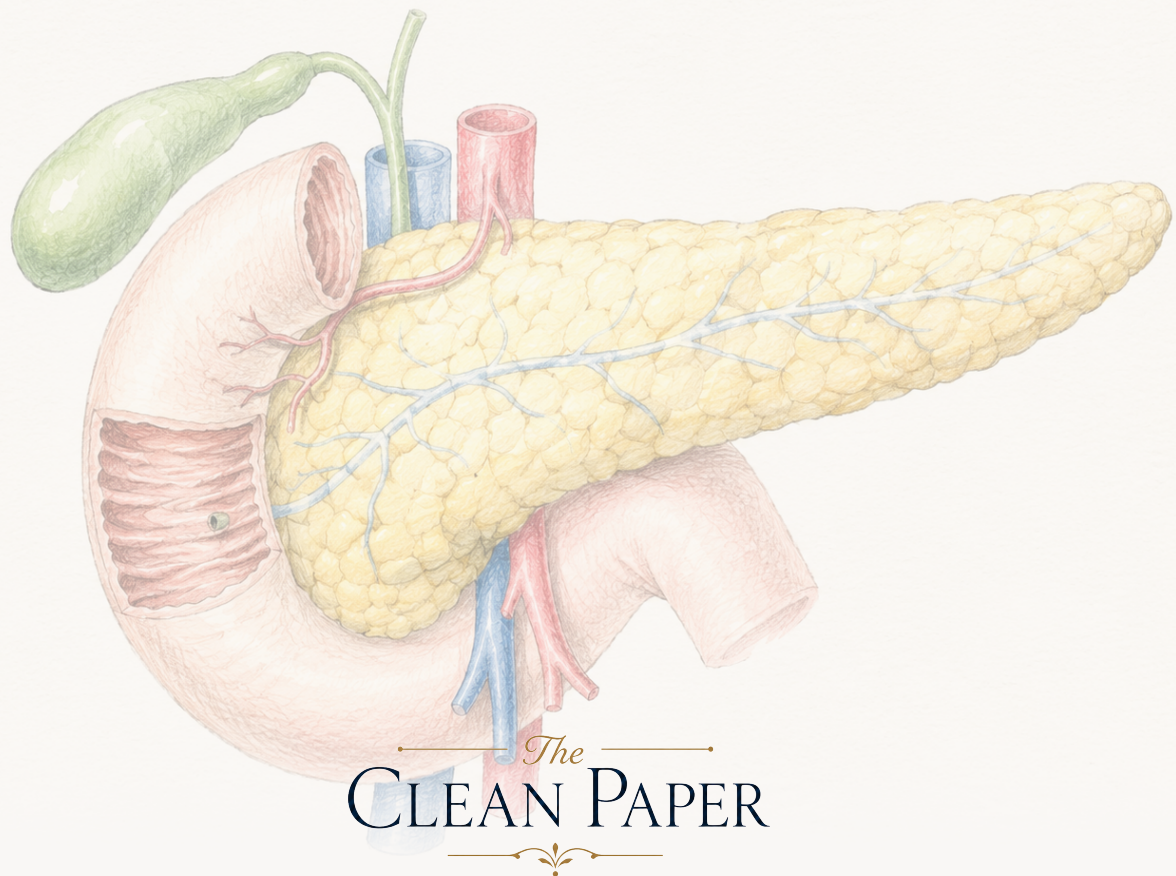




WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

En KRAS-vaksine utløste T-celleresponser hos 18 av 20 høyrisikodeltakere — ikke bevis på at den forebygger bukspyttkjertelkreft

En fase I-studie ved ett senter testet en KRAS-peptidvaksine mot seks mutasjoner hos 20 personer med arvelig eller familiær risiko for bukspyttkjertelkreft og cystiske forandringer i bukspyttkjertelen. Vaksinerelaterte uønskede hendelser var grad 1 eller 2, 18 deltakere oppfylte et forhåndsdefinert kriterium for T-cellerespons i blod, og analyser av små undergrupper fant noe immunologisk persistens i opptil to år. Ingen deltaker utviklet bukspyttkjertelkreft i løpet av en median oppfølging på 16,5 måneder, men studien var åpen, ikke-randomisert, enarmet og ikke utformet for å teste forebygging. Vaksinen er eksperimentell; resultatene begrunner større effektstudier, ikke påstander om at kreft ble forebygget.

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

Vaksinen ga en immunrespons. Om den forebygger kreft, er fortsatt et åpent spørsmål

En eksperimentell vaksine rettet mot seks vanlige muterte former av **KRAS**, genet som er endret i de fleste tilfeller av bukspyttkjertelkreft, utløste en målbar T-cellerespons hos 18 av 20 personer med arvelig eller familiær risiko for sykdommen. De vaksinerelaterte bivirkningene som ble rapportert i denne fase I-studien, var grad 1 eller 2 på National Cancer Institutes CTCAE-skala: Grad 1 betyr vanligvis mild, grad 2 moderat; skalaen fortsetter med grad 3 alvorlig, grad 4 livstruende og grad 5 dødsfall knyttet til en uønsket hendelse. Noen vaksineinduserte T-celleklonotyper kunne fortsatt finnes ett eller to år senere. En klonotype er en T-cellelinje identifisert ved en felles sekvens i T-cellereseptoren. Ved å følge klonotyper kan forskerne spørre om de samme vaksinereaktive linjene blir værende over tid.

Dette er meningsfulle tidlige resultater. De er også langt smalere enn «en vaksine forebygget bukspyttkjertelkreft». Studien var liten, enarmet og åpen og var utformet rundt **sikkerhet og immuno-genisitet**, ikke forekomst av kreft. Ingen deltaker utviklet pankreatisk duktalt adenokarsinom (PDAC) i løpet av en median oppfølgingstid på 16,5 måneder. Men med 20 utvalgte deltakere, ingen randomisert kontrollgruppe og begrenset oppfølging kan denne observasjonen ikke fastslå forebygging.

Den riktige lesningen har derfor to deler: Vaksinen virker gjennomførbar og immunogen nok til å rettferdiggjøre større studier, mens den kliniske nytten fortsatt er ukjent.

Hvem deltok i studien?

Fase I-studien ved Johns Hopkins, registrert som **NCT05013216 kohort A**, inkluderte 20 personer mellom april 2022 og februar 2026. Deltakerne var ikke en generell screeningbefolkning. De oppfylte minst ett forhåndsdefinert høyrisikokriterium basert på familiehistorie eller en **kimbanebetinget** kreftdisponerende variant — en arvet DNA-endring som finnes i hele kroppen, i motsetning til en mutasjon som bare er oppstått i en svulst — og alle hadde en radiologisk avvik i bukspyttkjertelen klassifisert som intraduktal papillær mucinøs neoplasi (IPMN).

Medianalderen i kohorten var 66,5 år. Sytten av 20 hadde en førstegradsslektning med PDAC, 12 bar en kimbanevariant, og den største cysten i bukspyttkjertelen hadde en median diameter på 0,7 centimeter. Ni deltakere hadde cyster i mer enn én del av bukspyttkjertelen.

Dette utvalget er viktig. Studien spør om vaksinasjon tåles og kan trene T-celler i en overvåket gruppe med uvanlig høy risiko. Den forteller ikke hvordan vaksinen ville virke hos personer med gjennomsnittlig risiko, hos pasienter som allerede har bukspyttkjertelkreft, eller i en bredere og mer mangfoldig befolkning: 19 av de 20 deltakerne var hvite.

Hva er mKRAS-VAX?

KRAS er et signalprotein. Mutasjoner som låser det i aktiv tilstand, er tidlige drivermutasjoner i mer enn 90 prosent av PDAC-tilfellene og er også vanlige i forstadier i bukspyttkjertelen. **mKRAS-VAX** er en sammenslått vaksine av syntetiske lange peptider som dekker seks tilbakevendende mutasjoner: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D og G13D. Peptider er kjeder av aminosyrer, byggesteinene i proteiner; her var hvert «langt» peptid et 21-aminosyrelangt KRAS-fragment som inneholdt ett mutert sted. **Sammenslått** betyr at de seks ferdiglagde fragmentene ble blandet i én standardisert vaksinestrategi i stedet for at en sekvens ble spesialbygd for hver deltaker.

Deltakerne fikk fire vaksinasjonsrunder i uke 1, 3, 5 og 13. Hver runde kombinerte peptidblandingen med den immunstimulerende adjuvansen poly-ICLC og ble gitt gjennom flere subkutane injeksjonssteder. En **adjuvans** er et hjelpestoff som forsterker eller styrer immunresponsen mot vaksinemålet; poly-ICLC var ikke selv et KRAS-mål. Budskapet til immunsystemet var ikke «gjenkjenn én persons unike svulst», men «gjenkjenn et sett av felles muterte KRAS-sekvenser som går igjen i forstadier til bukspyttkjertelkreft».

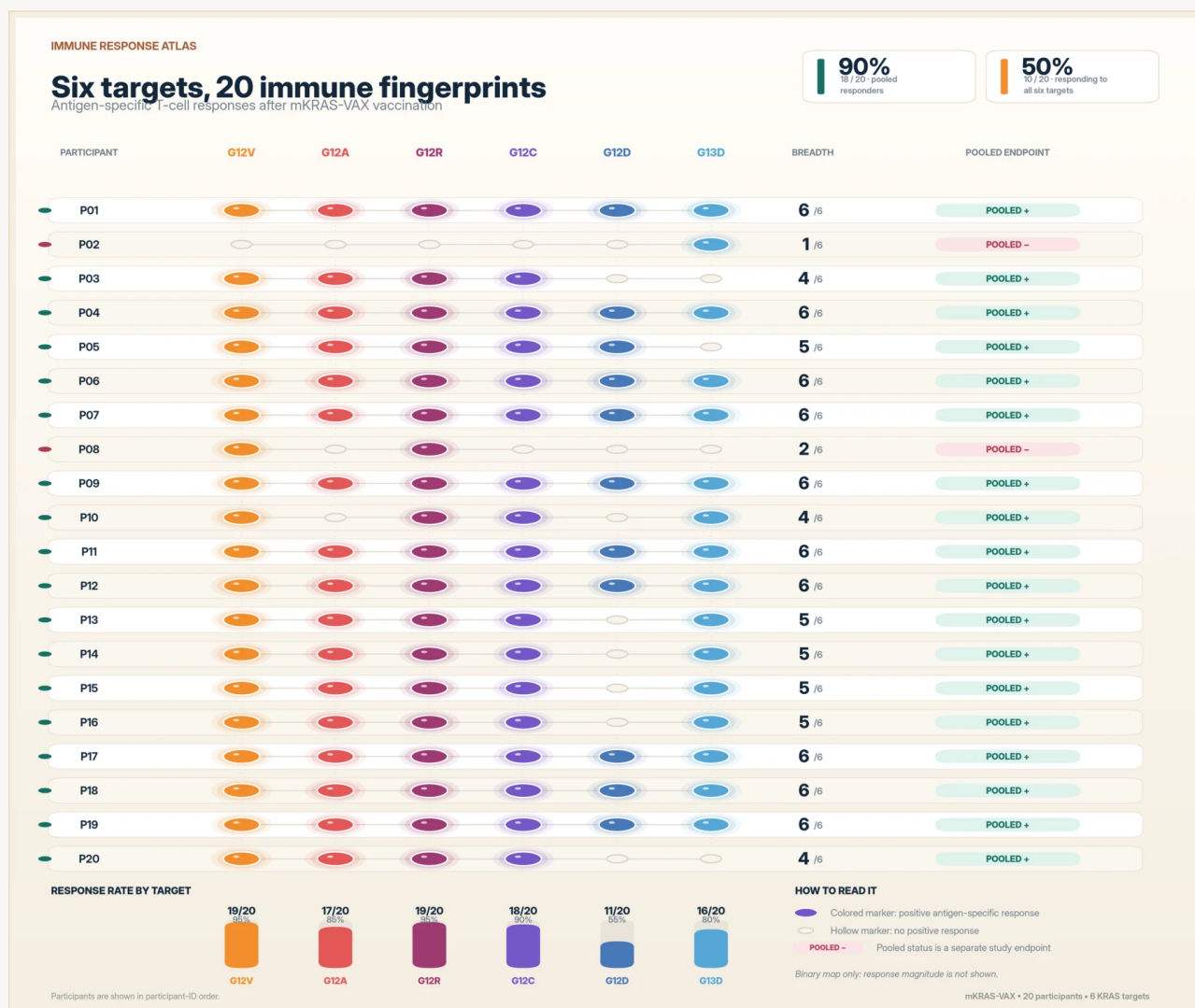
Den planlagte formuleringen brukte den samme ikke-personaliserte blandingen av seks mutasjoner ved hver runde; den ble ikke redesignet for hver person eller hvert besøk. Det var ett produksjonsforbehold: G12A-peptidet ble utelatt fra enkelte doser. Artikkelen rapporterer ingen signifikant forskjell i G12A-respons mellom deltakerne som fikk peptidet i minst tre av fire runder, og dem som fikk det utelatt.

Studiens to primære endepunkter var sikkerhet og endring i mutant-KRAS-spesifikk T-celleaktivitet i blodet innen 17 uker. Den hadde verken statistisk styrke eller design til å teste om vaksinasjon reduserte kreftdiagnoser eller dødsfall.

Hva sikkerhets- og immunresultatene viste

Ingen vaksinerelatert hendelse over grad 2 ble rapportert hos de 20 deltakerne. Reaksjoner på injeksjonsstedet oppsto hos 85 prosent, tretthet hos 70 prosent, frysninger hos 40 prosent og influensalignende symptomer hos 40 prosent. Artikkelen beskriver hendelsene som selvbegrensende. Dette er et gunstig tidlig sikkerhetssignal, ikke en fullstendig sikkerhetsprofil. En studie med 20 personer kan ikke pålitelig oppdage sjeldne eller forsinkede skader.

For å undersøke om vaksinen hadde trent T-celler i blodet til å gjenkjenne mutert KRAS, eksponerte forskerne blodceller samlet før og etter vaksinasjon for de seks peptidene og brukte en IFN-gamma-ELISpot-analyse til å telle responderende celler. Atten av 20 deltakere oppfylte artikkelens forhåndsdefinerte kriterium for immunrespons: en økning på mer enn 2,5 ganger i den samlede responsen mot de seks KRAS-antigenene. Medianøkningen var 18,2 ganger, med et bredt spenn fra 1,8 til 167,1. Ti deltakere utviklet en statistisk signifikant respons mot alle seks antigenene, mens selv de to deltakerne under den samlede responsterskelen reagerte mot utvalgte mutasjoner.



Ti deltakere hadde signifikante T-celleresponser mot alle seks mutasjonsspesifikke antigenene. De to deltakerne under den separate terskelen for samlet respons reagerte likevel mot én eller to utvalgte mutasjoner.

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

Responsen var ikke identisk mellom mutasjonene. G12A, G12V og G12R ga generelt sterkere signaler enn G12D og G13D. Studien fant også responser på tvers av ulike HLA-typer, noe som støtter — men ikke beviser — ideen om at en felles peptidblanding kan fungere uten at en vaksine spesialbygges for hver person.

«Varig» bygger på mindre undergrupper

Resultatet om vedvarende respons er reelt, men nevneren blir mindre jo lengre oppfølgingen går.

Seksten deltakere kom tilbake til valgfri årlig blodprøvetaking, og bare fem hadde rukket et toårs-besøk da dataene ble låst. Ved direkte ex vivo-testing beholdt 3 av de 16 en signifikant samlet respons, og 8 beholdt en signifikant respons mot minst ett KRAS-antigen. Da forskerne ekspanderte blodceller med KRAS-peptider i laboratoriet, fant de responser hos alle fem som ble testet ved langtidsoppføl-

ging. Denne prosedyren kan avsløre sjeldne hukommelsesceller, men er ikke det samme som å måle en stor sirkulerende respons direkte.

Sekvensering av T-cellereseptorer gikk dypere i enda mindre undergrupper. For G12D og G12V definerte forskerne **antatte** vaksineinduserte klonotyper ved hjelp av strenge berikelseskriterier og fulgte dem hos tre deltakere per antigen. Her betyr antatt at klonotypene ble utledet fra tidspunktet og den selektive ekspansjonen etter stimulering med mutert KRAS, ikke at hver reseptor ble direkte bevist å binde KRAS. En median på 18,6 prosent av klonotypene fra primærfasen var fortsatt reaktive etter ett eller to år. Dette støtter at noe vaksineknyttet immunhukommelse vedvarte; det viser ikke at cellene nådde forstadiet i bukspyttkjertelen eller hindret en lesjon i å bli kreft.

Cystesammenligningen er utforskende, ikke et effektresultat

Etter en median på 16,5 måneder hadde ingen av de 20 vaksinerte deltakerne utviklet PDAC eller en høyrisikolesjon som krevde kirurgi. Det er oppmuntrende å observere, men utilstrekkelig til å tolke som forebygging. Studien hadde ingen randomisert kontrollarm, kohorten var liten, og bukspyttkjertelkreft kan utvikle seg over mange år.

Forskerne utførte også en post hoc-bildeanalyse hos de 16 vaksinerte deltakerne som hadde oppfølgingsbilder. Tre små cyster så ut til å forsvinne, og tre ble minst 2 millimeter mindre. Andelen med reduksjon eller forsvinning på 37,5 prosent var høyere enn de 6,8 prosentene i en separat sammensatt uvaksinert overvåkingkohort, med en rapportert p-verdi fra Fishers eksakte test på 0,01. Fishers eksakte test sammenligner andeler i en liten opptellingstabell; under en modell uten forskjell ville en fordeling minst så skjev oppstå ved tilfeldighet omtrent 1 prosent av gangene. Det reparerer ikke den post hoc-baserte, ikke-randomiserte sammenligningen og gjør ikke assosiasjon til årsak. For en forklaring på vanlig språk av hva en p-verdi kan og ikke kan si, se veiledningen til å lese et klinisk resultat.

Sammenligningen genererer en hypotese; den fastslår ikke vaksineeffekt. Fordelingen var ikke randomisert, analysen var post hoc, oppfølgingsbilder manglet for fire vaksinerte deltakere, og cystene som forsvant, var omtrent 4 millimeter — små nok til at måle- og bildevariasjon har betydning. Forfatterne sier uttrykkelig at de ikke kan utelukke tekniske bildeeffekter, og at utvalget og oppfølgingstiden er for begrenset til å knytte immunresponser til cystestabilitet eller forekomst av PDAC. PanIN-lesjoner, de vanligste forstadiene, er vanligvis usynlige på rutinebilder og ble ikke målt direkte.

Hva fase I og immunogenisitet betyr her

Fase I betyr at studien er en tidlig test på mennesker som primært fokuserer på toleranse, gjennomførbarhet og biologisk aktivitet. Dette er ikke studiefasen som fastslår forebygging.

Immunogenisitet betyr at vaksinen utløste en målbar immunrespons mot målene sine. En T-cellerespons er et nødvendig trinn for denne strategien, men er et surrogatresultat i

laboratoriet, ikke bevis på at kreftrisikoen falt.

Avskjæring betyr å forsøke å stanse kreft i en høyrisiko- eller forstadietilstand. Her er det målet for forskningsprogrammet, ikke et utfall som denne studien har demonstrert.

Hva dette ikke beviser

- Det viser **ikke** at mKRAS-VAX forebygger bukspyttkjertelkreft. Ingen effektendepunkt ble fastslått, det fantes ingen randomisert kontrollarm, og 16,5 måneder er kort sammenlignet med sykdomsforløpet til PDAC.
- Det viser **ikke** at «ingen deltaker utviklet PDAC» skyldtes vaksinasjon. Med 20 høyrisikodeltakere er det forventede antallet krefttilfeller i et så kort intervall usikkert og kan være lite også uten behandling.
- Det viser **ikke** at vaksinen krympet eller fjernet forstadiecyster. Cystesammenligningen var post hoc og ikke randomisert, ble gjort mot en separat sammensatt overvåkingskohort i stedet for en matchet kontroll, manglet oppfølgingsbilder for fire vaksinerte deltakere og bygde på cyster små nok — rundt 4 millimeter — til at måle- og bildevariasjon betyr noe.
- Det gjør **ikke** dette til en godkjent vaksine. mKRAS-VAX er fortsatt eksperimentell og ble testet ved ett senter i en snevert utvalgt kohort.
- Det fastslår **ikke** nytte for personer med gjennomsnittlig risiko, pasienter med aktiv PDAC eller alle arvelige risikogrupper.
- Det viser **ikke** at T-cellene i blodet gikk inn i bukspyttkjertelen, gjenkjente forstadieceller i vevet eller forårsaket cysteendringer. En egen studie før planlagt kirurgi er ment å undersøke spørsmål på vevsnivå.
- Det avklarer **ikke** langsiktig sikkerhet eller varighet. Sjeldne skader krever større kohorter, og de sterkeste immunanalysene etter ett til to år brukte små undergrupper og laboratorieekspansjon.

Hvor sterke er bevisene?

Bevisene er rimelig sterke for de smale fase I-konklusjonene: Artikkelen rapporterer kortsiktige sikkerhetsdata for kohorten på 20 deltakere, 18 oppfylte et forhåndsdefinert blodbasert kriterium for immunrespons, og flere analysetyper støttet at mutant-KRAS-reaktive T-celler var til stede og vedvarte.

Bevisene for klinisk nytte er svake fordi designet ikke var laget for å anslå den. Studiens suksesskriterier var sikkerhet og endring i en immunmarkør i blod. Sikkerhetsendepunktet sier noe om kortsiktig toleranse, mens immunogenisitet er et surrogat for klinisk nytte; ingen av dem fastslår at kreft ble forebygget. Fraværet av PDAC, cystesammenligningen og språket om «avskjæring» bør behandles som grunner til å utføre kontrollerte langtidsstudier — ikke som erstatninger for dem. Studien var også forskerinitiert ved ett enkelt senter, og enkelte immunologiske forsøk brukte bare tre til fem deltakere.

Relevante interessekonflikter bør være synlige. Flere forfattere oppgir innleverte patentsøknader knyttet til KRAS-peptider eller T-cellereseptorer, og forfattere oppgir konsulentoppdrag, forskningssamarbeid eller andre bånd til bioteknologi- og legemiddelselskaper, blant annet Adventris. Opplysningene ugyldiggjør ikke målingene, men øker betydningen av uavhengig replikasjon og kontrollerte effektstudier.

Hvorfor det er viktig

Bukspyttkjertelkreft oppdages ofte for sent til kurativ behandling. KRAS-mutasjoner oppstår tidlig og går igjen i mange forstadier, noe som gjør dem til et attraktivt mål for en standardisert immunstrategi før invasiv kreft finnes. Denne studien passerer en tidlig terskel: I en liten høyrisikokohort ga peptidblandingen ingen alvorlig vaksinerelatert toksisitet og utløste vanligvis det tilsiktede T-cellesignalet.

Den neste terskelen er langt høyere. Forskerne må vise at responsen når relevant vev i bukspyttkjertelen, vedvarer trygt og endrer klinisk meningsfulle utfall i større og passende kontrollerte befolkninger. Frem til da er dette et lovende resultat innen immunteknologi, ikke et forebyggingsresultat.

Kort oppsummert

En fase I-studie ved ett senter ga en peptidvaksine mot seks KRAS-mutasjoner til 20 personer med familiær eller kimbanebetinget risiko for bukspyttkjertelkreft og cystiske avvik i bukspyttkjertelen. De vaksinerelaterte bivirkningene var grad 1 eller 2, og 18 deltakere oppfylte et forhåndsdefinert kriterium for mutant-KRAS-spesifikk T-cellerespons. Mindre oppfølgingsanalyser fant vedvarende responser eller antatte vaksineinduserte klonotyper hos noen deltakere opptil to år senere. Ingen deltaker utviklet PDAC i løpet av en median på 16,5 måneder, men studien var enarmet, ikke randomisert og ikke designet for å teste forebygging. Vaksinen er eksperimentell; studien støtter større effektstudier, ikke påstanden om at bukspyttkjertelkreft er forebygget.

Nøktern vurdering

Hva artikkelen viser: Hos 20 utvalgte høyrisikodeltakere ble det ikke rapportert noen vaksinerelatert hendelse over grad 2 med mKRAS-VAX, og 18 av 20 utviklet en forhåndsdefinert T-cellerespons i blodet. Noen immunresponser og antatte vaksineinduserte klonotyper kunne fortsatt påvises ved senere besøk.

Hva som er lovende, men ikke bevist: At disse T-cellene kan gi nyttig immunovervåking mot forstadier i bukspyttkjertelen og til slutt redusere forekomsten av PDAC.

Hva den ikke viser: Forebygging av bukspyttkjertelkreft; klinisk effekt; godkjenning; nytte i den

generelle befolkningen; drap på forstadieceller i vev; eller langsiktig sikkerhet i en stor befolkning.

Viktigste begrensninger: Tjue deltakere; ett senter; åpen, ikke-randomisert og enarmet studie; kort median oppfølging; ingen effektendepunkt; post hoc-cysteanalyse med en ikke-randomisert sammenligningsgruppe; valgfrie langtidsbesøk og små undergrupper i immunanalysene; målinger i hovedsak begrenset til perifert blod.

Hvor stor tillit bør en vanlig leser ha? Moderat tillit til at vaksinen ble tålt og var immunogen i denne lille kohorten. Svært lav tillit til at den forebygger bukspyttkjertelkreft, fordi studien ikke testet dette spørsmålet på en måte som kan besvare det.

Kilder

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>