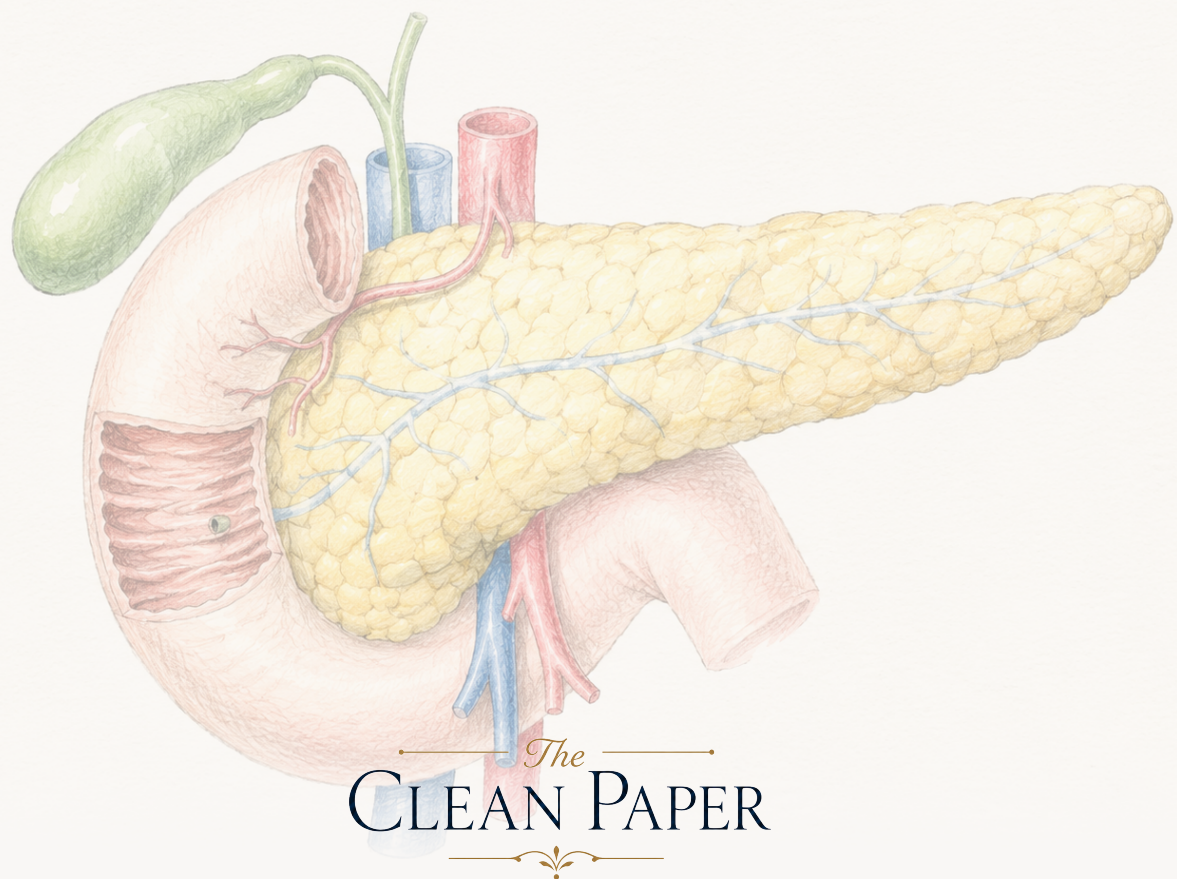




WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Een KRAS-vaccin veroorzaakte T-celresponsen bij 18 van 20 hoogrisicodeelnemers — geen bewijs dat het alvleesklierkanker voorkomt

Een fase I-studie in één centrum testte een peptidevaccin tegen zes KRAS-mutaties bij 20 mensen met erfelijk of familiaal risico op alvleesklierkanker en cystische afwijkingen van de pancreas. Vaccingerelateerde bijwerkingen waren graad 1 of 2, 18 deelnemers voldeden aan een vooraf vastgelegd criterium voor T-celrespons in het bloed en analyses in kleine deelgroepen vonden enige immuunpersistentie tot twee jaar. Geen deelnemer ontwikkelde gedurende een mediane 16,5 maanden alvleesklierkanker, maar de studie was open-label, niet-gerandomiseerd, eenarmig en niet ontworpen om preventie te testen. Het vaccin is experimenteel; deze resultaten rechtvaardigen grotere werkzaamheidsstudies, geen claims dat kanker is voorkomen.

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

Het vaccin veroorzaakte een immuunrespons. Preventie blijft een open vraag

Een experimenteel vaccin gericht tegen zes veelvoorkomende gemuteerde vormen van **KRAS**, het gen dat in de meeste alveeskliekkankers is veranderd, veroorzaakte een meetbare T-celrespons bij 18 van de 20 mensen met een erfelijk of familiaal risico op de ziekte. De in deze fase I-studie gerapporteerde vaccingerelateerde bijwerkingen waren graad 1 of 2 op de CTCAE-schaal van het Amerikaanse National Cancer Institute: graad 1 betekent doorgaans mild en graad 2 matig; de schaal loopt verder via graad 3 ernstig en graad 4 levensbedreigend tot graad 5, overlijden door een bijwerking. Sommige door het vaccin geïnduceerde T-celklonotypen konden één of twee jaar later nog worden gevonden. Een clonotype is een afstammingslijn van T-cellen die wordt herkend aan een gedeelde T-celreceptorsequentie. Door clonotypen te volgen kunnen onderzoekers vragen of dezelfde vaccinreactieve lijnen in de tijd blijven bestaan.

Dat zijn betekenisvolle vroege resultaten. Ze zijn ook veel beperkter dan „een vaccin voorkwam alveeskliekkanker”. De studie was klein, eenarmig, open-label en ontworpen rond **veiligheid en immunogeniciteit**, niet rond kankerincidentie. Geen deelnemer ontwikkelde ductaal adenocarcinoom van de pancreas (PDAC) gedurende een mediane follow-up van 16,5 maanden, maar met 20 geselecteerde deelnemers, zonder gerandomiseerde controlegroep en met beperkte follow-up kan die waarneming geen preventie aantonen.

De juiste lezing bestaat daarom uit twee delen: het vaccin lijkt haalbaar en immunogeen genoeg om grotere studies te rechtvaardigen, terwijl het klinische voordeel onbekend blijft.

Wie aan de studie deelnam

De fase I-studie van Johns Hopkins, geregistreerd als **NCT05013216 Cohort A**, includeerde tussen april 2022 en februari 2026 twintig mensen. De deelnemers vormden geen algemene screeningspopulatie. Ze voldeden aan minstens één vooraf vastgelegd hoogrisicocriterium op basis van familiegeschiedenis of een **kiembaanvariant** voor kankerpredispositie — een erfelijke DNA-verandering die in het hele lichaam aanwezig is, in tegenstelling tot een mutatie die alleen in een tumor wordt verworven — en allen hadden een radiografische afwijking van de pancreas die als een intraductaal papillair mucineus neoplasma (IPMN) was geclassificeerd.

De mediane leeftijd van het cohort was 66,5 jaar. Zeventien van de twintig hadden een eerstegraads familielid met PDAC, twaalf droegen een kiembaanvariant en de grootste pancreascyste had een mediane diameter van 0,7 centimeter. Negen deelnemers hadden cysten in meer dan één deel van de pancreas.

Die selectie is belangrijk. De studie vraagt of vaccinatie verdraagbaar is en T-cellen kan trainen in een gecontroleerde, ongewoon hoogrisicogroep. Ze vertelt niet hoe het vaccin zou presteren bij mensen met een gemiddeld risico, bij patiënten die al alveeskliekkanker hebben of in een bredere en meer diverse populatie: 19 van de 20 deelnemers waren wit.

Wat mKRAS-VAX is

KRAS is een signaaleiwit. Mutaties die het permanent ingeschakeld houden zijn vroege drijvende gebeurtenissen in meer dan 90% van de PDAC's en komen ook vaak voor in voorloperlaesies van de pancreas. **mKRAS-VAX** is een gepoold synthetisch lang-peptidevaccin tegen zes terugkerende mutaties: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D en G13D. Peptiden zijn ketens van aminozuren, de bouwstenen van eiwitten; elk „lang” peptide was hier een KRAS-fragment van 21 aminozuren met één gemuteerde positie. **Gepoold** betekent dat de zes vooraf gemaakte fragmenten in één kant-en-klaar vaccin werden gemengd, in plaats van voor elke deelnemer een persoonlijke sequentie te bouwen.

Deelnemers kregen vier vaccinatieronden in week 1, 3, 5 en 13. Elke ronde combineerde de peptidepool met het immuunstimulerende adjuvans poly-ICLC en werd via meerdere onderhuidse injectieplaatsen toegediend. Een **adjuvans** is een hulpstof die de immuunrespons op het doel van het vaccin versterkt of stuurt; poly-ICLC was zelf geen KRAS-doelwit. De beoogde les voor het immuunsysteem was niet „herken de unieke tumor van deze persoon”, maar „herken een reeks gedeelde gemuteerde KRAS-sequenties die in voorstadia van alvleesklierkanker terugkomen”.

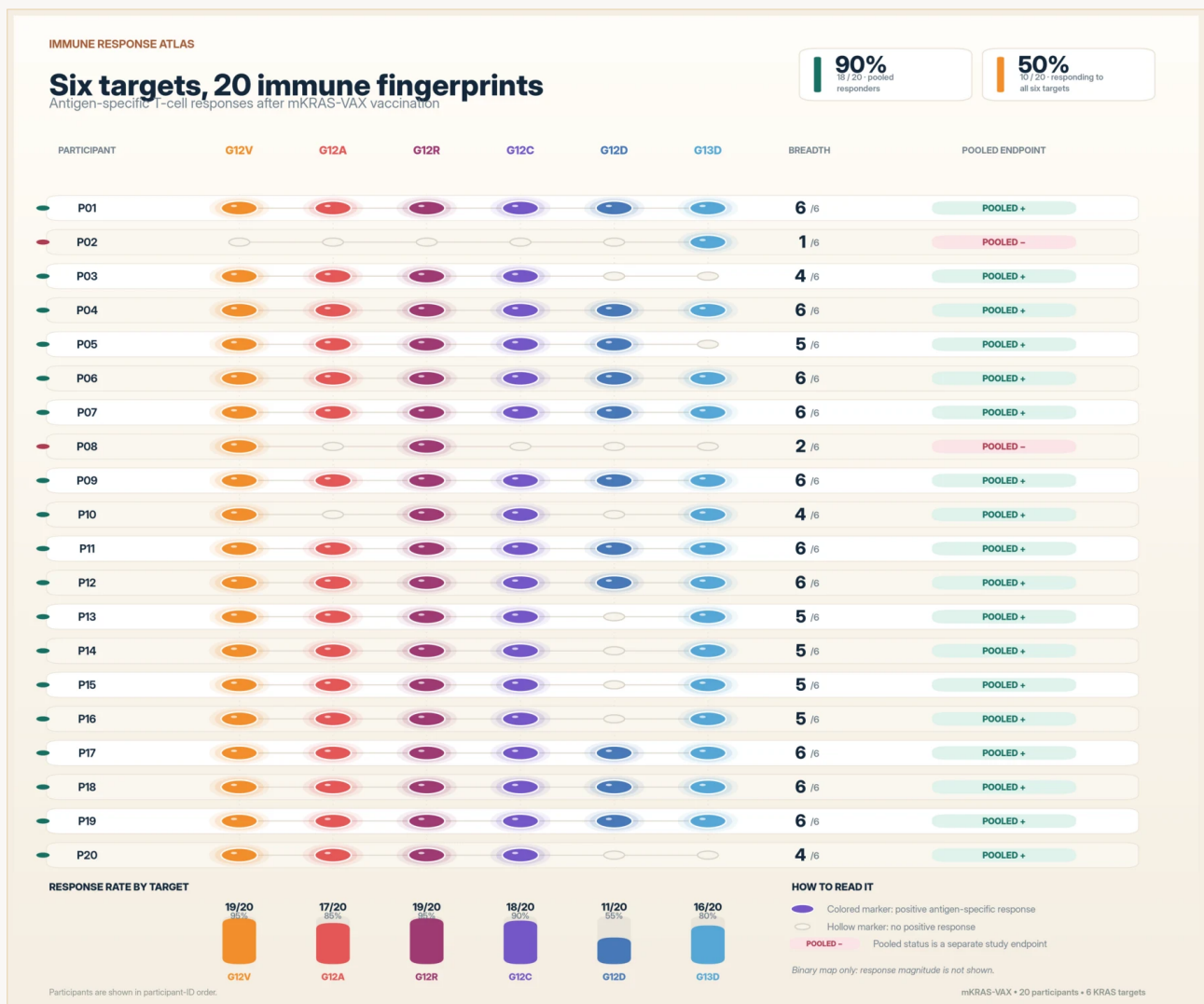
De geplande formulering gebruikte bij elke ronde dezelfde niet-gepersonaliseerde pool van zes mutaties; ze werd niet voor elke persoon of elk bezoek opnieuw ontworpen. Er was één productievoorbehoud: het G12A-peptide ontbrak in sommige doses, en het artikel rapporteert geen significant verschil in de G12A-respons tussen deelnemers die het in ten minste drie van de vier rondes kregen en deelnemers bij wie het was weggelaten.

De coprimaire eindpunten van de studie waren veiligheid en de verandering in T-celactiviteit tegen gemuteerd KRAS in het bloed binnen 17 weken. De studie was niet berekend of ontworpen om te testen of vaccinatie het aantal kankerdiagnoses of sterfgevallen verminderde.

Wat de veiligheids- en immuunresultaten lieten zien

Bij deze 20 deelnemers werd geen vaccingerelateerde gebeurtenis boven graad 2 gerapporteerd. Reacties op de injectieplaats traden op bij 85%, vermoedheid bij 70%, koude rillingen bij 40% en griepachtige symptomen bij 40%; het artikel beschrijft deze gebeurtenissen als zelflimiterend. Dat is een gunstig vroeg veiligheidssignaal, geen volledig veiligheidsprofiel. Een studie met 20 mensen kan zeldzame of late schade niet betrouwbaar opsporen.

Om te vragen of het vaccin bloed-T-cellen had getraind om gemuteerd KRAS te herkennen, stelden de onderzoekers vóór en na vaccinatie afgenomen bloedcellen bloot aan de zes peptiden en gebruikten ze een IFN-gamma-ELISpot-test om reagerende cellen te tellen. Achttien van de twintig deelnemers voldeden aan het vooraf vastgelegde criterium voor immuunresponders in het artikel: een toename van meer dan 2,5 keer in de gepoolde respons over de zes KRAS-antigenen. De mediane gepoolde toename was 18,2-voudig, met een breed bereik van 1,8 tot 167,1. Tien deelnemers ontwikkelden een statistisch significante respons op alle zes antigenen, terwijl zelfs de twee deelnemers onder de gepoolde responsdrempel op geselecteerde mutaties reageerden.



Tien deelnemers hadden significante T-celresponsen op alle zes mutatiespecifieke antigenen. De twee deelnemers onder de afzonderlijke gepoolde responsdrempel reageerden toch op één of twee geselecteerde mutaties.

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

De respons was niet voor alle mutaties gelijk. G12A, G12V en G12R leverden doorgaans grotere signalen op dan G12D en G13D. De studie vond bovendien responsen bij uiteenlopende HLA-typen, wat het idee ondersteunt — maar niet bewijst — dat een gedeelde peptidepool kan werken zonder voor elke persoon een vaccin op maat te maken.

„Duurzaam” rust op kleinere deelgroepen

Het persistentieresultaat van het artikel is echt, maar de noemer wordt kleiner naarmate de follow-up langer wordt.

Zestien deelnemers kwamen terug voor optionele jaarlijkse bloedafname, en slechts vijf hadden op het moment van de gegevensafsluiting een bezoek na twee jaar bereikt. Bij directe ex-vivotests

behieldden 3 van die 16 een significante gepoolde respons en 8 een significante respons op ten minste één KRAS-antigeen. Toen onderzoekers bloedcellen in het laboratorium met KRAS-peptiden uitbreidden, vonden ze bij alle vijf geteste personen op lange termijn responsen terug. Die procedure kan geheugencellen met een lage frequentie zichtbaar maken, maar is niet hetzelfde als rechtstreeks een grote circulerende respons meten.

Sequencing van T-celreceptoren ging dieper in nog kleinere deelgroepen. Voor G12D en G12V definieerde het team **vermoedelijke** door het vaccin geïnduceerde clonotypen aan de hand van strikte verrijkingscriteria en volgde deze bij drie deelnemers per antigeen. „Vermoedelijk” betekent hier afgeleid uit het tijdstip en de selectieve expansie na stimulatie met gemuteerd KRAS, niet bewezen door een directe test dat elke receptor KRAS bond. Een mediaan van 18,6% van de clonotypen uit de primingfase bleef na één of twee jaar reactief. Dit ondersteunt het voortbestaan van enig vaccingerelateerd immuungeheugen; het laat niet zien dat die cellen voorloperweefsel in de pancreas bereikten of voorkwamen dat een laesie kanker werd.

De cystevergelijking is verkennend, geen werkzaamheidsresultaat

Na een mediane follow-up van 16,5 maanden had geen van de 20 gevaccineerde deelnemers PDAC ontwikkeld of een hoogrisicolaesie waarvoor chirurgie nodig was. Dat is bemoedigend om waar te nemen en onvoldoende om als preventie te interpreteren. De studie had geen gerandomiseerde controlearm, het cohort was klein en alvleesklierkanker kan zich over vele jaren ontwikkelen.

De onderzoekers voerden ook een post-hocbeeldvormingsanalyse uit bij de 16 gevaccineerde deelnemers met vervolgschans. Drie kleine cysten leken verdwenen en drie waren minstens 2 millimeter kleiner geworden. Het resulterende percentage vermindering of verdwijning van 37,5% was hoger dan de 6,8% in een afzonderlijk samengestelde, niet-gevaccineerde surveillancegroep, met een gerapporteerde exacte p-waarde van Fisher van 0,01. De exacte toets van Fisher vergelijkt verhoudingen in een kleine tabel met aantallen; onder het model zonder verschil zou een verdeling die minstens zo ongelijk is ongeveer 1% van de tijd door toeval optreden. Dat herstelt de post-hoc-, niet-gerandomiseerde vergelijking niet en verandert associatie niet in causaliteit. Zie de gids voor het lezen van een klinisch resultaat voor een uitleg in gewone taal van wat een p-waarde wel en niet kan zeggen.

Deze vergelijking genereert een hypothese; ze stelt geen werkzaamheid van het vaccin vast. Toewijzing was niet gerandomiseerd, de analyse was post hoc, beeldvorming ontbrak bij vier gevaccineerde deelnemers en de verdwenen cysten waren ongeveer 4 millimeter — klein genoeg dat meet- en beeldvormingsvariatie van belang zijn. De auteurs zeggen uitdrukkelijk dat ze technische beeldvormingseffecten niet kunnen uitsluiten en dat steekproef en follow-up te beperkt zijn om immuunresponsen te koppelen aan cystestabiliteit of PDAC-incidentie. PanIN-laesies, de meest voorkomende voorlopers, zijn doorgaans niet zichtbaar op routinebeeldvorming en werden niet rechtstreeks gemeten.

Wat fase I en immunogeniciteit hier betekenen

Fase I betekent dat de studie een vroege test bij mensen is, vooral gericht op verdraagbaarheid, haalbaarheid en biologische activiteit. Het is niet de studiefase die preventie vaststelt.

Immunogeniciteit betekent dat het vaccin een meetbare immuunrespons tegen zijn doelwitten veroorzaakte. Een T-celrespons is een noodzakelijke stap voor deze strategie, maar een laboratoriumsurrogaat en geen bewijs dat het kankerrisico daalde.

Interceptie betekent proberen kanker te stoppen in een hoogrisico- of voorstadium. Hier is het het doel van het onderzoeksprogramma, niet een uitkomst die deze studie heeft aangetoond.

Wat dit niet bewijst

- Het laat **niet** zien dat mKRAS-VAX alvleesklierkanker voorkomt. Er werd geen werkzaamheids eindpunt vastgesteld, er was geen gerandomiseerde controlearm en 16,5 maanden is kort vergeleken met het natuurlijke verloop van PDAC.
- Het laat **niet** zien dat „geen deelnemer ontwikkelde PDAC” door de vaccinatie kwam. Bij 20 hoogrisicodeelnemers is het aantal kankers dat in zo’n kort interval wordt verwacht onzeker en mogelijk ook zonder behandeling klein.
- Het laat **niet** zien dat het vaccin voorstadiumcysten verkleinde of liet verdwijnen. De cystevergelijking was post hoc en niet gerandomiseerd, gebruikte een afzonderlijk samengestelde surveillancegroep in plaats van een gematchte controle, miste vervolgbeeldvorming voor vier gevaccineerde deelnemers en draaide om cysten die klein genoeg waren — ongeveer 4 millimeter — dat meet- en beeldvormingsvariatie ertoe doen.
- Het maakt dit **geen** goedgekeurd vaccin. mKRAS-VAX blijft experimenteel en werd in één centrum bij een nauw geselecteerd cohort getest.
- Het stelt **geen** voordeel vast voor mensen met gemiddeld risico, patiënten met actieve PDAC of alle erfelijke risicogroepen.
- Het laat **niet** zien dat bloed-T-cellen de pancreas binnendrongen, voorlopercellen in weefsel herkennen of cysteveranderingen veroorzaakten. Een afzonderlijk window-of-opportunitycohort is bedoeld om vragen op weefselniveau te onderzoeken.
- Het beslist **niet** over veiligheid en duurzaamheid op lange termijn. Zeldzame schade vereist grotere cohorten, en de sterkste immuunanalyses na één tot twee jaar gebruikten kleine deelgroepen en laboratoriumexpansie.

Hoe sterk is het bewijs?

Het bewijs is redelijk sterk voor de beperkte fase I-conclusies: het artikel rapporteert kortetermijnveiligheidsgegevens voor het cohort van 20 deelnemers, 18 voldeden aan een vooraf vastgelegd criterium voor immuunrespons in het bloed, en verschillende testmethoden ondersteunden de aan-

wezigheid en persistentie van T-cellen die op gemuteerd KRAS reageerden.

Het bewijs voor klinisch voordeel is zwak, omdat het ontwerp niet was gemaakt om dat te schatten. De succescriteria van de studie waren veiligheid en verandering in een immuunmarker in het bloed. Het veiligheidseindpunt gaat over kortetermijnverdraagbaarheid, terwijl immunogeniciteit een surrogaat voor klinisch voordeel is; geen van beide stelt vast dat kanker is voorkomen. De afwezigheid van PDAC, de cystevergelijking en de taal van „interceptie” moeten worden gezien als redenen om gecontroleerde, langere studies uit te voeren — niet als vervanging daarvan. De studie was bovendien door onderzoekers geïnitieerd in één centrum, en sommige immunologische experimenten gebruikten slechts drie tot vijf deelnemers.

Relevante belangenconflicten moeten zichtbaar blijven. Verschillende auteurs melden ingediende patenten op KRAS-peptiden of T-celreceptoren, en auteurs melden advies-, onderzoeks- of andere banden met biotechnologie- en farmaceutische bedrijven, waaronder Adventris. Deze openbaarmakingen maken de metingen niet ongeldig, maar vergroten het belang van onafhankelijke replicatie en gecontroleerde werkzaamheidsstudies.

Waarom het ertoe doet

Alvleesklierkanker wordt vaak te laat ontdekt voor curatieve behandeling. KRAS-mutaties ontstaan vroeg en keren terug in veel voorloperlaesies, waardoor ze een aantrekkelijk doelwit vormen voor een kant-en-klare immuunstrategie voordat invasieve kanker bestaat. Deze studie neemt een vroege horde: in een klein hoogrisicocohort veroorzaakte de peptidepool geen ernstige vaccingerelateerde toxiciteit en meestal wel het beoogde T-celsignaal.

De volgende horde ligt veel hoger. Onderzoekers moeten laten zien dat de respons relevant pancreasweefsel bereikt, veilig blijft bestaan en klinisch betekenisvolle uitkomsten verandert in grotere, passend gecontroleerde populaties. Tot die tijd is dit een veelbelovend resultaat in immuunengineering, geen preventieresultaat.

Heldere samenvatting

Een eenarmige fase I-studie in één centrum gaf een peptidevaccin tegen zes KRAS-mutaties aan 20 mensen met familiaal of kiembaanrisico op alvleesklierkanker en cystische afwijkingen van de pancreas. Vaccingerelateerde bijwerkingen waren graad 1 of 2 en 18 deelnemers voldeden aan een vooraf vastgelegd criterium voor T-celrespons tegen gemuteerd KRAS. Kleinere vervolgonderzoeken vonden bij sommige deelnemers tot twee jaar later aanhoudende responsen of vermoedelijk door het vaccin geïnduceerde clonotypen. Geen deelnemer ontwikkelde PDAC gedurende een mediane follow-up van 16,5 maanden, maar de studie was eenarmig, niet gerandomiseerd en niet ontworpen om preventie te testen. Het vaccin is experimenteel; de studie ondersteunt grotere werkzaamheidsstudies, niet de claim dat alvleesklierkanker is voorkomen.

Zonder omwegen

Wat het artikel laat zien: Bij 20 geselecteerde hoogrisicodeelnemers werd geen vaccingerelateerde gebeurtenis boven graad 2 gerapporteerd en veroorzaakte mKRAS-VAX bij 18 van de 20 een vooraf vastgelegde T-celrespons in het bloed. Sommige immuunresponsen en vermoedelijk door het vaccin geïnduceerde clonotypen bleven bij latere bezoeken detecteerbaar.

Wat veelbelovend maar onbewezen is: Dat deze T-cellen nuttige immuunbewaking tegen voorloperlaesies van de pancreas kunnen bieden en uiteindelijk de incidentie van PDAC kunnen verminderen.

Wat het niet laat zien: Preventie van alveeskliekkanker; klinische werkzaamheid; goedkeuring; voordeel in de algemene bevolking; doding van voorstadiumcellen op weefselniveau; of langetermijnveiligheid in een grote populatie.

Belangrijkste beperkingen: Twintig deelnemers; één centrum; open-label, niet-gerandomiseerd en eenarmig; korte mediane follow-up; geen werkzaamheidseindpunt; post-hoccyteanalyse met een niet-gerandomiseerde comparator; optionele langetermijnbezoeken en kleine deelgroepen voor immuunanalyses; metingen grotendeels beperkt tot perifeer bloed.

Hoeveel vertrouwen moet een algemene lezer hebben? Redelijk vertrouwen dat het vaccin in dit kleine cohort verdraagbaar en immunogeen was. Zeer weinig vertrouwen dat het alveeskliekkanker voorkomt, omdat deze studie die vraag niet op een manier heeft getest die haar kan beantwoorden.

Bronnen

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>