyvavo 20 žmonių. Tai nebuvo bendrosios populiacijos atrankos grupė. Dalyviai turėjo atitikti bent vieną iš anksto apibrėžtą didelės rizikos kriterijų pagal šeimos anamnezę arba **gemalinės linijos** su vėžio polinkiu susijusį variantą — paveldimą DNR pokytį, esantį visame organizme, o ne tik navike vėliau atsiradusią mutaciją — ir visiems radiologiškai buvo nustatytas kasos pakitimas, klasifikuotas kaip intraduktalinė papildinė mucininė neoplazija (IPMN).

Grupės amžiaus mediana buvo 66,5 metų. Septyniolika iš 20 turėjo pirmos eilės giminių, sergančių PDAC, 12 turėjo gemalinės linijos variantą, o didžiausios kasos cistos skersmens mediana buvo 0,7 centimetro. Devyniems dalyviams cistų buvo daugiau nei vienoje kasos dalyje.

Ši atranka svarbi. Tyrimas klausia, ar vakcinacija yra toleruojama ir gali išmokyti T ląsteles stebimoje, neįprastai didelės rizikos grupėje. Jis nepasako, kaip vakcina veiktų vidutinės rizikos žmonėms, pacientams, kurie jau serga kasos vėžiu, ar platesnėje ir įvairesnėje populiacijoje: 19 iš 20 dalyvių buvo baltaodžiai.

Kas yra mKRAS-VAX

KRAS yra signalinis baltymas. Mutacijos, dėl kurių jis lieka nuolat „įjungtas“, yra ankstyvi varomieji įvykiai daugiau nei 90% PDAC ir taip pat dažnos kasos ikivėžiniuose pakitimuose. **mKRAS-VAX** yra iš šešių pasikartojančių mutacijų sudaryta sintetinių ilgų peptidų vakcina: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D ir G13D. Peptidai yra aminorūgščių — baltymų statybinių vienetų — grandinės; čia kiekvienas „ilgas“ peptidas buvo 21 aminorūgšties KRAS fragmentas, turintis vieną mutacijos vietą. **Mišinys** reiškia, kad šeši iš anksto pagaminti fragmentai buvo sumaišyti į vieną standartizuotą vakcinos strategiją, o ne kiekvienam dalyviui atskirai kuriama seka.

Dalyviai gavo keturis vakcinacijos etapus 1, 3, 5 ir 13 savaitę. Kiekvieną kartą peptidų mišinys buvo derinamas su imuninį atsaką skatinančiu adjuvantu poly-ICLC ir suleidžiamas į kelias poodines injekcijos vietas. **Adjuvantas** yra pagalbinė sudedamoji dalis, sustiprinanti ar nukreipianti imuninį atsaką į vakcinos taikinį; pats poly-ICLC nebuvo KRAS taikinyje. Imuninei sistemai buvo siekiama ne „atpažinti vieno žmogaus unikalų naviką“, o „atpažinti bendrą mutavusio KRAS sekų rinkinį, pasikartojantį kasos ikivėžiniuose pakitimuose“.

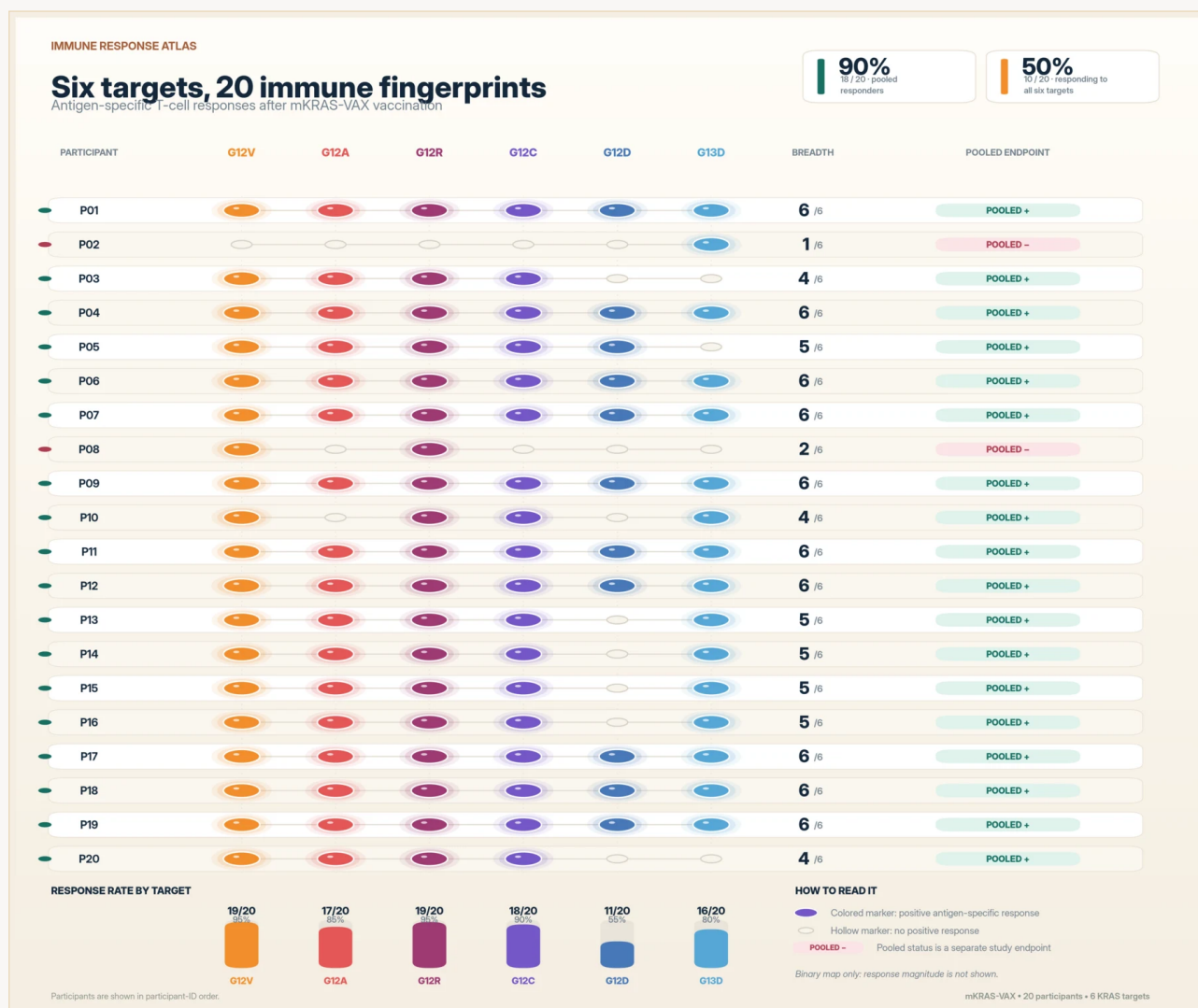
Pagal planą kiekvienu etapu buvo naudojamas tas pats šešių mutacijų, nepersonalizuotas mišinys; jis nebuvo perprojektuojamas kiekvienam žmogui ar vizitui. Buvo viena gamybos išlyga: G12A peptidas kai kuriose dozėse nebuvo įtrauktas, o straipsnyje nurodoma, kad reikšmingo G12A atsako skirtumo tarp dalyvių, gavusių jį bent per tris iš keturių etapų, ir tų, kuriems jis buvo praleistas, nepastebėta.

Du pagrindiniai tyrimo baigties taškai buvo saugumas ir mutavusiam KRAS specifinio T ląstelių aktyvumo kraujyje pokytis per 17 savaičių. Tyrimas nebuvo nei pakankamos galios, nei suplanuotas tikrinti, ar vakcinacija sumažina vėžio diagnozių ar mirčių skaičių.

Ką parodė saugumo ir imuninio atsako rezultatai

Šiems 20 dalyvių nepranešta apie su vakcina susijusį reiškinį, aukštesnį nei 2 laipsnio. Reakcijos injekcijos vietoje pasireiškė 85%, nuovargis — 70%, šaltkrėtis — 40%, į gripą panašūs simptomai — 40%; straipsnyje šie reiškiniai apibūdinami kaip savaime praeinantys. Tai palankus ankstyvas saugumo signalas, bet ne išsamus saugumo profilis. 20 žmonių tyrimas negali patikimai aptikti retų ar vėlyvų nepageidaujamų reiškinių.

Kad patikrintų, ar vakcina išmokė kraujo T ląsteles atpažinti mutavusį KRAS, tyrėjai prieš ir po vakcinacijos paimtas kraujo ląsteles veikė šešiais peptidais ir naudojo IFN-gamma ELISpot metodą reagujančioms ląstelėms suskaičiuoti. Aštuoniolika iš 20 dalyvių atitiko straipsnyje iš anksto nustatytą imuninio atsako kriterijų — daugiau nei 2,5 karto padidėjusį bendrą atsaką į šešis KRAS antigenus. Medianinis bendras padidėjimas buvo 18,2 karto, o intervalas platus — nuo 1,8 iki 167,1. Dešimt dalyvių turėjo statistiškai reikšmingą atsaką į visus šešis antigenus; net du dalyviai, nepasiekę bendro atsako slenksčio, reagavo į pasirinktas mutacijas.



Dešimt dalyvių turėjo reikšmingą T ląstelių atsaką į visus šešis mutacijoms specifinius antigenus. Du dalyviai, nepasiekę atskiro bendro atsako slenksčio, vis tiek reagavo į vieną ar dvi pasirinktas mutacijas.

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

Atsakas į skirtingas mutacijas nebuvo vienodas. G12A, G12V ir G12R paprastai sukėlė didesnius signalus nei G12D ir G13D. Tyrime taip pat nustatyti atsakai esant įvairiems HLA tipams, o tai palaiko — bet neįrodo — idėją, kad bendras peptidų mišinys galėtų veikti nekuriant individualios vakcinos kiekvienam žmogui.

„Ilgalaikis“ atsakas remiasi mažesniais pogrupiais

Straipsnyje pateiktas išlikimo rezultatas yra tikras, tačiau ilgėjant stebėjimui mažėja dalyvių skaičius.

Šešiolika dalyvių grįžo pasirenkamam kasmetiniam kraujo paėmimui, o iki duomenų fiksavimo datos tik penki buvo pasiekę dvejų metų vizitą. Tiesioginiame ex vivo tyrime 3 iš šių 16 išlaikė reikšmingą bendrą atsaką, o 8 — reikšmingą atsaką bent į vieną KRAS antigeną. Kai tyrėjai laboratorijoje išplėtė kraujo ląsteles naudodami KRAS peptidus, ilgalaikio stebėjimo metu atsakai buvo atkurti visiems

penkiems tirtiems žmonėms. Toks metodas gali atskleisti mažo dažnio atminties ląsteles, tačiau tai ne tas pats, kas tiesiogiai išmatuoti didelį cirkuliuojantį atsaką.

T ląstelių receptorių sekoskaita dar giliau nagrinėjo dar mažesnius pogrupius. G12D ir G12V atvejais komanda pagal griežtus praturtinimo kriterijus apibrėžė **numanomas** vakcinos sukeltus klonotipus ir sekė po tris dalyvius kiekvienam antigenui. Čia „numanomi“ reiškia, kad jie išvesti iš atsiradimo laiko ir selektyvaus išsiplėtimo po stimuliacijos mutavusiu KRAS, o ne tiesioginiu bandymu įrodant, kad kiekvienas receptorių prisijungė prie KRAS. Po vieno ar dvejų metų reaktyvūs liko medianiškai 18,6% pirminės fazės klonotipų. Tai palaiko dalies su vakcina siejamos imunologinės atminties išlikimą, tačiau neparodo, kad šios ląstelės pasiekė kasos ikivėžinį audinį ar sustabdė pakitimo vartimą vėžiu.

Cistų palyginimas yra tiriamasis, o ne veiksmingumo rezultatas

Po medianinio 16,5 mėnesio stebėjimo nė vienas iš 20 vakcinuotų dalyvių neišsivystė PDAC ar didelės rizikos pakitimas, dėl kurio reikėtų operacijos. Tai padrašinantis stebėjimas, tačiau jo nepakanka interpretuoti kaip prevenciją. Tyrimas neturėjo atsitiktinai parinktos kontrolinės grupės, grupė buvo maža, o kasos vėžys gali vystytis daugelį metų.

Tyrėjai taip pat atliko post hoc vaizdinimo analizę 16 vakcinuotų dalyvių, turėjusių kontrolinius vaizdus. Trys mažos cistos, atrodo, išnyko, o trys sumažėjo bent 2 milimetrais. Gautas 37,5% sumažėjimo arba išnykimo dažnis buvo didesnis nei 6,8% atskirai sudarytoje nevakcinuotoje stebėjimo grupėje; nurodyta Fisherio tikslaus testo p reikšmė 0,01. Fisherio tikslusis testas lygina proporcijas mažoje dažnių lentelėje; pagal jo nulio skirtumo modelį bent toks netolygus pasiskirstymas dėl atsitiktinumo pasitaikytų maždaug 1% atvejų. Tai neištaiso post hoc, neatsitiktinio palyginimo ir nepaverčia asociacijos priežastiniu ryšiu. Paprastą paaiškinimą, ką p reikšmė gali ir ko negali pasakyti, rasite klinikinio rezultato skaitymo vadove.

Šis palyginimas sukuria hipotezę, bet neįrodo vakcinos veiksmingumo. Paskirstymas nebuvo atsitiktinis, analizė buvo post hoc, keturiems vakcinuotiems dalyviams trūko kontrolinių vaizdų, o išnykusios cistos buvo apie 4 milimetrų — pakankamai mažos, kad matavimo ir vaizdinimo kintamumas būtų svarbus. Autoriai aiškiai sako negalintys atmesti techninių vaizdinimo efektų ir kad imtis bei stebėjimo trukmė per maži imuniniams atsakams susieti su cistų stabilumu ar PDAC dažniu. PanIN pakitimai, dažniausi pirmtakai, paprastai nematomi įprastame vaizdinime ir tiesiogiai nebuvo matuoti.

Ką čia reiškia I fazė ir imunogeniškumas

I fazė reiškia ankstyvą tyrimą su žmonėmis, daugiausia skirtą toleravimui, įgyvendinamumui ir biologiniam aktyvumui vertinti. Tai nėra tyrimo etapas, kuriame nustatoma prevencija.

Imunogeniškumas reiškia, kad vakcina sukėlė išmatuojamą imuninį atsaką į savo taikinius. T ląstelių atsakas yra būtinas šios strategijos žingsnis, bet tai pakaitinis laboratorinis rezultatas,

o ne įrodymas, kad sumažėjo vėžio rizika.

Intercepcija reiškia bandymą sustabdyti vėžį didelės rizikos ar ikivėžinėje būsenoje. Čia tai tyrimų programos tikslas, o ne šio tyrimo įrodytas rezultatas.

Ko tai neįrodo

- Tai **neparodo**, kad mKRAS-VAX apsaugo nuo kasos vėžio. Nebuvo nustatytas veiksmingumo baigties taškas, nebuvo atsitiktinai parinktos kontrolinės grupės, o 16,5 mėnesio yra trumpas laikotarpis, palyginti su natūralia PDAC eiga.
- Tai **neparodo**, kad faktą „nė vienam dalyviui neišsivystė PDAC“ sukėlė vakcinacija. Esant 20 didelės rizikos dalyvių, per tokį trumpą laikotarpį tikėtinas vėžių skaičius neaiškus ir net be gydymo gali būti mažas.
- Tai **neparodo**, kad vakcina sumažino ar panaikino ikivėžines cistas. Cistų palyginimas buvo post hoc ir neatsitiktinis, atliktas su atskirai sudaryta stebėjimo grupe, o ne su suderinta kontrole, keturiems vakcinuotiems dalyviams trūko kontrolinių vaizdų, ir rezultatas priklausė nuo pakankamai mažų — apie 4 milimetrų — cistų, kad būtų svarbus matavimo ir vaizdinimo kintamumas.
- Tai **nereiškia**, kad vakcina patvirtinta. mKRAS-VAX tebėra eksperimentinė ir buvo tirta viename centre siaurai atrinktoje grupėje.
- Tai **nenustato** naudos vidutinės rizikos žmonėms, aktyvia PDAC sergantiems pacientams ar visoms paveldimos rizikos grupėms.
- Tai **neparodo**, kad kraujo T ląstelės pateko į kasą, atpažino audinio pirmtakines ląsteles ar sukėlė cistų pokyčius. Atskira „window-of-opportunity“ grupė skirta audinio lygmens klausimams tirti.
- Tai **neišsprendžia** ilgalaikio saugumo ar atsako trukmės. Retiems nepageidaujamiems reiškiniams reikia didesnių grupių, o stipriausios vienu–dvejų metų imuninės analizės rėmėsi mažais pogrupiais ir laboratoriniu ląstelių išplėtimu.

Kiek tvirti yra įrodymai?

Siauriems I fazės teiginiams įrodymai yra gana stiprūs: straipsnyje pateikiami trumpalaikio saugumo duomenys 20 dalyvių grupei, 18 atitiko iš anksto nustatytą kraujo imuninio atsako kriterijų, o kelių tipų tyrimai palaikė mutavusiam KRAS reaktyvių T ląstelių buvimą ir išlikimą.

Klinikinės naudos įrodymai silpni, nes tyrimo dizainas nebuvo skirtas jai įvertinti. Sėkmės kriterijai buvo saugumas ir kraujo imuninio žymens pokytis. Saugumo baigtis vertina trumpalaikį toleravimą, o imunogeniškumas yra klinikinės naudos pakaitinis rodiklis; nė vienas neįrodo, kad vėžys buvo užkardytas. PDAC nebuvimas, cistų palyginimas ir „intercepcijos“ kalba turėtų būti vertinami kaip priežastys atlikti kontroliuojamus, ilgesnius tyrimus — ne kaip jų pakaitalai. Tyrimas taip pat buvo tyrėjų inicijuotas viename centre, o kai kuriuose imunologiniuose eksperimentuose dalyvavo tik trys–penki žmonės.

Svarbu matyti ir susijusius interesų konfliktus. Keli autoriai nurodo pateiktas patentų paraiškas, susijusias su KRAS peptidais ar T ląstelių receptoriais, taip pat konsultavimo, tyrimų ar kitus ryšius su biotechnologijų ir farmacijos įmonėmis, įskaitant Adventris. Šie atskleidimai nepaneigia matavimų, tačiau dar labiau pabrėžia nepriklausomo pakartojimo ir kontroliuojamų veiksmingumo tyrimų svarbą.

Kodėl tai svarbu

Kasos vėžys dažnai nustatomas per vėlai, kad būtų įmanomas išgydantis gydymas. KRAS mutacijos atsiranda anksti ir kartojasi daugelyje pirmtakinių pakitimų, todėl jos patrauklus taikinyss standartizuotai imuninei strategijai dar prieš invaziniam vėžiui atsirandant. Šis tyrimas įveikia ankstyvą kliūtį: mažoje didelės rizikos grupėje peptidų mišinys nesukėlė sunkaus su vakcina susijusio toksiškumo ir dažniausiai sukėlė numatytą T ląstelių signalą.

Kitas slenkstis daug aukštesnis. Reikia parodyti, kad atsakas pasiekia svarbų kasos audinį, saugiai išlieka ir keičia kliniškai reikšmingus rezultatus didesnėse, tinkamai kontroliuojamose populiacijose. Iki tol tai perspektyvus imunų inžinerijos rezultatas, o ne prevencijos rezultatas.

Trumpa santrauka

Vieno centro I fazės tyrime šešių KRAS mutacijų peptidų vakcina skirta 20 žmonių, turinčių šeiminę arba gemalinę linijos kasos vėžio riziką ir kasos cistinių pakitimų. Su vakcina susiję nepageidaujami reiškiniai buvo 1 arba 2 laipsnio, o 18 dalyvių atitiko iš anksto nustatytą mutavusiam KRAS specifinio T ląstelių atsako kriterijų. Mažesnės ilgalaikės analizės kai kuriems dalyviams iki dvejų metų nustatė išliekančius atsakus ar numanomas vakcinos sukeltus klonotipus. Per medianinį 16,5 mėnesio stebėjimą nė vienas dalyviui neišsivystė PDAC, tačiau tyrimas buvo vienos grupės, neatsitiktinis ir nesuplanuotas prevencijai tikrinti. Vakcina tebėra eksperimentinė; tyrimas pateisina didesnius veiksmingumo bandymus, bet ne teiginį, kad kasos vėžio buvo išvengta.

Be pagražinimų

Ką straipsnis parodo: 20 atrinktų didelės rizikos dalyvių mKRAS-VAX neturėjo praneštų su vakcina susijusių reiškinų virš 2 laipsnio ir 18 iš 20 sukėlė iš anksto apibrėžtą kraujo T ląstelių atsaką. Kai kurie imuniniai atsakai ir numanomi vakcinos sukelti klonotipai liko aptinkami vėlesnių vizitų metu.

Kas perspektyvu, bet neįrodyta: Kad šios T ląstelės galėtų užtikrinti naudingą imuninę kasos pirmtakinių pakitimų priežiūrą ir ilgainiui sumažinti PDAC dažnį.

Ko straipsnis neparodo: Kasos vėžio prevencijos; klinikinio veiksmingumo; patvirtinimo; naudos bendrojoje populiacijoje; audinio lygmens ikivėžinių ląstelių sunaikinimo; ar ilgalaikio saugumo

didelėje populiacijoje.

Pagrindiniai apribojimai: Dvidešimt dalyvių; vienas centras; atviras, neatsitiktinis, vienos grupės dizainas; trumpas medianinis stebėjimas; nėra veiksmingumo baigties; post hoc cistų analizė su neat-sitiktiniu palyginimu; pasirenkami ilgalaikiai vizitai ir maži imuninių analizių pogrupiai; dauguma matavimų atlikta periferiniame kraujyje.

Kiek pasitikėjimo turėtų turėti bendras skaitytojas? Vidutinį pasitikėjimą, kad vakcina šioje mažoje grupėje buvo toleruojama ir imunogeniška. Labai mažą pasitikėjimą, kad ji apsaugo nuo kasos vėžio, nes šis tyrimas nebuvo suprojektuotas taip, kad į šį klausimą galėtų atsakyti.

Šaltiniai

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>