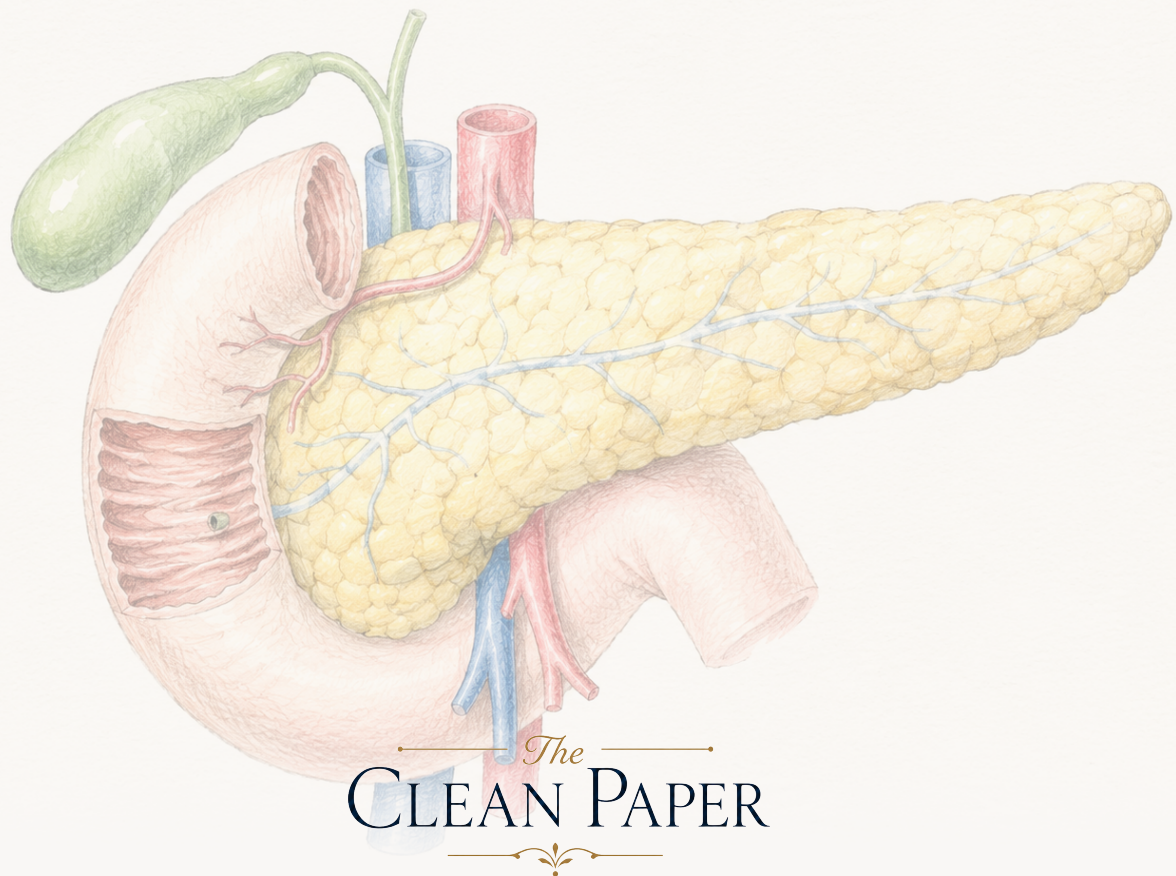




WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Cepivo KRAS je pri 18 od 20 udeležencev z velikim tveganjem sprožilo odzive celic T — to ni dokaz, da preprečuje raka trebušne slinavke

Enocentrično preskušanje faze I je pri 20 ljudeh z dednim ali družinskim tveganjem za raka trebušne slinavke in cističnimi spremembami trebušne slinavke preizkusilo peptidno cepivo KRAS s šestimi mutacijami. Neželeni dogodki, povezani s cepivom, so bili stopnje 1 ali 2, 18 udeležencev je izpolnilo vnaprej določeno merilo odziva celic T v krvi, analize majhnih podskupin pa so pri nekaterih našle vztrajanje imunskega odziva do dveh let. V mediani 16,5 meseca noben udeleženec ni razvil raka trebušne slinavke, vendar je bila študija odprta, nerandomizirana, enoskupinska in ni bila zasnovana za preverjanje preprečevanja raka. Cepivo je eksperimentalno; rezultati upravičujejo večja preskušanja učinkovitosti, ne trditve, da je bil rak preprečen.

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

Cepivo je sprožilo imunski odziv. Ali preprečuje raka, ostaja odprto vprašanje

Eksperimentalno cepivo, usmerjeno proti šestim pogostim mutiranim oblikam **KRAS**, gena, spremenjenega pri večini rakov trebušne slinavke, je sprožilo merljiv odziv celic T pri 18 od 20 ljudi z dednim ali družinskim tveganjem za bolezen. Neželeni dogodki, povezani s cepivom, so bili v tej študiji faze I stopnje 1 ali 2 po lestvici CTCAE Nacionalnega inštituta za raka: stopnja 1 na splošno pomeni blago, stopnja 2 zmerno, lestvica pa se nadaljuje s stopnjo 3 za hudo, stopnja 4 za življenjsko nevarno in stopnja 5 za smrt, povezano z neželenim dogodkom. Nekatere klonotipe celic T, ki jih je sprožilo cepivo, je bilo mogoče najti še eno ali dve leti pozneje. Klonotip je rod celic T, prepoznan po skupnem zaporedju receptorja celice T, zato lahko s sledenjem klonotipom raziskovalci preverjajo, ali iste proti cepivu odzivne celične linije vztrajajo skozi čas.

To so pomembni zgodnji rezultati. So pa precej ožji od trditve »cepivo je preprečilo raka trebušne slinavke«. Preskušanje je bilo majhno, enokrako, odprto in zasnovano okoli **varnosti in imunogenosti**, ne pojavnosti raka. Mediano 16,5 meseca spremljanja nihče od udeležencev ni razvil duktalnega adenokarcinoma trebušne slinavke (PDAC), vendar pri 20 izbranih udeležencih, brez randomizirane kontrolne skupine in z omejenim spremljanjem, to opažanje ne more dokazati preprečevanja.

Pravilno branje je zato dvodelno: cepivo se zdi dovolj izvedljivo in imunogeno, da upravičuje večja preskušanja, njegova klinična korist pa ostaja neznana.

Kdo je vstopil v preskušanje

Preskušanje faze I na Johns Hopkins, registrirano kot **NCT05013216 Cohort A**, je med aprilom 2022 in februarjem 2026 vključilo 20 ljudi. Udeleženci niso bili splošna presejalna populacija. Izpolnjevali so vsaj eno vnaprej določeno merilo visokega tveganja na podlagi družinske anamneze ali **zarodne** različice, ki povečuje nagnjenost k raku — podedovane spremembe DNK, prisotne po vsem telesu, ne mutacije, pridobljene le v tumorju — in vsi so imeli radiološko spremembo trebušne slinavke, razvrščeno kot intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma (IPMN).

Mediana starosti kohorte je bila 66,5 leta. Sedemnajst od 20 je imelo sorodnika prvega kolena s PDAC, 12 jih je nosilo zarodno različico, največja cista trebušne slinavke pa je imela mediani premer 0,7 centimetra. Devet udeležencev je imelo ciste v več kot enem delu trebušne slinavke.

Ta izbor je pomemben. Študija sprašuje, ali je cepljenje sprejemljivo in ali lahko nauči celice T pri nadzorovani skupini z nenavadno visokim tveganjem. Ne pove, kako bi cepivo delovalo pri ljudeh s povprečnim tveganjem, pri bolnikih, ki že imajo raka trebušne slinavke, ali v širši in bolj raznoliki populaciji: 19 od 20 udeležencev je bilo belcev.

Kaj je mKRAS-VAX

KRAS je signalna beljakovina. Mutacije, zaradi katerih ostane stalno vklopljena, so zgodnji gonilni dogodki pri več kot 90 % PDAC in so pogoste tudi v predstopnjah raka trebušne slinavke. **mKRAS-VAX** je združeno sintetično dolgpeptidno cepivo, ki pokriva šest ponavljajočih se mutacij: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D in G13D. Peptidi so verige aminokislin, gradnikov beljakovin; vsak »dolgi« peptid tukaj je bil 21-aminokislinski fragment KRAS z enim mutiranim mestom. **Združeno** pomeni, da je bilo šest vnaprej izdelanih fragmentov zmešanih v eno standardizirano strategijo cepiva, namesto da bi za vsakega udeleženca posebej izdelali zaporedje.

Udeleženci so prejeli štiri kroge cepljenja v 1., 3., 5. in 13. tednu. Vsak krog je združil peptidni nabor z imunostimulacijskim adjuvansom poly-ICLC in ga vnesel z več podkožnimi injekcijami. **Adjuvans** je pomožna sestavina, ki okrepi ali usmeri imunski odziv proti tarči cepiva; poly-ICLC sam ni bil tarča KRAS. Namen ni bil imunskemu sistemu reči »prepoznavaj edinstven tumor te osebe«, temveč »prepoznavaj ta nabor skupnih mutiranih zaporedij KRAS, ki se ponavljajo v predstopnjah raka trebušne slinavke«.

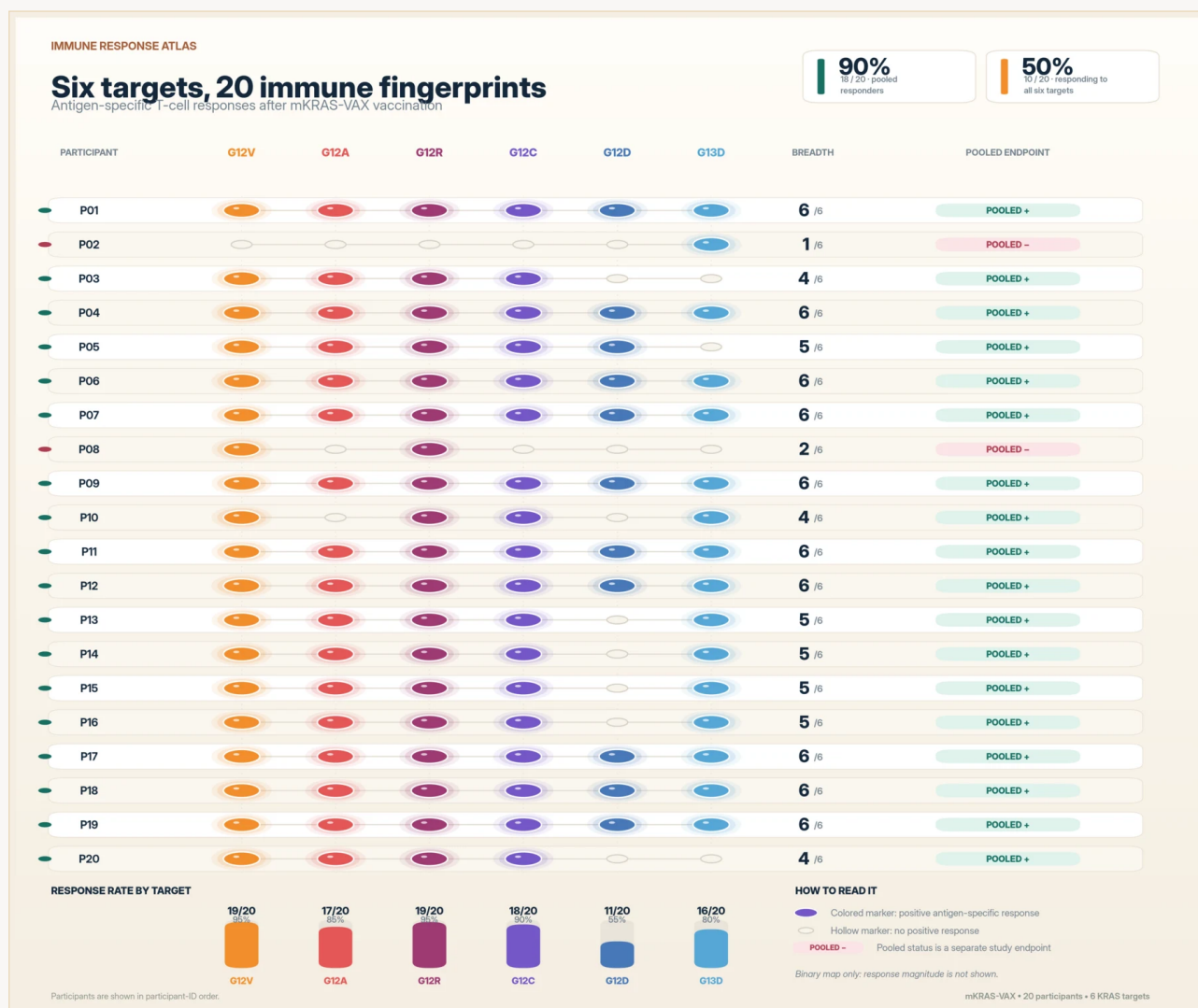
Načrtovana formulacija je pri vsakem krogu uporabljala isti nabor šestih mutacij, ki ni bil personaliziran; ni bila preoblikovana za vsako osebo ali obisk. Obstajala je ena proizvodna omejitev: peptid G12A je bil iz nekaterih odmerkov izpuščen, članek pa ne poroča o statistično pomembni razliki v odzivu na G12A med udeleženci, ki so ga prejeli v vsaj treh od štirih krogov, in tistimi, pri katerih je bil izpuščen.

So-primarni končni točki preskušanja sta bili varnost in sprememba aktivnosti celic T, specifičnih za mutirani KRAS, v krvi do 17. tedna. Preskušanje ni bilo statistično načrtovano niti zasnovano za preverjanje, ali je cepljenje zmanjšalo diagnoze raka ali smrti.

Kaj so pokazali varnostni in imunski rezultati

Pri teh 20 udeležencih niso poročali o nobenem z zdravljenjem povezanim dogodku nad stopnjo 2. Reakcije na mestu injiciranja so se pojavile pri 85 %, utrujenost pri 70 %, mrzlica pri 40 % in gripi podobni simptomi pri 40 %; članek jih opisuje kot samoomejujoče. To je ugoden zgodnji signal varnosti, ne popoln varnostni profil. Študija z 20 ljudmi ne more zanesljivo odkriti redkih ali zapoznelih škodljivih učinkov.

Da bi preverili, ali je cepivo naučilo krvne celice T prepoznavati mutirani KRAS, so raziskovalci krvne celice, zbrane pred cepljenjem in po njem, izpostavili šestim peptidom in z IFN-gama ELISpot testom šteli odzivne celice. Osemnajst od 20 udeležencev je izpolnilo vnaprej določeno merilo imunskega odzivnika v članku: več kot 2,5-kratno povečanje združenega odziva na šest antigenov KRAS. Mediano združeno povečanje je bilo 18,2-kratno, z velikim razponom od 1,8 do 167,1. Deset udeležencev je razvilo statistično pomemben odziv na vseh šest antigenov, celo dva udeleženca pod združenim pragom odzivnika pa sta reagirala na izbrane mutacije.



Deset udeležencev je imelo pomemben odziv celic T na vseh šest mutacijsko specifičnih antigenov. Dva udeleženca pod ločenim pragom združenega odziva sta se kljub temu odzvala na eno ali dve izbrani mutaciji.

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

Odziv ni bil enak med mutacijami. G12A, G12V in G12R so na splošno povzročili večje signale kot G12D in G13D. Študija je našla odzive tudi pri različnih tipih HLA, kar podpira — ne pa dokazuje — zamisel, da bi skupni peptidni nabor lahko deloval brez izdelave cepiva po meri za vsakega posameznika.

»Trajnost« temelji na manjših podskupinah

Rezultat o vztrajanju je resničen, vendar se imenovalc z globino spremljanja zmanjšuje.

Šestnajst udeležencev se je vrnilo na neobvezni letni odvzem krvi, le pet pa jih je do presečnega datuma doseglo dveletni obisk. Pri neposrednem testu ex vivo so 3 od teh 16 ohranili pomemben združen odziv, 8 pa pomemben odziv na vsaj en antigen KRAS. Ko so raziskovalci krvne celice v laboratoriju razširili s peptidi KRAS, so pri vseh petih ljudeh, testiranih ob dolgoročnem spreml-

janju, ponovno zaznali odzive. Ta postopek lahko razkrije redke spominske celice, vendar ni isto kot neposredna meritev velikega odziva v krvi.

Sekvenciranje receptorjev celic T je šlo globlje v še manjših podskupinah. Za G12D in G12V je ekipa opredelila **domnevne** klonotipe, ki jih je sprožilo cepivo, z uporabo strogih meril obogatitve in jih spremljala pri treh udeležencih na antigen. »Domnevni« tukaj pomeni sklepani iz njihovega časovnega pojavljanja in selektivnega širjenja po stimulaciji z mutiranim KRAS, ne dokazani z neposrednim testom, da vsak receptor veže KRAS. Mediana 18,6 % klonotipov iz faze primarnega odziva je ostala reaktivna po enem ali dveh letih. To podpira vztrajanje dela s cepivom povezane imunske memorije; ne kaže, da so te celice prišle v predstopnje tkiva trebušne slinavke ali preprečile, da bi sprememba postala rak.

Primerjava cist je raziskovalna, ne rezultat učinkovitosti

Po mediani spremljanja 16,5 meseca nihče od 20 cepljenih udeležencev ni razvil PDAC ali visoko tvegane spremembe, ki bi zahtevala operacijo. To je spodbudno opažanje in premalo za razlago kot preprečevanje. Preskušanje ni imelo randomizirane kontrolne skupine, kohorta je bila majhna, rak trebušne slinavke pa se lahko razvija več let.

Raziskovalci so opravili tudi post hoc slikovno analizo pri 16 cepljenih udeležencih, ki so imeli kontrolne posnetke. Tri majhne ciste so navidez izginile, tri pa se zmanjšale za vsaj 2 milimetra. Nastala stopnja zmanjšanja ali izginotja 37,5 % je bila višja od 6,8 % v ločeno sestavljeni necepljeni nadzorni kohorti, poročana Fisherjeva eksaktna p-vrednost pa je bila 0,01. Fisherjev eksaktni test primerja deleže v majhni tabeli števil; v modelu brez razlike bi se vsaj tako neenakomeren razcep pojavil približno 1 % časa po naključju. To ne popravi post hoc, nerandomizirane primerjave in povezave ne spremeni v vzročnost. Za preprost opis, kaj p-vrednost lahko in česa ne more povedati, glej vodnik za branje kliničnega rezultata.

Ta primerjava ustvarja hipotezo; ne dokazuje učinkovitosti cepiva. Razporeditev ni bila randomizirana, analiza je bila post hoc, slikovni podatki niso bili na voljo za štiri cepljene udeležence, ciste, ki so izginile, pa so bile velike okoli 4 milimetre — dovolj majhne, da sta pomembni merilna in slikovna variabilnost. Avtorji izrecno pravijo, da ne morejo izključiti tehničnih učinkov slikanja ter da sta vzorec in spremljanje preveč omejena, da bi imunske odzive povezali s stabilnostjo cist ali pojavnostjo PDAC. Lezije PanIN, najpogostejše predstopnje, so pri rutinskem slikanju običajno nevidne in jih niso neposredno merili.

Kaj tukaj pomenita faza I in imunogenost

Faza I pomeni, da je študija zgodnji preizkus pri ljudeh, osredotočen predvsem na prenašanje, izvedljivost in biološko aktivnost. To ni faza preskušanja, ki vzpostavlja preprečevanje.

Imunogenost pomeni, da je cepivo povzročilo merljiv imunski odziv proti svojim tarčam. Odziv celic T je nujen korak za to strategijo, vendar je nadomestni laboratorijski rezultat, ne dokaz, da se je tveganje raka zmanjšalo.

Prestrezanje pomeni poskus ustaviti raka v stanju visokega tveganja ali predstopnje. Tukaj je cilj raziskovalnega programa, ne izid, ki ga je to preskušanje dokazalo.

Česa to ne dokazuje

- **Ne** kaže, da mKRAS-VAX preprečuje raka trebušne slinavke. Končna točka učinkovitosti ni bila določena, randomizirane kontrolne skupine ni bilo, 16,5 meseca pa je kratko v primerjavi z naravnim potekom PDAC.
- **Ne** kaže, da je bilo dejstvo »noben udeleženec ni razvil PDAC« posledica cepljenja. Pri 20 visoko tveganih udeležencih je število rakov, pričakovanih v tako kratkem obdobju, negotovo in je lahko majhno tudi brez zdravljenja.
- **Ne** kaže, da je cepivo skrčilo ali odpravilo predrakave ciste. Primerjava cist je bila post hoc in nerandomizirana, uporabila je ločeno sestavljeno nadzorno kohorto namesto usklajene kontrole, manjkale so kontrolne slike za štiri cepljene udeležence, odločilne ciste pa so bile tako majhne (okoli 4 milimetre), da sta merilna in slikovna variabilnost pomembni.
- **Ne** pomeni, da je cepivo odobreno. mKRAS-VAX ostaja eksperimentalno in je bilo testirano v enem centru na ozko izbrani kohorti.
- **Ne** vzpostavlja koristi za ljudi s povprečnim tveganjem, bolnike z aktivnim PDAC ali vse skupine z dednim tveganjem.
- **Ne** kaže, da so krvne celice T vstopile v trebušno slinavko, v tkivu prepoznale predstopnje ali povzročile spremembe cist. Ločena kohorta »window-of-opportunity« naj bi preverjala vprašanja na ravni tkiva.
- **Ne** določa dolgoročne varnosti ali trajnosti. Redki škodljivi učinki zahtevajo večje kohorte, najmočnejše analize imunosti po enem do dveh letih pa so uporabljale majhne podskupine in laboratorijsko širjenje celic.

Kako močni so dokazi?

Dokazi so razumno močni za ozke sklepe faze I: članek poroča o kratkoročnih varnostnih podatkih za kohorto 20 udeležencev, 18 jih je doseglo vnaprej določeno merilo krvnega imunskega odziva, več vrst testov pa je podprlo prisotnost in vztrajanje celic T, odzivnih na mutirani KRAS.

Dokazi za klinično korist so šibki, ker zasnova ni bila namenjena ocenjevanju te koristi. Merili uspeha preskušanja sta bili varnost in sprememba imunskega označevalca v krvi. Varnostna končna točka naslavlja kratkoročno prenašanje, imunogenost pa je nadomestek za klinično korist; nobena ne dokazuje preprečevanja raka. Odsotnost PDAC, primerjava cist in jezik »prestrezanja« naj bodo razlogi za nadzorovane, daljše študije — ne nadomestki zanje. Študija je bila raziskovalno vodena v enem centru, nekateri imunološki poskusi pa so uporabljali le tri do pet udeležencev.

Pomembno je ohraniti vidne tudi konflikte interesov. Več avtorjev poroča o vloženi patentih,

povezanih s peptidi KRAS ali receptorji celic T, ter o svetovalnih, raziskovalnih ali drugih povezavah z biotehnološkimi in farmacevtskimi podjetji, vključno z Adventris. Ta razkritja meritev ne razveljavijo, povečajo pa pomen neodvisne ponovitve in nadzorovanih preskušanj učinkovitosti.

Zakaj je pomembno

Rak trebušne slinavke pogosto odkrijejo prepozno za kurativno zdravljenje. Mutacije KRAS nastanejo zgodaj in se ponavljajo v številnih predstopnjah, zato so privlačna tarča za standardizirano imunsko strategijo, še preden invazivni rak obstaja. To preskušanje je prestalo zgodnjo oviro: v majhni visoko tvegani kohorti peptidni nabor ni povzročil hude toksičnosti, povezane s cepivom, in je navadno ustvaril želeni signal celic T.

Naslednja ovira je mnogo višja. Raziskovalci morajo pokazati, da odziv doseže relevantno tkivo trebušne slinavke, varno vztraja in spreminja klinično pomembne izide v večjih in ustrezno nadzorovanih populacijah. Do takrat je to obetaven rezultat imunskega inženirstva, ne rezultat preprečevanja.

Kratek povzetek

Enocentrično preskušanje faze I je cepivo s peptidi šestih mutacij KRAS dalo 20 ljudem z družinskim ali zarodnim tveganjem raka trebušne slinavke in cističnimi spremembami trebušne slinavke. Neželeni dogodki, povezani s cepivom, so bili stopnje 1 ali 2, 18 udeležencev pa je doseglo vnaprej določeno merilo odziva celic T, specifičnega za mutirani KRAS. Manjše analize spremljanja so pri nekaterih udeležencih do dve leti odkrile vztrajajoče odzive ali domnevne klonotipe, ki jih je sprožilo cepivo. Med medianim spremljanjem 16,5 meseca nihče ni razvil PDAC, vendar je bilo preskušanje enokrako, nerandomizirano in ni bilo zasnovano za preverjanje preprečevanja. Cepivo je eksperimentalno; študija podpira večja preskušanja učinkovitosti, ne trditve, da je rak trebušne slinavke preprečen.

Preverjanje brez olepševanja

Kaj članek pokaže: Pri 20 izbranih visoko tveganih udeležencih mKRAS-VAX ni imel poročanega z zdravljenjem povezanega dogodka nad stopnjo 2 in je pri 18 od 20 povzročil vnaprej določeni krvni odziv celic T. Nekateri imunski odzivi in domnevni s cepivom povzročeni klonotipi so ostali zaznavni ob poznejših obiskih.

Kaj je obetavno, vendar nedokazano: Da bi te celice T lahko izvajale koristni imunski nadzor predstopnj raka trebušne slinavke in sčasoma zmanjšale pojavnost PDAC.

Česa članek ne pokaže: Preprečevanja raka trebušne slinavke; klinične učinkovitosti; odobritve; ko-

risti v splošni populaciji; ubijanja predrakavih celic v tkivu; ali dolgoročne varnosti v veliki populaciji.

Glavne omejitve: Dvajset udeležencev; en center; odprto, nerandomizirano in enokrako preskušanje; kratko mediano spremljanje; brez končne točke učinkovitosti; post hoc analiza cist z nerandomizirano primerjavo; neobvezni dolgoročni obiski in majhne podskupine imunskih analiz; meritve večinoma omejene na periferno kri.

Koliko zaupanja naj ima splošni bralec? Zmerno zaupanje, da je bilo cepivo v tej majhni kohorti prenašano in imunogeno. Zelo malo zaupanja, da preprečuje raka trebušne slinavke, ker ta študija vprašanja ni testirala na način, ki bi nanj lahko odgovoril.

Viri

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>