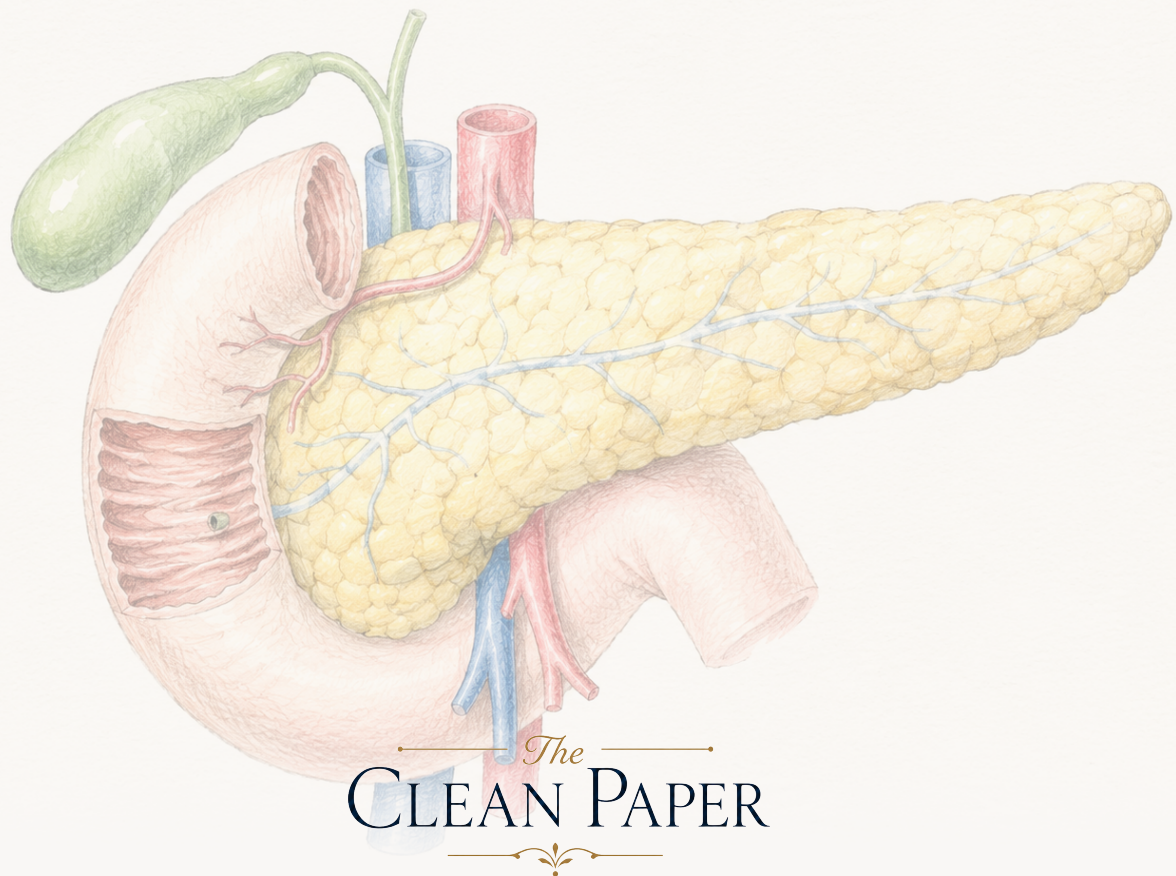




WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Uma vacina contra KRAS desencadeou respostas de células T em 18 de 20 participantes de alto risco — não é prova de que previna cancro de pâncreas

Um ensaio de fase I num único centro testou uma vacina peptídica contra seis mutações de KRAS em 20 pessoas com risco hereditário ou familiar de cancro pancreático e alterações císticas do pâncreas. Os eventos adversos relacionados à vacina foram de grau 1 ou 2, 18 participantes atingiram um critério pré-especificado de resposta de células T no sangue e análises em subconjuntos pequenos encontraram alguma persistência imunológica por até dois anos. Nenhum participante desenvolveu cancro de pâncreas numa mediana de 16,5 meses, mas o estudo era aberto, não aleatorizado, de braço único e não foi desenhado para testar prevenção. A vacina é experimental; esses resultados justificam ensaios maiores de eficácia, não a afirmação de que o cancro foi prevenido.

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

A vacina produziu uma resposta imunitária. A prevenção continua a ser uma pergunta em aberto

Uma vacina experimental dirigida a seis formas mutantes comuns de **KRAS**, o gene alterado na maioria dos cânceros de pâncreas, desencadeou uma resposta mensurável de células T em 18 de 20 pessoas com risco hereditário ou familiar da doença. Os eventos adversos relacionados à vacina relatados neste estudo de fase I foram de grau 1 ou 2 na escala CTCAE do Instituto Nacional do Câncer: grau 1 geralmente significa leve e grau 2, moderado; a escala continua com grau 3 grave, grau 4 com risco de vida e grau 5, morte relacionada a um evento adverso. Alguns clonótipos de células T induzidos pela vacina ainda podiam ser detetados um ou dois anos depois. Um clonótipo é uma linhagem de células T identificada por compartilhar uma sequência do receptor de células T, portanto acompanhar clonótipos permite perguntar se as mesmas linhagens reativas à vacina permanecem ao longo do tempo.

Esses são resultados iniciais significativos. Também são muito mais limitados do que «uma vacina preveniu o câncer de pâncreas». O ensaio era pequeno, de braço único, aberto e desenhado em torno de **segurança e imunogenicidade**, não da incidência de câncer. Nenhum participante desenvolveu adenocarcinoma ductal pancreático — PDAC — durante uma mediana de seguimento de 16,5 meses, mas, com 20 participantes selecionados, sem grupo de controlo aleatorizado e com seguimento limitado, essa observação não pode estabelecer prevenção.

A leitura correta, portanto, tem duas partes: a vacina parece viável e suficientemente imunogénica para justificar ensaios maiores, enquanto o seu benefício clínico continua desconhecido.

Quem entrou no ensaio

O ensaio de fase I da Johns Hopkins, registado como **NCT05013216 Coorte A**, incluiu 20 pessoas entre abril de 2022 e fevereiro de 2026. Os participantes não vieram de uma população geral de rastreio. Eles atendiam a pelo menos um critério pré-definido de alto risco, baseado em histórico familiar ou numa variante **germinativa** de predisposição ao câncer — uma alteração hereditária do DNA presente em todo o corpo, não uma mutação adquirida apenas num tumor —, e todos apresentavam uma anormalidade pancreática radiográfica classificada como neoplasia papilífera mucinosa intraductal — IPMN.

A mediana de idade da coorte era de 66,5 anos. Dezessete dos 20 tinham um parente de primeiro grau com PDAC, 12 carregavam uma variante germinativa e o maior quisto pancreático tinha mediana de 0,7 centímetro de diâmetro. Nove participantes apresentavam quistos em mais de uma parte do pâncreas.

Essa seleção importa. O estudo pergunta se a vacinação é tolerável e consegue treinar células T dentro de um grupo monitorado e de risco incomumente alto. Não nos diz como a vacina funcionaria em pessoas de risco médio, em pacientes que já têm câncer pancreático ou numa população mais ampla e diversa: 19 dos 20 participantes eram brancos.

O que é mKRAS-VAX

KRAS é uma proteína de sinalização. Mutações que a deixam permanentemente ativada são eventos condutores precoces em mais de 90% dos PDACs e também são frequentes em lesões precursoras pancreáticas. **mKRAS-VAX** é uma vacina agrupada de péptidos sintéticos longos que cobre seis mutações recorrentes: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D e G13D. péptidos são cadeias de aminoácidos, os blocos básicos das proteínas; aqui, cada péptido «longo» era um fragmento de KRAS com 21 aminoácidos contendo um sítio mutante. **Agrupada** significa que os seis fragmentos pré-fabricados foram misturados numa estratégia de vacina pronta para uso, em vez de se desenhar uma sequência específica para cada participante.

Os participantes receberam quatro rodadas de vacinação nas semanas 1, 3, 5 e 13. Cada rodada combinou o conjunto de péptidos com o adjuvante imunoestimulante poly-ICLC e foi administrada por várias injeções subcutâneas. Um **adjuvante** é um ingrediente auxiliar que reforça ou orienta a resposta imunitária para o alvo da vacina; poly-ICLC não era, por si só, um alvo de KRAS. A lição pretendida para o sistema imunitário não era «reconheça o tumor exclusivo desta pessoa», mas «reconheça um conjunto de sequências mutantes compartilhadas de KRAS que aparecem repetidamente em lesões pancreáticas pré-cancerosas».

A formulação planeada usava o mesmo conjunto não personalizado de seis mutações em cada rodada; ela não era redesenhada para cada pessoa ou visita. Houve uma ressalva de fabricação: o péptido G12A foi omitido em algumas doses, e o artigo não relata diferença significativa na resposta a G12A entre quem o recebeu em pelo menos três das quatro rodadas e quem teve o péptido retirado das doses.

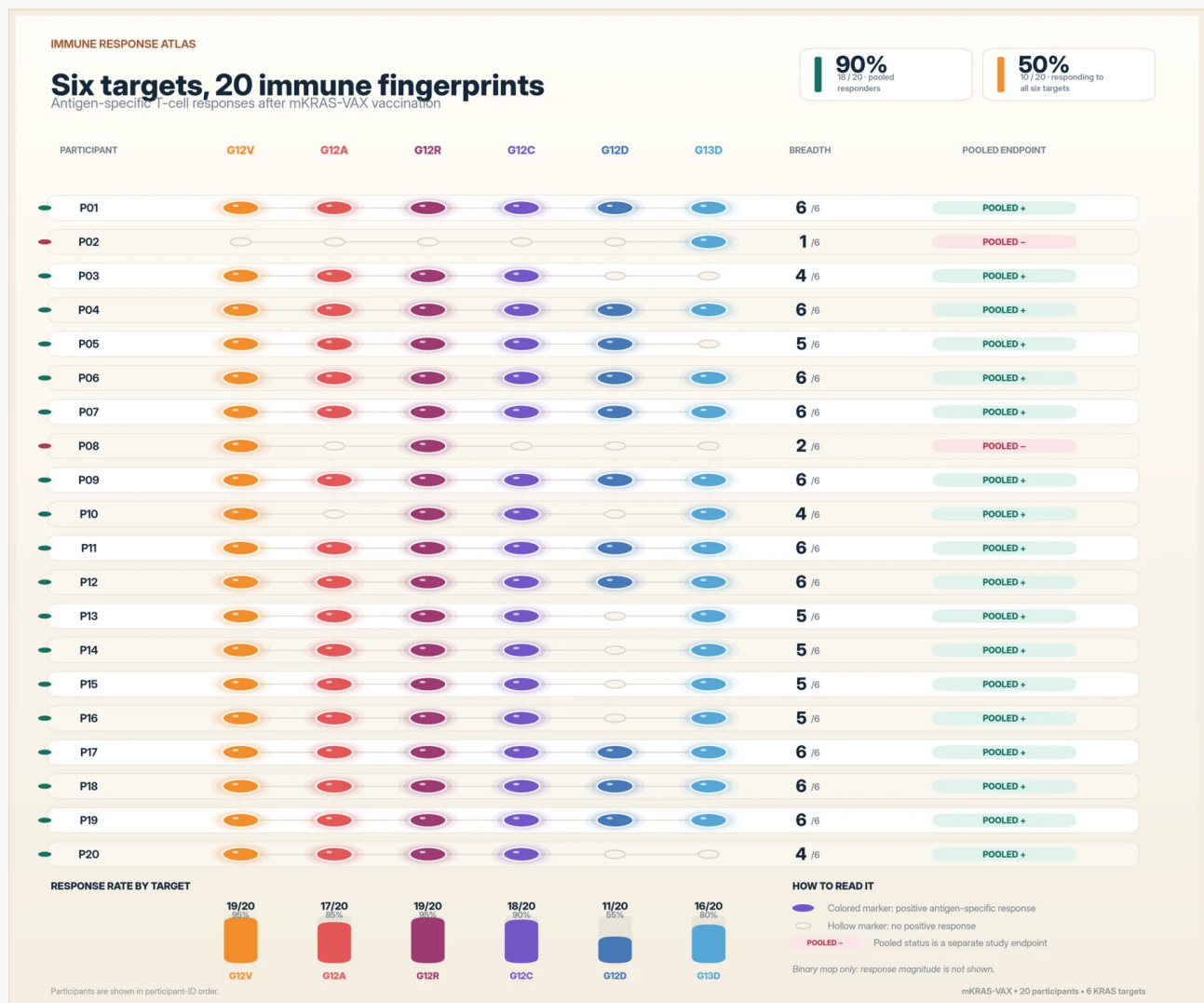
Os resultados coprimários do ensaio eram segurança e mudança na atividade de células T específicas de KRAS mutante no sangue durante as primeiras 17 semanas. O estudo não tinha poder estatístico nem desenho para testar se a vacinação reduzia diagnósticos de cancro ou mortes.

O que os resultados de segurança e imunidade mostraram

Nenhum evento relacionado à vacina acima de grau 2 foi relatado nesses 20 participantes. Reações no local da injeção ocorreram em 85%, fadiga em 70%, calafrios em 40% e sintomas semelhantes aos da gripe em 40%; o artigo descreve esses eventos como autolimitados. É um sinal inicial favorável de segurança, não um perfil completo. Um estudo com 20 pessoas não consegue revelar de forma fiável danos raros ou tardios.

Para perguntar se a vacina havia treinado as células T do sangue a reconhecer KRAS mutante, os investigadores expuseram células sanguíneas recolhidas antes e depois da vacinação aos seis péptidos e usaram um ensaio ELISpot de IFN-gama para contar as células que respondiam. Dezoito dos 20 participantes atingiram o critério pré-especificado de resposta imunitária do artigo: um aumento superior a 2,5 vezes na resposta agrupada aos seis antígenos de KRAS. O aumento agrupado mediano foi de 18,2 vezes, com um intervalo amplo de 1,8 a 167,1. Dez participantes desenvolveram uma resposta estatisticamente significativa contra os seis antígenos, enquanto até os dois abaixo do limiar

de resposta agrupada reagiram a mutações específicas.



Dez participantes apresentaram respostas significativas de células T contra os seis antígenos específicos de mutação. Os dois participantes abaixo do limiar independente de resposta agrupada ainda reagiram a uma ou duas mutações específicas.

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

A resposta não foi idêntica para todas as mutações. G12A, G12V e G12R geralmente produziram sinais maiores do que G12D e G13D. O estudo também encontrou respostas em diferentes tipos de HLA, o que apoia — sem demonstrar — a ideia de que um conjunto compartilhado de péptidos poderia funcionar sem fabricar uma vacina sob medida para cada pessoa.

A «durabilidade» apoia-se em subconjuntos menores

O resultado de persistência do artigo é real, mas o denominador diminui à medida que o seguimento se prolonga.

Dezesseis participantes retornaram para uma recolha anual opcional de sangue, e apenas cinco haviam chegado a uma visita de dois anos no momento do corte dos dados. Em testes diretos *ex vivo*, 3 desses 16 mantinham uma resposta agrupada significativa, e 8 mantinham uma resposta significativa contra pelo menos um antígeno de KRAS. Quando os investigadores expandiram em laboratório as células sanguíneas com péptidos de KRAS, recuperaram respostas nas cinco pessoas examinadas durante o seguimento de longo prazo. Esse procedimento pode revelar células de memória raras, mas não equivale a medir diretamente uma grande resposta circulante.

A sequenciação do receptor de células T aprofundou ainda mais a análise em subconjuntos menores. Para G12D e G12V, a equipa definiu clonótipos **supostamente** induzidos pela vacina por critérios rigorosos de enriquecimento e os acompanhou em três participantes por antígeno. Aqui, supostamente significa inferido pelo momento de aparecimento e pela expansão seletiva após estímulo com KRAS mutante, não demonstrado por um teste direto de que cada receptor se ligava a KRAS. Uma mediana de 18,6% dos clonótipos da fase de priming continuava reativa após um ou dois anos. Isso apoia a persistência de alguma memória imunológica ligada à vacina; não mostra que essas células chegaram ao tecido precursor pancreático nem que impediram uma lesão de se transformar em cancro.

A comparação dos quistos é exploratória, não um resultado de eficácia

Após mediana de 16,5 meses, nenhum dos 20 participantes vacinados havia desenvolvido PDAC nem uma lesão de alto risco que exigisse cirurgia. É uma observação encorajadora e insuficiente para ser interpretada como prevenção. O ensaio não tinha braço de controlo aleatorizado, a coorte era pequena e o cancro de pâncreas pode desenvolver-se ao longo de muitos anos.

Os investigadores também fizeram uma análise post hoc de imagem nos 16 participantes vacinados com exames de seguimento. Três quistos pequenos pareciam ter desaparecido, e outros três diminuíram pelo menos 2 milímetros. A taxa resultante de redução ou desaparecimento, de 37,5%, foi maior do que os 6,8% observados numa coorte de vigilância não vacinada reunida separadamente, com valor p relatado de 0,01 pelo teste exato de Fisher. O teste exato de Fisher compara proporções numa pequena tabela de contagens; sob seu modelo de ausência de diferença, uma distribuição pelo menos tão desigual apareceria ao acaso cerca de 1% das vezes. Isso não corrige a comparação post hoc e não aleatorizada nem transforma associação em causalidade. Para uma explicação simples do que um valor p pode e não pode dizer, veja o guia para ler um resultado clínico.

Esta comparação gera uma hipótese; não estabelece eficácia da vacina. A alocação não foi aleatória, a análise foi post hoc, não havia imagens de seguimento para quatro participantes vacinados e os quistos que desapareceram mediam cerca de 4 milímetros, suficientemente pequenos para que a variabilidade de medição e imagem importe. Os autores dizem explicitamente que não podem excluir efeitos técnicos de imagem e que a amostra e o seguimento são limitados demais para relacionar respostas imunitárias à estabilidade dos quistos ou à incidência de PDAC. Lesões PanIN, os precursores mais comuns, geralmente são invisíveis em imagens de rotina e não foram medidas diretamente.

O que significam fase I e imunogenicidade aqui

Fase I significa que o estudo é um teste inicial em seres humanos, voltado principalmente para tolerabilidade, viabilidade e atividade biológica. Não é a fase do ensaio que estabelece prevenção.

Imunogenicidade significa que a vacina causou uma resposta imunitária mensurável contra seus alvos. Uma resposta de células T é um passo necessário para esta estratégia, mas é um resultado indireto de laboratório, não prova de que o risco de cancro diminuiu.

Interceptação significa tentar interromper o cancro durante um estado de alto risco ou pré-canceroso. Aqui, é o objetivo do programa de investigação, não um resultado demonstrado por este ensaio.

O que isto não demonstra

- **Não** demonstra que mKRAS-VAX previna cancro de pâncreas. Nenhum resultado de eficácia foi estabelecido, não havia braço de controlo aleatorizado e 16,5 meses são pouco diante da história natural do PDAC.
- **Não** demonstra que «nenhum participante desenvolveu PDAC» tenha sido consequência da vacinação. Com 20 participantes de alto risco, o número de cancros esperado num intervalo tão curto é incerto e poderia ser pequeno mesmo sem tratamento.
- **Não** demonstra que a vacina tenha reduzido ou resolvido quistos pré-cancerosos. A comparação dos quistos foi post hoc e não aleatorizada, feita contra uma coorte de vigilância reunida separadamente e não contra um controlo pareado, não tinha imagens de seguimento para quatro participantes vacinados e dependia de quistos pequenos o bastante — cerca de 4 milímetros — para que a variabilidade de medição e imagem importasse.
- **Não** transforma isso numa vacina aprovada. mKRAS-VAX continua experimental e foi testada num único centro, numa coorte muito selecionada.
- **Não** estabelece benefício para pessoas de risco médio, pacientes com PDAC ativo ou todos os grupos de risco hereditário.
- **Não** mostra que as células T do sangue entraram no pâncreas, reconheceram células precursoras no tecido ou causaram mudanças nos quistos. Uma coorte independente de oportunidade antes de cirurgia pretende responder perguntas em escala tecidual.
- **Não** resolve segurança ou durabilidade de longo prazo. Danos raros exigem coortes maiores, e as análises imunológicas mais fortes num ou dois anos usaram subconjuntos pequenos e expansão em laboratório.

Até que ponto são sólidas as evidências?

As evidências são razoavelmente sólidas para as conclusões estreitas de fase I: o artigo relata dados de segurança de curto prazo para a coorte de 20 participantes, 18 atingiram um critério pré-especificado de resposta imunitária no sangue e vários tipos de ensaio apoiaram a presença e a persistência de

células T reativas a KRAS mutante.

As evidências são fracas para benefício clínico porque o desenho não foi construído para estimá-lo. Os critérios de sucesso do ensaio eram segurança e mudança num marcador imunológico sanguíneo. O critério de segurança aborda tolerabilidade de curto prazo, enquanto imunogenicidade é um indicador indireto de benefício clínico; nenhum deles estabelece que o cancro foi prevenido. A ausência de PDAC, a comparação dos quistos e a linguagem de «interceptação» devem ser tratadas como motivos para realizar estudos controlados e mais longos, não como substitutos deles. O estudo também foi iniciado por investigadores num único centro, e alguns experiências imunológicos usaram apenas três a cinco participantes.

Conflitos relevantes devem permanecer visíveis. Vários autores declaram patentes depositadas relacionadas a péptidos de KRAS ou receptores de células T, e são relatadas atividades de consultoria, investigação ou outros vínculos com empresas de biotecnologia e farmacêuticas, incluindo Adventris. Essas declarações não invalidam as medições, mas aumentam a importância de replicação independente e ensaios controlados de eficácia.

Porque é que isso importa

O cancro de pâncreas muitas vezes é detetado tarde demais para tratamento curativo. Mutações de KRAS aparecem cedo e se repetem em muitas lesões precursoras, criando um alvo atraente para uma estratégia imunológica «pronta para uso» antes de existir cancro invasivo. Este ensaio supera um obstáculo inicial: numa pequena coorte de alto risco, o conjunto de péptidos não produziu toxicidade grave relacionada à vacina e geralmente gerou o sinal de células T pretendido.

O obstáculo seguinte é muito maior. Os investigadores precisam mostrar que a resposta chega ao tecido pancreático relevante, persiste com segurança e altera resultados clinicamente significativos em populações maiores e adequadamente controladas. Até lá, este é um resultado promissor de engenharia imunológica, não um resultado de prevenção.

Resumo claro

Um ensaio de fase I num único centro administrou uma vacina peptídica contra seis mutações de KRAS a 20 pessoas com risco familiar ou germinativo de cancro pancreático e alterações císticas do pâncreas. Os eventos adversos relacionados à vacina foram de grau 1 ou 2, e 18 participantes atingiram um critério pré-especificado de resposta de células T específica de KRAS mutante. Análises menores de seguimento encontraram respostas persistentes ou clonótipos supostamente induzidos pela vacina em alguns participantes por até dois anos. Nenhum participante desenvolveu PDAC durante mediana de 16,5 meses, mas o ensaio era de braço único, não aleatorizado e não foi desenhado para testar prevenção. A vacina é experimental; o estudo apoia ensaios maiores de eficácia, não a afirmação de que o cancro de pâncreas foi prevenido.

Verificação sem rodeios

O que o artigo mostra: em 20 participantes selecionados de alto risco, mKRAS-VAX não teve evento relacionado à vacina acima de grau 2 e produziu uma resposta pré-especificada de células T no sangue em 18 de 20. Algumas respostas imunitárias e clonótipos supostamente induzidos pela vacina continuaram detectáveis em visitas posteriores.

O que é promissor, mas não foi demonstrado: que essas células T possam fornecer vigilância imunitária útil contra lesões precursoras pancreáticas e, por fim, reduzir a incidência de PDAC.

O que ele não mostra: prevenção do cancro de pâncreas; eficácia clínica; aprovação; benefício na população geral; destruição de células pré-cancerosas em escala tecidual; ou segurança de longo prazo numa população grande.

Principais limitações: 20 participantes; um único centro; desenho aberto, não aleatorizado, de braço único; mediana curta de seguimento; ausência de resultado de eficácia; análise post hoc de quistos com comparador não aleatorizado; visitas de longo prazo opcionais e pequenos subconjuntos para análises imunológicas; medições limitadas principalmente ao sangue periférico.

Quanta confiança um leitor geral deve ter? Confiança moderada de que a vacina foi tolerável e imunogénica dentro desta pequena coorte. Confiança muito baixa de que ela previna cancro de pâncreas, porque este estudo não testou essa pergunta de uma forma capaz de respondê-la.

Fontes

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>