



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

KRAS-вакцина предизвика Т-клеточни одговори кај 18 од 20 високоризични учесници — не доказ дека спречува рак на панкреас

Едноцентрично фаза I испитување тестираше шестмутациска KRAS-пептидна вакцина кај 20 лица со наследен или фамилијарен ризик за рак на панкреас и цистични абнормалности. Несаканите настани поврзани со вакцината биле степен 1 или 2, 18 учесници го исполниле однапред дефинираниот критериум за крвен Т-клеточен одговор, а анализи на мали подгрупи нашле одредена имунолошка перзистенција до две години. Ниту еден учесник не развил рак на панкреас во медијана од 16,5 месеци, но студијата била отворена, нерандомизирана, едногрупна и не била дизајнирана да тестира превенција. Вакцината е експериментална; овие резултати оправдуваат поголеми испитувања на ефикасност, а не тврдења дека ракот бил спречен.

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

Вакцината предизвика имунолошки одговор. Превенцијата сè уште е отворено прашање

Експериментална вакцина насочена кон шест чести мутирани форми на **KRAS**, генот изменет во повеќето карциноми на панкреасот, предизвикала мерлив одговор на Т-клетки кај 18 од 20 лица со наследен или фамилијарен ризик за болеста. Несаканите настани поврзани со вакцината пријавени во оваа фаза I студија биле степен 1 или 2 на CTCAE-скалата на National Cancer Institute: степен 1 обично значи благ, а степен 2 умерен; скалата продолжува со степен 3 тежок, степен 4 животозагрозувачки и степен 5 смрт поврзана со несакан настан. Некои клонотипови на Т-клетки предизвикани од вакцината сè уште можеле да се најдат една или две години подоцна. Клонотип е лоза на Т-клетки идентификувана со заедничка секвенца на Т-клеточниот рецептор, па следењето на клонотиповите им овозможува на истражувачите да прашаат дали истите линии што реагираат на вакцината остануваат со текот на времето.

Тоа се значајни рани резултати. Но се и многу потесни од „вакцина спречи рак на панкреас“. Испитувањето било мало, едногрупно, отворено и дизајнирано околу **безбедност и имуногеност**, а не околу инциденцата на рак. Ниту еден учесник не развил панкреатичен дуктален аденокарцином (PDAC) за медијанен период на следење од 16,5 месеци, но со 20 селектирани учесници, без рандомизирана контролна група и со ограничено следење, тоа набљудување не може да утврди превенција.

Затоа правилното читање има два дела: вакцината изгледа доволно изводлива и доволно имуногена за да оправда поголеми испитувања, додека нејзината клиничка корист останува непозната.

Кој влезе во испитувањето

Фаза I испитувањето на Johns Hopkins, регистрирано како **NCT05013216 Cohort A**, запишало 20 лица меѓу април 2022 и февруари 2026 година. Учесниците не биле општа скрининг-популација. Тие исполнувале барем еден однапред дефиниран критериум за висок ризик врз основа на семејна историја или **germline** варијанта што предиспонира кон рак — наследна ДНК-промена присутна низ целото тело, за разлика од мутација стекната само во тумор — а сите имале радиографска абнормалност на панкреасот класифицирана како интрадуктална папиларна муцинозна неоплазма (IPMN).

Медијаната на возраста во кохортата била 66,5 години. Седумнаесет од 20 имале роднина од прв степен со PDAC, 12 носеле germline-варијанта, а најголемата панкреасна циста имала медијанен дијаметар од 0,7 сантиметри. Девет учесници имале цисти во повеќе од еден дел на панкреасот.

Таа селекција е важна. Студијата прашува дали вакцинацијата е поднослива и може да обучи Т-клетки во следена, невообичаено високоризична група. Не ни кажува како

вакцината би работела кај луѓе со просечен ризик, кај пациенти што веќе имаат рак на панкреас или во поширока и поразновидна популација: 19 од 20 учесници биле White.

Што е mKRAS-VAX

KRAS е сигнален протеин. Мутациите што го оставаат постојано вклучен се рани двигателски настани во повеќе од 90% од PDAC и се чести и во преканцерозните лезии на панкреасот. **mKRAS-VAX** е мешана синтетичка вакцина од долги пептиди што покрива шест повторливи мутации: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D и G13D. Пептидите се синцири од аминокиселини, градебни блокови на протеините; тука секој „долг“ пептид бил KRAS-фрагмент од 21 аминокиселина што содржел едно мутирано место. **Мешана** значи дека шесте однапред направени фрагменти биле комбинирани во една „off-the-shelf“ вакцинална стратегија наместо за секој учесник да се изработува посебна секвенца.

Учесниците примиле четири рунди вакцинација во неделите 1, 3, 5 и 13. Секоја рунда ја комбинирала мешавината на пептиди со имунолошки стимулирачкиот адјуванс poly-ICLC и ја доставувала преку неколку поткожни места на инјектирање. **Адјуванс** е помошна состојка што го засилува или насочува имунолошкиот одговор кон целта на вакцината; самиот poly-ICLC не бил KRAS-цел. Намерата за имунолошкиот систем не била „препознај го уникатниот тумор на една личност“, туку „препознај збир од заеднички мутирани KRAS-секвенци што се повторуваат низ преканцерозните промени на панкреасот“.

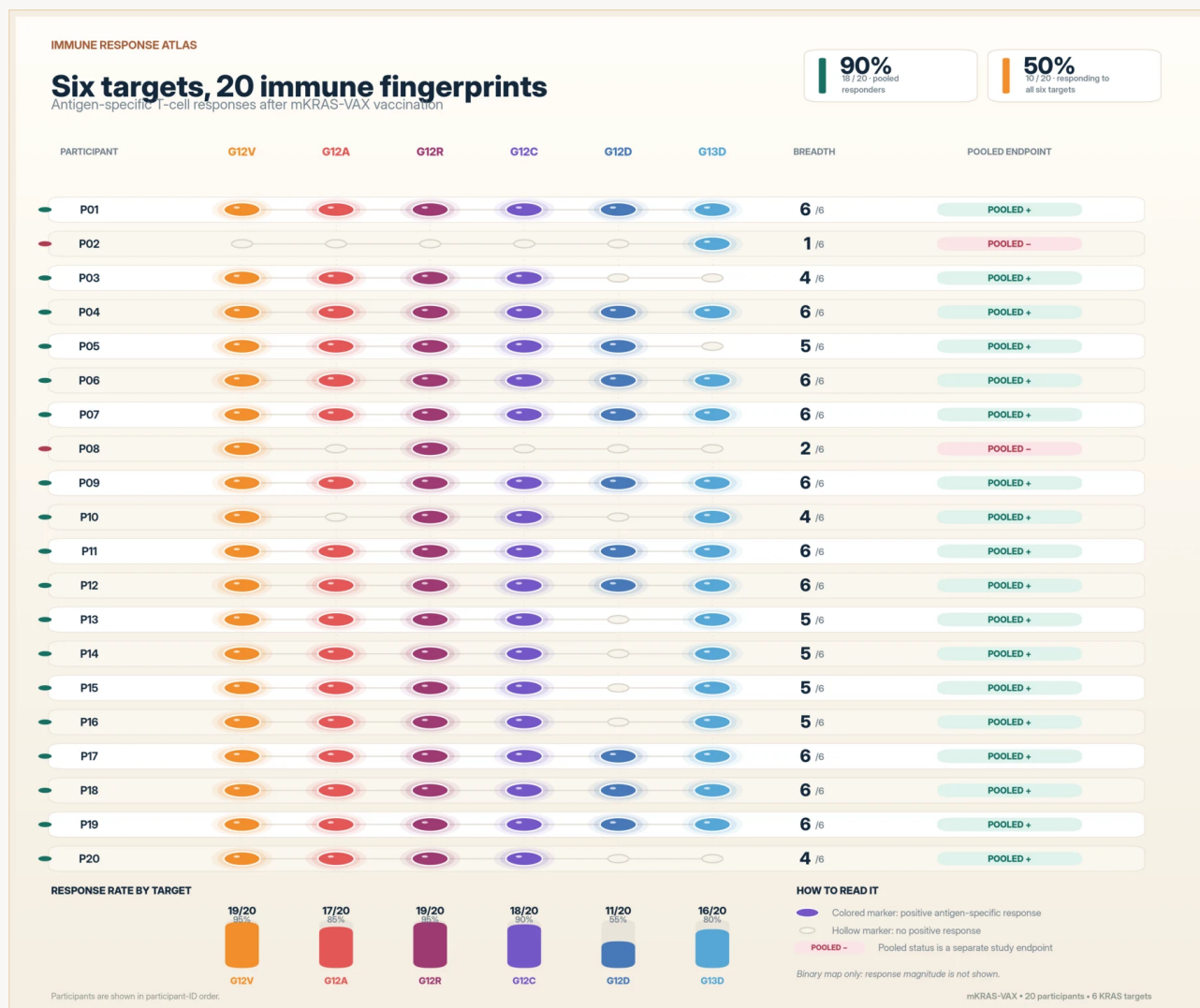
Планираната формулација ја користела истата шестмутациска, неперсонализирана мешавина во секоја рунда; не била редизајнирана за секое лице или посета. Имало една производствена ограда: G12A-пептидот бил изоставен од некои дози, а трудот не пријавува значајна разлика во G12A-одговорот меѓу учесниците што го примиле во најмалку три од четири рунди и оние кај кои бил изоставен.

Копримарните крајни точки на испитувањето биле безбедноста и промената на активноста на Т-клетки специфични за мутиран KRAS во крвта во рок од 17 недели. Не било статистички димензионирано ниту дизајнирано да тестира дали вакцинацијата го намалува бројот на дијагнози или смртни случаи од рак.

Што покажаа безбедносните и имунолошките резултати

Кај овие 20 учесници не бил пријавен несакан настан поврзан со вакцината над степен 2. Реакции на местото на инјектирање се појавиле кај 85%, замор кај 70%, трескавица кај 40% и симптоми слични на грип кај 40%; трудот ги опишува како самоограничувачки. Тоа е поволен ран сигнал за безбедност, не целосен профил на безбедност. Студија со 20 лица не може сигурно да открие ретки или одложени штети.

За да прашаат дали вакцината ги обучила крвните Т-клетки да препознаваат мутиран KRAS, истражувачите изложиле крвни клетки собрани пред и по вакцинацијата на шесте пептиди и користеле IFN-gamma ELISpot тест за да ги избројат клетките што реагираат. Осумнаесет од 20 учесници го исполниле однапред дефинираниот критериум во трудот за имунолошки одговор, повеќе од 2,5-кратно зголемување на здружениот одговор кон шесте KRAS-антигени. Медијаното здружено зголемување било 18,2-кратно, со широк опсег од 1,8 до 167,1. Десет учесници развиле статистички значаен одговор кон сите шест антигени, а дури и двајцата учесници под здружениот праг на одговор реагираше на избрани мутации.



Десет учесници имале значајни одговори на Т-клетки кон сите шест мутациски специфични антигени. Двајцата учесници под посебниот праг за здружен одговор сепак реагираше на една или две избрани мутации.

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

Одговорот не бил идентичен за сите мутации. G12A, G12V и G12R генерално давале поголеми сигнали од G12D и G13D. Студијата исто така нашла одговори низ различни HLA-типови, што ја поддржува — но не ја докажува — идејата дека заедничка

мешавина од пептиди може да работи без вакцина да се изработува поединечно за секое лице.

„Трајноста“ се темели на помали подгрупи

Резултатот за перзистенција во трудот е реален, но именителот се стеснува како што следењето станува подолго.

Шеснаесет учесници се вратиле за опционално годишно земање крв, а само пет стигнале до двегодишна посета до пресечниот датум на податоците. Во директно *ex vivo* тестирање, 3 од тие 16 задржале значаен здружен одговор, а 8 задржале значаен одговор кон барем еден KRAS-антиген. Кога истражувачите ги прошириле крвните клетки со KRAS-пептиди во лабораторија, пронашле одговори кај сите пет лица тестирани при долгорочното следење. Таа постапка може да открие ретки мемориски клетки, но не е исто што и директно мерење на голем циркулирачки одговор.

Секвенционирањето на Т-клеточните рецептори навлегло подлабоко во уште помали подгрупи. За G12D и G12V, тимот дефинираше **претпоставени** клонотипови предизвикани од вакцината користејќи строги критериуми за збогатување и ги следел кај по три учесници за секој антиген. Тука „претпоставени“ значи изведени од нивниот временски појав и селективно ширење по стимулација со мутиран KRAS, а не докажани со директен тест дека секој рецептор се врзува за KRAS. Медијана од 18,6% од клонотиповите од фазата на примарна имунизација останале реактивни една или две години подоцна. Тоа ја поддржува перзистенцијата на дел од имунолошката меморија поврзана со вакцината; не покажува дека тие клетки стигнале до преканцерозно ткиво во панкреасот или спречиле лезија да стане рак.

Споредбата на цистите е истражувачка, не резултат за ефикасност

По медијана од 16,5 месеци, ниту еден од 20-те вакцинирани учесници не развил PDAC или високоризична лезија што бара операција. Тоа е охрабрувачко набљудување и недоволно за да се толкува како превенција. Испитувањето немало рандомизирана контролна група, кохортата била мала, а ракот на панкреас може да се развива со години.

Истражувачите направиле и *post hoc* анализа на снимките кај 16 вакцинирани учесници со последователно снимање. Три мали цисти изгледало дека исчезнале, а три се намалиле за најмалку 2 милиметри. Добиената стапка на намалување-или-исчезнување од 37,5% била повисока од 6,8% во одделно составена невакцинирана надзорна кохорта, со пријавена Fisher-ова *exact p*-вредност од 0,01. Fisher-овиот *exact*

тест споредува пропорции во мала табела со броеви; под неговиот модел без разлика, поделба барем толку нерамномерна би се појавила по случајност околу 1% од времето. Тоа не ја поправа *post hoc*, нерандомизираната споредба и не ја претвора асоцијацијата во причинска врска. За едноставно објаснување што *p*-вредност може и не може да каже, видете го водичот за читање клинички резултат.

Оваа споредба создава хипотеза; не утврдува ефикасност на вакцината. Распределбата не била рандомизирана, анализата била *post hoc*, за четири вакцинирани учесници немало последователни снимки, а цистите што исчезнале биле околу 4 милиметри — доволно мали за варијабилноста на мерењето и снимањето да биде важна. Авторите експлицитно велат дека не можат да исклучат технички ефекти на снимањето и дека примерокот и следењето се премногу ограничени за да се поврзат имунолошките одговори со стабилноста на цистите или инциденцата на PDAC. PanIN-лезииите, најчестите прекурсори, обично се невидливи на рутинско снимање и не биле директно мерени.

Што значат фаза I и имуногеност тука

Фаза I значи дека студијата е ран тест кај луѓе фокусиран првенствено на подносливост, изводливост и биолошка активност. Тоа не е фазата на испитување што утврдува превенција.

Имуногеност значи дека вакцината предизвикала мерлив имунолошки одговор кон своите цели. Одговор на Т-клетки е неопходен чекор за оваа стратегија, но е сурогатен лабораториски резултат, не доказ дека ризикот од рак паднал.

Interception значи обид да се запре рак во високоризична или преканцерозна состојба. Тука тоа е цел на истражувачката програма, не исход докажан со ова испитување.

Што ова не докажува

- **Не** покажува дека mKRAS-VAX спречува рак на панкреас. Не била утврдена крајна точка за ефикасност, немало рандомизирана контролна група, а 16,5 месеци е кратко во споредба со природната историја на PDAC.
- **Не** покажува дека „ниту еден учесник не развил PDAC“ било предизвикано од вакцинацијата. Со 20 високоризични учесници, бројот на ракови што би се очекувале во овој краток интервал е неизвесен и може да биде мал дури и без третман.
- **Не** покажува дека вакцината ги намалила или отстранила преканцерозните цисти. Споредбата на цистите била *post hoc* и нерандомизирана, направена со одделно составена надзорна кохорта наместо усогласена контрола, немала последователни снимки за четири вакцинирани учесници и зависела од цисти доволно мали (околу 4 милиметри) за варијабилноста на мерењето и снимањето да биде важна.
- **Не** ја прави ова одобрена вакцина. mKRAS-VAX останува експериментална и била

тестирана во еден центар кај тесно избрана кохорта.

- **Не** утврдува корист за луѓе со просечен ризик, за пациенти со активен PDAC или за сите наследни ризични групи.
- **Не** покажува дека Т-клетките од крвта влегле во панкреасот, препознале преканцерозни клетки во ткивото или предизвикале промени на цистите. Посебна window-of-opportunity кохорта е наменета да ги постави прашањата на ниво на ткиво.
- **Не** ја решава долгорочната безбедност или трајност. Ретки штети бараат поголеми кохорти, а најсилните едно- до двегодишни имунолошки анализи користеле мали подгрупи и лабораториско проширување.

Колку се убедливи доказите?

Доказите се разумно силни за тесните заклучоци од фаза I: трудот пријавува краткорочни безбедносни податоци за кохортата од 20 учесници, 18 го исполниле однапред дефинираниот критериум за имунолошки одговор во крвта, а неколку типови тестови го поддржале присуството и перзистенцијата на Т-клетки реактивни на мутиран KRAS.

Доказите се слаби за клиничка корист бидејќи дизајнот не бил направен за да ја процени. Критериумите за успех на испитувањето биле безбедноста и промена во крвен имунолошки маркер. Безбедносната крајна точка ја адресира краткорочната подносливост, додека имуногеноста е сурогат за клиничка корист; ниту едната не утврдува дека рак бил спречен. Отсуството на PDAC, споредбата на цистите и јазикот на „interception“ треба да се третираат како причини да се спроведат контролирани, подолги студии — не како нивна замена. Студијата била иницирана од истражувачи во еден центар, а некои имунолошки експерименти користеле само три до пет учесници.

Релевантните конфликти треба да останат видливи. Неколку автори пријавуваат поднесени патенти поврзани со KRAS-пептиди или Т-клеточни рецептори, а авторите пријавуваат консултантски, истражувачки или други врски со биотехнолошки и фармацевтски компании, вклучувајќи Adventris. Овие објави не ги поништуваат мерењата, но ја зголемуваат важноста на независна репликација и контролирани испитувања на ефикасност.

Зошто е важно

Ракот на панкреас често се открива предоцна за куративен третман. KRAS-мутациите се појавуваат рано и се повторуваат во многу преканцерозни лезии, што создава привлечна цел за „off-the-shelf“ имунолошка стратегија пред да постои инвазивен рак. Ова испитување ја поминува една рана пречка: во мала високоризична кохорта, мешавината од пептиди не предизвикала тешка токсичност поврзана со вакцината и обично го создавала посакуваниот сигнал на Т-клетки.

Следната пречка е многу повисока. Истражувачите мора да покажат дека одговорот стигнува до релевантно панкреасно ткиво, безбедно опстојува и ги менува клинички значајните исходи во поголеми и соодветно контролирани популации. Дотогаш, ова е ветувачки резултат од имуноинженерството, не резултат за превенција.

Кратко резиме

Едноцентрично фаза I испитување дало шестмутациска KRAS-пептидна вакцина на 20 лица со фамилијарен или germline-ризик за рак на панкреас и цистични абнормалности на панкреасот. Несаканите настани поврзани со вакцината биле степен 1 или 2, а 18 учесници го исполниле однапред дефинираниот критериум за Т-клеточен одговор специфичен за мутиран KRAS. Помали последователни анализи нашле перзистентни одговори или претпоставени клонотипови предизвикани од вакцината кај некои учесници до две години. Ниту еден учесник не развил PDAC за медијана од 16,5 месеци, но испитувањето било едногрупно, нерандомизирано и не било дизајнирано да тестира превенција. Вакцината е експериментална; студијата поддржува поголеми испитувања на ефикасност, а не тврдење дека ракот на панкреас е спречен.

Проверка без претерување

Што покажува трудот: Кај 20 избрани високоризични учесници, mKRAS-VAX немала пријавен несакан настан поврзан со вакцината над степен 2 и предизвикала однапред дефиниран крвен Т-клеточен одговор кај 18 од 20. Некои имунолошки одговори и претпоставени клонотипови предизвикани од вакцината останале детектибилни на подоцнежни посети.

Што е ветувачко, но недокажано: Дека овие Т-клетки би можеле да обезбедат корисен имунолошки надзор против преканцерозни лезии на панкреасот и на крај да ја намалат инциденцата на PDAC.

Што не покажува: Превенција на рак на панкреас; клиничка ефикасност; одобрување; корист во општата популација; уништување преканцерозни клетки на ниво на ткиво; или долгорочна безбедност во голема популација.

Главни ограничувања: Дваесет учесници; еден центар; отворено, нерандомизирано, едногрупно испитување; кратко медијанено следење; без крајна точка за ефикасност; post hoc анализа на цисти со нерандомизиран компаратор; опционални долгорочни посети и мали подгрупи за имунолошки анализи; мерења главно ограничени на периферна крв.

Колкава доверба треба да има општ читател? Умерена доверба дека вакцината била

поднослива и имуногена во оваа мала кохорта. Многу ниска доверба дека спречува рак на панкреас, бидејќи оваа студија не го тестираше тоа прашање на начин што може да даде одговор.

Извори

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>