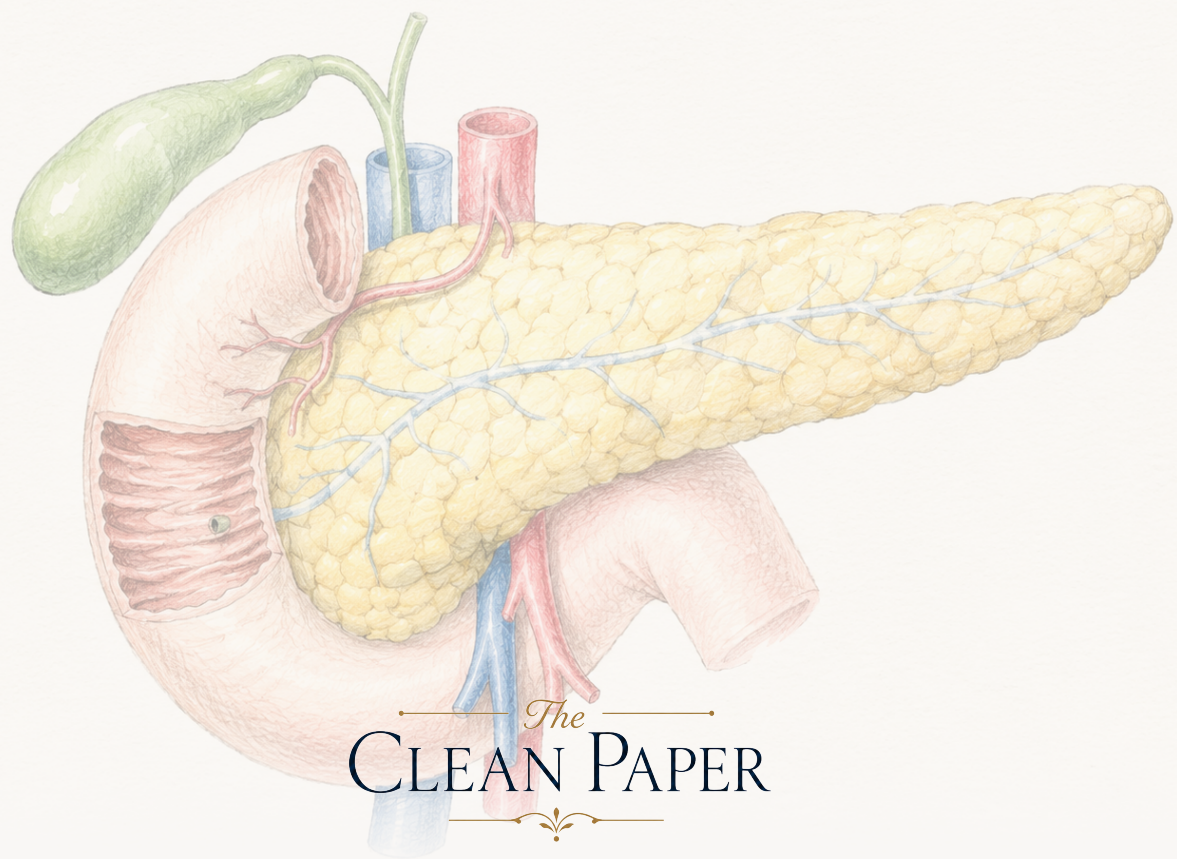




WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

## Vaksin KRAS mencetuskan tindak balas sel T pada 18 daripada 20 peserta mengandungi titer tinggi — bukan bukti bahawa ia mencegah kanser pankreas

*Percubaan fasa I di satu pusat menguji vaksin peptida KRAS enam mutasi pada 20 orang yang mempunyai risiko kanser pankreas diwarisi atau dalam keluarga serta kelainan sista pankreas. Kejadian buruk berkaitan vaksin semuanya gred 1 atau 2, 18 peserta memenuhi kriteria tindak balas sel T dalam darah yang ditetapkan terlebih dahulu, dan analisis subset kecil mendapati sebahagian tindak balas imun kekal sehingga dua tahun. Tiada peserta menghidap kanser pankreas sepanjang median susulan 16.5 bulan, tetapi kajian ini berlabel terbuka, tidak rawak, satu kumpulan rawatan dan tidak direka untuk menguji pencegahan. Vaksin ini masih eksperimen; hasilnya menyokong percubaan keberkesanan yang lebih besar, bukan dakwaan bahawa kanser 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 tindak balas imun. Adakah ia mencegah kanser masih merupakan persoalan terbuka

Vaksin eksperimen yang menyasarkan enam bentuk mutan yang lazim **KRAS**, gen yang berubah pada sebahagian besar kanser pankreas, mencetuskan respons sel T yang dapat diukur pada 18 daripada 20 peserta dengan risiko penyakit yang diwarisi atau dalam keluarga. Kejadian buruk berkaitan vaksin yang dilaporkan dalam kajian fasa I ini berada pada gred 1 atau 2 pada skala CTCAE Institut Kanser Kebangsaan AS: gred 1 umumnya bermakna ringan dan gred 2 sedang; skala berterusan ke gred 3 berat, gred 4 mengancam jiwa, dan gred 5 kematian berkaitan kejadian buruk. Sebahagian klonotip sel T yang dicetuskan oleh vaksin masih dapat ditemui satu atau dua tahun kemudian. Klonotip ialah garis keturunan sel T yang dikenal pasti melalui urutan reseptor sel T yang sama, maka menjejak klonotip membolehkan penyelidik bertanya adakah garis keturunan yang bertindak balas terhadap vaksin kekal dari semasa ke semasa.

Itu hasil awal yang bermakna, tetapi jauh lebih sempit daripada dakwaan bahawa “vaksin ini mencegah kanser pankreas.” Ujian ini kecil, satu kumpulan rawatan, berlabel terbuka, dan direka untuk menilai **keselamatan serta imunogenisiti**, bukan kejadian kanser. Tiada peserta yang menghidap pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) selama median susulan 16,5 bulan, tetapi dengan 20 peserta terpilih, tanpa kumpulan kawalan rawak, dan susulan terhad, pemerhatian itu tidak dapat menetapkan pencegahan.

Jadi tafsiran yang tepat mempunyai dua bahagian: vaksin ini kelihatan cukup praktikal dan cukup imunogenik untuk diteruskan ke ujian yang lebih besar, tetapi manfaat klinikalnya masih belum diketahui.

## Siapa yang menyertai percubaan

Percubaan fasa I Johns Hopkins, yang didaftarkan sebagai **NCT05013216 Cohort A**, merekrut 20 orang antara April 2022 dan Februari 2026. Peserta bukan daripada populasi saringan umum. Mereka memenuhi sekurang-kurangnya satu kriteria risiko tinggi yang telah ditentukan berdasarkan sejarah keluarga atau varian **germline** yang meningkatkan kecenderungan terhadap kanser — perubahan DNA yang diwarisi dan terdapat di keseluruhan badan, bukan mutasi yang hanya diperoleh di tumor — dan kesemuanya mempunyai keabnormalan pankreas pada pengimejan yang dikelaskan sebagai intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN).

Median usia kohort ialah 66,5 tahun. Tujuh belas daripada 20 peserta mempunyai saudara darjah pertama dengan PDAC, 12 membawa varian germline, dan sista pankreas terbesar mempunyai median diameter 0,7 sentimeter. Sembilan peserta mempunyai sista di lebih daripada satu bahagian pankreas.

Pemilihan ini penting. Kajian bertanya adakah vaksinasi dapat diterima dan mampu melatih sel T dalam kumpulan yang dipantau dan berisiko sangat tinggi. Kajian tidak memberitahu kita bagaimana vaksin berfungsi pada orang berisiko purata, pesakit yang telah mempunyai kanser pankreas, atau

populasi yang lebih luas dan pelbagai: 19 daripada 20 peserta adalah orang kulit putih.

## Apa itu mKRAS-VAX

KRAS ialah protein pensinyalan. Mutasi yang mengekalkannya aktif ialah antara perubahan pemacu awal pada lebih daripada 90% PDAC dan juga umum pada lesi prekursor pankreas. **mKRAS-VAX** ialah vaksin gabungan peptida panjang sintetik yang merangkumi enam mutasi berulang: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D, dan G13D. Peptida ialah rantai asid amino, bahan pembangun protein; di sini setiap peptida “panjang” adalah fragmen KRAS 21 asid amino yang mengandungi satu lokasi mutan. **Gabungan** bermakna enam fragmen yang telah disediakan lebih awal dicampurkan menjadi satu vaksin sedia digunakan, bukan membuat urutan khusus untuk setiap peserta.

Peserta menerima empat putaran vaksinasi pada minggu 1, 3, 5, dan 13. Setiap putaran mengabungkan campuran peptida dengan adjuvan perangsang imun poly-ICLC dan memberikannya melalui beberapa tapak suntikan subkutaneus. **Adjuvan** ialah bahan tambahan yang menguatkan atau mengarahkan tindak balas imun terhadap sasaran vaksin; poly-ICLC sendiri bukan sasaran KRAS. Pelajaran yang ingin diberikan kepada sistem imun bukan “kenali tumor unik milik orang ini,” melainkan “kenali satu set urutan KRAS mutan yang sama dan berulang pada prakanser pankreas.”

Formulasi yang dirancang menggunakan campuran enam mutasi yang sama dan tidak diperibadikan pada setiap putaran; formulasi tidak direka semula untuk setiap orang atau kunjungan. Ada satu catatan pembuatan: peptida G12A tidak disertakan dalam beberapa dos, dan kajian melaporkan tiada perbezaan signifikan dalam respons G12A antara peserta yang menerimanya sekurang-kurangnya tiga daripada empat putaran dan mereka yang tidak mendapatkannya pada beberapa dos.

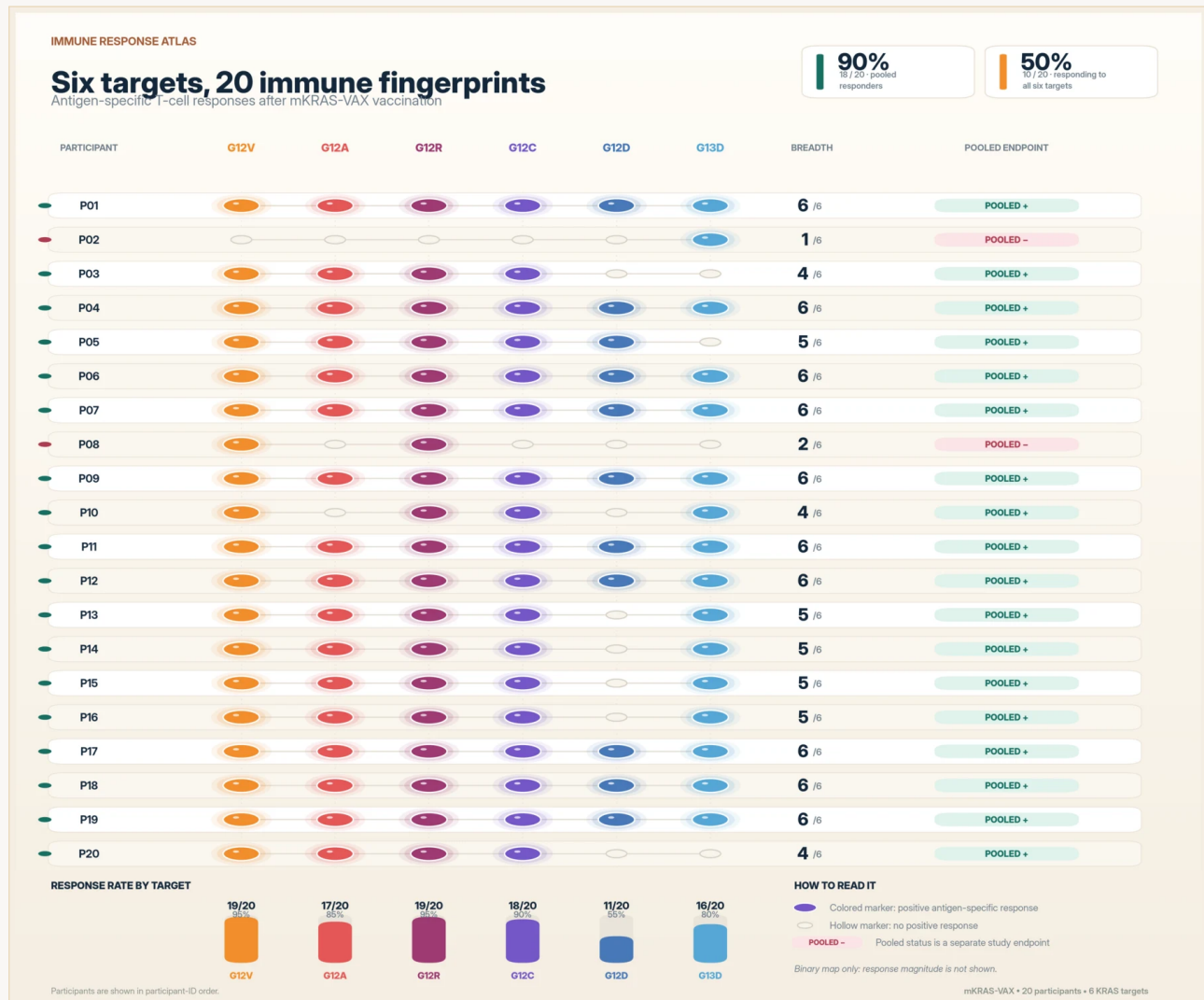
Titik akhir primer bersama ujian ialah keselamatan dan perubahan aktiviti sel T khusus KRAS mutan dalam darah dalam 17 minggu. Ujian ini tidak mempunyai daya statistik atau reka bentuk untuk menguji adakah vaksinasi mengurangkan diagnosis atau kematian akibat kanser.

## Apa yang ditunjukkan hasil keselamatan dan imun

Tiada kejadian berkaitan vaksin di atas gred 2 yang dilaporkan pada 20 peserta ini. Reaksi lokasi suntikan berlaku pada 85%, keletihan pada 70%, menggigil pada 40%, dan gejala seperti selesema pada 40%; kajian menggambarkan kejadian ini sebagai pulih sendiri. Ini ialah isyarat keselamatan awal yang menggalakkan, bukan profil keselamatan lengkap. Kajian terhadap 20 orang tidak cukup besar untuk mengesan dengan boleh dipercayai kesan buruk yang jarang berlaku atau tertunda.

Untuk menguji sama ada vaksin telah melatih sel T darah mengenali KRAS mutan, para penyelidik mendedahkan sel darah yang dikumpulkan sebelum dan selepas vaksinasi kepada enam peptida dan menggunakan ujian IFN-gamma ELISpot untuk mengira sel yang bertindak balas. Lapan belas daripada 20 peserta memenuhi kriteria tindak balas imun yang telah ditetapkan lebih awal dalam kajian: peningkatan lebih daripada 2.5 kali pada respons gabungan terhadap enam antigen KRAS.

Median peningkatan gabungan ialah 18,2 kali, dengan julat yang luas 1,8 hingga 167,1. Sepuluh peserta menghasilkan tindak balas yang signifikan secara statistik terhadap keseluruhan enam antigen, malah dua peserta yang berada di bawah ambang tindak balas gabungan masih bertindak balas terhadap mutasi tertentu.



Sepuluh peserta mempunyai respons sel T signifikan terhadap keseluruhan enam antigen khusus mutasi. Dua peserta yang berada di bawah ambang respons gabungan yang berasingan masih bertindak balas 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 sama di semua mutasi. G12A, G12V, dan G12R umumnya menghasilkan isyarat lebih besar daripada G12D dan G13D. Kajian juga mendapati respons pada pelbagai jenis HLA, menyokong — tetapi tidak membuktikan — idea bahawa satu campuran peptida bersama dapat berfungsi tanpa membuat vaksin khusus untuk setiap orang.

## “Berkekalan” bergantung pada subset yang lebih kecil

Hasil tentang ketahanan tindak balas itu memang ada, tetapi bilangan peserta yang boleh dinilai semakin kecil apabila tempoh susulan bertambah panjang.

Enam belas peserta kembali untuk pengambilan darah tahunan pilihan, dan hanya lima yang telah mencapai kunjungan dua tahun pada cutoff data. Dalam ujian *ex vivo* langsung, 3 daripada 16 tetap mengekalkan respons gabungan yang signifikan dan 8 mengekalkan respons signifikan terhadap sekurang-kurangnya satu antigen KRAS. Ketika penyelidik memperbanyak sel darah dengan peptida KRAS di makmal, mereka memulihkan respons pada kelima orang yang diuji pada susulan jangka panjang. Prosedur itu dapat mendedahkan sel ingatan berfrekuensi rendah, tetapi tidak sama dengan mengukur respons peredaran besar secara langsung.

Penjujukan reseptor sel T memberikan gambaran yang lebih terperinci dalam subset peserta yang lebih kecil lagi. Untuk G12D dan G12V, pasukan mentakrifkan klonotip **putatif** yang dicetuskan oleh vaksin menggunakan kriteria pengayaan yang ketat dan mengikutinya pada tiga peserta per antigen. Di sini, putatif bermakna disimpulkan daripada masa kemunculan dan pengembangan terpilih selepas rangsangan KRAS mutan, bukan dibuktikan melalui ujian langsung bahawa setiap reseptor mengikat KRAS. Median 18.6% klonotip fasa priming tetap reaktif pada satu atau dua tahun. Ini menyokong kekekalan sebahagian memori imun berkaitan vaksin; tidak menunjukkan bahawa sel tersebut mencapai tisu prekursor pankreas atau menghentikan lesi menjadi kanser.

## Perbandingan sista bersifat eksploratif, bukan hasil keberkesanan

Selepas median susulan 16,5 bulan, tiada seorang pun daripada 20 peserta yang divaksin menghidap PDAC atau lesi berisiko tinggi yang memerlukan pembedahan. Ini menggembirakan untuk diperhatikan tetapi tidak cukup untuk ditafsirkan sebagai pencegahan. Ujian tidak mempunyai kumpulan kawalan rawak, kohortnya kecil, dan kanser pankreas dapat berkembang selama bertahun-tahun.

Penyelidik juga melakukan analisis pengimejan *post hoc* pada 16 peserta vaksin dengan imbasan susulan. Tiga sista kecil kelihatan menghilang dan tiga berkurang sekurang-kurangnya 2 milimeter. Kadar sista yang mengecil atau hilang ialah 37,5%, lebih tinggi daripada 6,8% dalam kohort pemantauan tanpa vaksin yang dibentuk secara berasingan, dengan nilai *p* Fisher exact yang dilaporkan 0,01. Ujian Fisher exact membandingkan perkadaran dalam jadual kiraan kecil; jika benar-benar tiada perbezaan antara kumpulan, keputusan sekurang-kurangnya setidak seimbang ini dijangka berlaku kira-kira 1% daripada masa hanya secara kebetulan. Namun perkara itu tidak mengubah hakikat bahawa analisis tersebut dibuat selepas data dilihat dan perbandingannya tidak rawak; perkaitan itu juga tidak menjadi bukti sebab-akibat. Untuk penjelasan ringkas tentang apa yang dapat dan tidak dapat dikatakan nilai *p*, lihat panduan membaca hasil klinikal.

Perbandingan ini menghasilkan hipotesis; tidak menetapkan keberkesanan vaksin. Peruntukan tidak dibuat secara rawak, analisis dilakukan *post hoc*, pengimejan tidak tersedia untuk empat

peserta vaksin, dan sista yang menghilang berukuran sekitar 4 milimeter — cukup kecil sehingga variasi pengukuran dan pengimejan penting. Para penulis secara jelas menyatakan mereka tidak dapat menyingkirkan kesan teknikal pengimejan dan bahawa sampel serta susulan terlalu terhad untuk menghubungkan tindak balas imun dengan kestabilan sista atau kejadian PDAC. Lesi PanIN, prekursor yang paling lazim, biasanya tidak kelihatan pada pengimejan rutin dan tidak diukur langsung.

#### Apa makna fasa I dan imunogenisiti di sini

**Fasa I** bermakna kajian adalah ujian manusia awal yang terutamanya berfokus pada kebolehterimaan, kelayakan, dan aktiviti biologi. Ini bukan tahap ujian yang menetapkan pencegahan.

**Imunogenisiti** bermakna vaksin mencetuskan tindak balas imun yang boleh diukur terhadap sasarannya. Tindak balas sel T ialah langkah yang diperlukan untuk strategi ini, tetapi masih merupakan hasil makmal pengganti, bukan bukti bahawa risiko kanser menurun.

**Intersepsi** bermakna cuba menghentikan perkembangan kanser pada tahap berisiko tinggi atau prakanser. Di sini, itu ialah matlamat program kajian, bukan hasil yang telah ditunjukkan oleh ujian ini.

## Apa yang tidak dibuktikan kajian ini

- Kajian ini **tidak** menunjukkan bahawa mKRAS-VAX mencegah kanser pankreas. Tiada titik akhir keberkesanan yang ditetapkan, tiada kumpulan kawalan rawak, dan 16,5 bulan singkat berbanding dengan sejarah semula jadi PDAC.
- Kajian ini **tidak** menunjukkan bahawa “tiada peserta menghidap PDAC” disebabkan vaksinasi. Dengan 20 peserta berisiko tinggi, jumlah kes kanser yang dijangka dalam tempoh singkat ini tidak pasti dan mungkin kecil malah tanpa terapi.
- Kajian ini **tidak** menunjukkan bahawa vaksin menyusutkan atau menyingkirkan sista prakanser. Perbandingan sista dilakukan post hoc dan tidak rawak, berbanding dengan kohort pengawasan berasingan bukannya kawalan yang dipadankan, tidak mempunyai pengimejan susulan untuk empat peserta vaksin, dan bergantung pada sista cukup kecil (sekitar 4 milimeter) sehingga variasi pengukuran dan pengimejan penting.
- Kajian ini **tidak** menjadikan vaksin ini vaksin yang diluluskan. mKRAS-VAX tetap eksperimen dan diuji di satu pusat pada kohort yang dipilih secara sempit.
- Kajian ini **tidak** menetapkan manfaat bagi orang berisiko purata, pesakit dengan PDAC aktif, atau semua kumpulan risiko keturunan.
- Kajian ini **tidak** menunjukkan bahawa sel T darah memasuki pankreas, mengenali sel prekursor di tisu, atau menyebabkan perubahan sista. Kohort window-of-opportunity berasingan dimaksudkan untuk bertanya persoalan tahap tisu.
- Kajian ini **tidak** menetapkan keselamatan atau daya tahan jangka panjang. Bahaya jarang memerlukan kohort lebih besar, dan analisis imun satu hingga dua tahun terkuat menggunakan subset kecil dan pengembangan makmal.

## Sejauh mana kukuhnya bukti?

Bukti cukup kukuh untuk kesimpulan fasa I yang sempit: kajian melaporkan data keselamatan jangka pendek untuk kohort 20 peserta, 18 memenuhi kriteria tindak balas imun berasaskan darah yang ditentukan sebelum ini, dan beberapa jenis ujian menyokong kewujudan serta kekekalan sel T reaktif terhadap KRAS mutan.

Bukti bagi manfaat klinikal masih lemah kerana reka bentuknya tidak dibina untuk menganggangkannya. Kriteria kejayaan percubaan ialah keselamatan dan perubahan penanda imun dalam darah. Titik akhir keselamatan membincangkan kebolehterimaan jangka pendek, sementara imunogenisiti ialah penanda pengganti bagi manfaat klinikal; tidak satu pun menetapkan bahawa kanser telah dicegah. Ketiadaan PDAC, perbandingan sista, dan bahasa “pemintasan” perlu diperlakukan sebagai alasan menjalankan kajian terkawal yang lebih lama — bukan sebagai penggantinya. Kajian juga dimulakan oleh penyelidik di satu pusat, dan beberapa eksperimen imunologi hanya menggunakan tiga hingga lima peserta.

Konflik kepentingan yang berkaitan juga perlu dinyatakan dengan jelas. Beberapa penulis melaporkan permohonan paten berkaitan peptida KRAS atau reseptor sel T, serta hubungan konsultasi, kajian, atau lain dengan syarikat bioteknologi dan farmasi, termasuk Adventris. Pengungkapan ini tidak membatalkan pengukuran, tetapi meningkatkan pentingnya replikasi bebas dan ujian keberkesanan terkawal.

## Mengapa ini penting

Kanser pankreas sering ditemui terlalu lewat untuk terapi kuratif. Mutasi KRAS muncul awal dan berulang di banyak lesi prekursor, menjadikannya sasaran menarik untuk strategi imun yang “sedia digunakan” sebelum kanser invasif muncul. Ujian ini melepasi satu rintangan awal: dalam kohort kecil berisiko tinggi, campuran peptida tidak menghasilkan ketoksikan berkaitan vaksin yang berat dan biasanya menghasilkan isyarat sel T yang dimaksud.

Rintangan seterusnya jauh lebih tinggi. Penyelidik perlu menunjukkan bahawa respons mencapai tisu pankreas yang relevan, bertahan dengan selamat, dan mengubah hasil klinikal yang bermakna dalam populasi lebih besar dan dengan kawalan yang tepat. Sehingga itu, ini adalah hasil kejuruteraan imun yang menjanjikan, bukan hasil pencegahan.

## Ringkasan utama

Percubaan fasa I di satu pusat memberikan vaksin peptida KRAS enam-mutasi kepada 20 orang dengan risiko kanser pankreas dalam keluarga atau germline dan keabnormalan sista pankreas. Kejadian buruk berkaitan vaksin berada pada gred 1 atau 2, dan 18 peserta memenuhi kriteria respons sel T khusus KRAS mutan yang ditentukan sebelum ini. Analisis susulan yang lebih kecil mendapati

tindak balas yang berterusan atau klonotip putatif yang dicetuskan oleh vaksin pada sebahagian peserta hingga dua tahun. Tiada peserta menghidap PDAC selama median 16,5 bulan, tetapi ujian ini satu kumpulan rawatan, tidak rawak, dan tidak dirancang untuk menguji pencegahan. Vaksin masih eksperimen; kajian menyokong ujian keberkesanan yang lebih besar, bukan dakwaan bahawa kanser pankreas telah dicegah.

## Semakan tanpa sensasi

**Apa yang ditunjukkan makalah:** Pada 20 peserta berisiko tinggi terpilih, mKRAS-VAX tidak mempunyai kejadian berkaitan vaksin di atas gred 2 dan menghasilkan respons sel T darah yang ditentukan sebelum ini pada 18 daripada 20. Sebahagian tindak balas imun dan klonotip putatif yang dicetuskan oleh vaksin tetap dapat dikesan pada kunjungan seterusnya.

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

**Apa yang tidak ditunjukkannya:** Pencegahan kanser pankreas; keberkesanan klinikal; persetujuan; manfaat di populasi umum; pembunuhan sel prakanser di tahap tisu; atau keselamatan jangka panjang dalam populasi besar.

**Had utama:** Dua puluh peserta; satu pusat; berlabel terbuka, tidak rawak, dan satu kumpulan rawatan; median susulan singkat; tanpa titik akhir keberkesanan; analisis sista post hoc dengan pembandingan tidak rawak; kunjungan jangka panjang pilihan dan subset analisis imun kecil; pengukuran sebahagian besar terhadap darah periferi.

**Sejauh mana pembaca umum patut yakin?** Sedang bahawa vaksin dapat diterima dan imunogenik dalam kohort kecil ini. Sangat rendah bahawa vaksin mencegah kanser pankreas, kerana kajian ini tidak menguji persoalan 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>