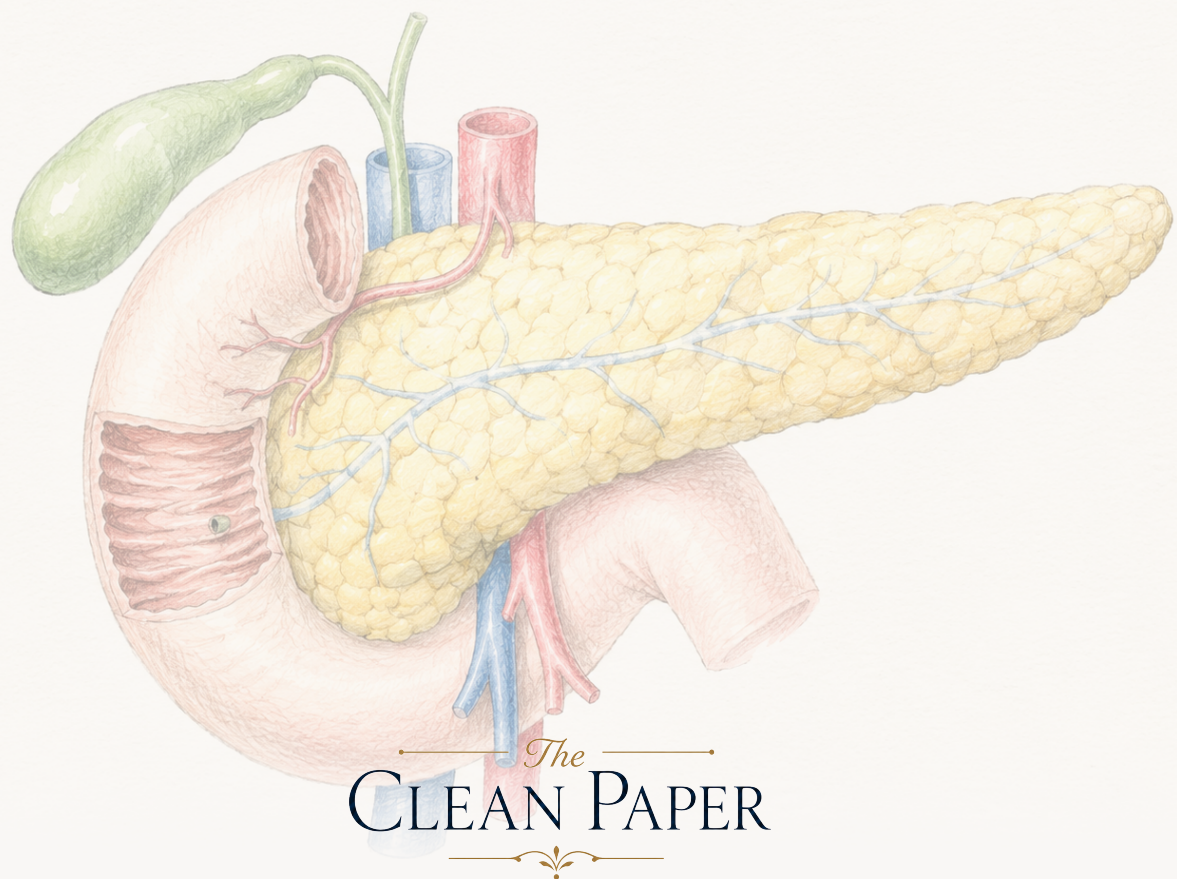




WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Ett KRAS-vaccin utlöste T-cellsvar hos 18 av 20 högriskdeltagare — inte bevis för att det förebygger bukspottkörtelcancer

En fas I-studie vid ett enda center testade ett peptidvaccin mot sex KRAS-mutationer hos 20 personer med ärftlig eller familjär risk för bukspottkörtelcancer och cystiska avvikelser i bukspottkörteln. Vaccinrelaterade biverkningar var grad 1 eller 2, 18 deltagare uppfyllde ett fördefinierat kriterium för T-cellsvar i blodet och analyser av små undergrupper fann viss immunologisk persistens upp till två år. Ingen deltagare utvecklade bukspottkörtelcancer under en median på 16,5 månader, men studien var öppen, icke-randomiserad, enarmad och inte utformad för att testa prevention. Vaccinet är experimentellt; resultaten motiverar större effektstudier, inte påståenden om att cancer förebyggdes.

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

Vaccinet gav ett immunsvär. Om det förebygger cancer är fortfarande en öppen fråga

Ett experimentellt vaccin riktat mot sex vanliga muterade former av **KRAS**, genen som är förändrad i de flesta bukspottkörtelcancer, utlöste ett mätbart T-cellsvar hos 18 av 20 personer med ärftlig eller familjär risk för sjukdomen. De vaccinrelaterade biverkningar som rapporterades i denna fas I-studie var grad 1 eller 2 på National Cancer Institutes CTCAE-skala: grad 1 betyder i allmänhet lindrig och grad 2 måttlig; skalan fortsätter med grad 3 allvarig, grad 4 livshotande och grad 5 död relaterad till en oönskad händelse. Vissa vaccininducerade T-cellsklonotyper kunde fortfarande hittas ett eller två år senare. En klonotyp är en härstamningslinje av T-celler som identifieras genom en gemensam T-cellsreceptorsekvens, så genom att följa klonotyper kan forskarna fråga om samma vaccinreaktiva linjer finns kvar över tid.

Det är meningsfulla tidiga resultat. De är också mycket snävare än "ett vaccin förebyggde bukspottkörtelcancer". Studien var liten, enarmad, öppen och utformad kring **säkerhet och immunogenitet**, inte cancerincidens. Ingen deltagare utvecklade duktalt adenokarcinom i bukspottkörteln (PDAC) under en medianuppföljning på 16,5 månader, men med 20 utvalda deltagare, ingen randomiserad kontrollgrupp och begränsad uppföljning kan observationen inte visa prevention.

Rätt läsning har därför två delar: vaccinet verkar tillräckligt genomförbart och immunogent för att motivera större studier, medan den kliniska nyttan fortfarande är okänd.

Vilka som deltog i studien

Johns Hopkins fas I-studie, registrerad som **NCT05013216 kohort A**, inkluderade 20 personer mellan april 2022 och februari 2026. Deltagarna var inte en allmän screeningpopulation. De uppfyllde minst ett fördefinierat högriskkriterium baserat på familjehistoria eller en cancerpredisponerande **germlinevariant** — en nedärvd DNA-förändring som finns i hela kroppen, till skillnad från en mutation som bara uppstår i en tumör — och samtliga hade en radiologisk avvikelse i bukspottkörteln klassificerad som intraduktal papillär mucinös neoplasi (IPMN).

Kohortens medianålder var 66,5 år. Sjutton av 20 hade en förstagrads släkting med PDAC, 12 bar en germlinevariant och den största bukspottkörtelcystan hade en mediandiameter på 0,7 centimeter. Nio deltagare hade cystor i mer än en del av bukspottkörteln.

Urvalet spelar roll. Studien frågar om vaccinationen tolereras och kan träna T-celler i en övervakad grupp med ovanligt hög risk. Den säger inte hur vaccinet skulle fungera hos personer med genomsnittlig risk, hos patienter som redan har bukspottkörtelcancer eller i en bredare och mer varierad population: 19 av de 20 deltagarna var vita.

Vad mKRAS-VAX är

KRAS är ett signalprotein. Mutationer som låser det i aktivt läge är tidiga drivande händelser i mer än 90 procent av PDAC och är också vanliga i förstadier i bukspottkörteln. **mKRAS-VAX** är ett poolat vaccin av syntetiska långpeptider som täcker sex återkommande mutationer: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D och G13D. Peptider är kedjor av aminosyror, proteinernas byggstenar; här var varje "lång" peptid ett KRAS-fragment på 21 aminosyror som innehöll ett muterat ställe. **Poolat** betyder att de sex färdigtillverkade fragmenten blandades i en gemensam standardiserad vaccinstrategi i stället för att en sekvens specialbyggdes för varje deltagare.

Deltagarna fick fyra vaccinationsomgångar vecka 1, 3, 5 och 13. Varje omgång kombinerade peptidpoolen med det immunstimulerande adjuvanset poly-ICLC och gavs via flera subkutana injektionsställen. Ett **adjuvans** är en hjälpkomponent som förstärker eller styr immunsvaret mot vaccinets mål; poly-ICLC var inte i sig ett KRAS-mål. Den avsedda lärdomen för immunsystemet var inte "känn igen en persons unika tumör", utan "känn igen en uppsättning gemensamma muterade KRAS-sekvenser som återkommer i förstadier till bukspottkörtelcancer".

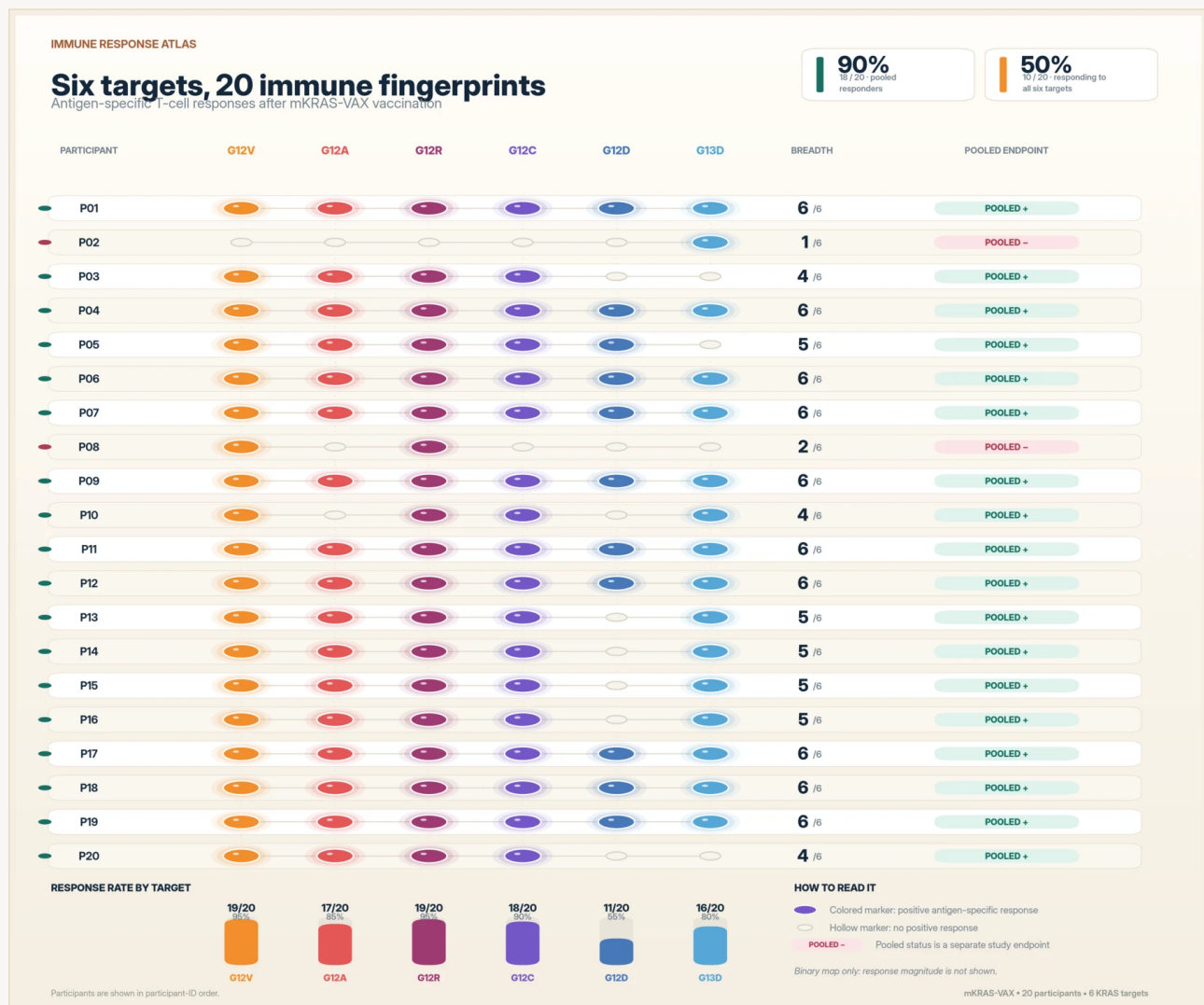
Den planerade formuleringen använde samma icke-personanpassade pool med sex mutationer vid varje omgång; den omkonstruerades inte för varje person eller besök. Det fanns ett tillverkningsförbehåll: G12A-peptiden saknades i vissa doser, och artikeln rapporterar ingen signifikant skillnad i G12A-svar mellan deltagare som fick den vid minst tre av fyra omgångar och dem för vilka den togs bort.

Studiens samprimära utfall var säkerhet och förändring av mutant-KRAS-specifik T-cellsaktivitet i blod inom 17 veckor. Den hade varken statistisk styrka eller utformning för att testa om vaccination minskade cancerdiagnoser eller dödsfall.

Vad resultaten om säkerhet och immunsvår visade

Ingen vaccinrelaterad händelse över grad 2 rapporterades hos de 20 deltagarna. Reaktionen vid injektionsstället förekom hos 85 procent, trötthet hos 70 procent, frossa hos 40 procent och influensaliknande symtom hos 40 procent; artikeln beskriver händelserna som självbegränsande. Det är en gynnsam tidig säkerhetssignal, inte en fullständig säkerhetsprofil. En studie med 20 personer kan inte på ett tillförlitligt sätt avslöja ovanliga eller fördröjda skador.

För att fråga om vaccinet hade tränat T-celler i blodet att känna igen muterat KRAS exponerade forskarna blodceller insamlade före och efter vaccination för de sex peptiderna och använde ett IFN-gamma-ELISpot-test för att räkna svarande celler. Arton av 20 deltagare uppfyllde artikelns fördefinierade kriterium för immunsvår, en ökning på mer än 2,5 gånger i det poolade svaret över de sex KRAS-antigenerna. Medianökningen i det poolade svaret var 18,2 gånger, med ett brett intervall från 1,8 till 167,1. Tio deltagare utvecklade ett statistiskt signifikant svar mot alla sex antigener, medan även de två deltagare som låg under den poolade svarströskeln reagerade på utvalda mutationer.



Tio deltagare hade signifikanta T-cellsvar mot alla sex mutationsspecifika antigener. De två deltagare som låg under den separata tröskeln för poolat svar reagerade ändå mot en eller två utvalda mutationer.

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

Svaret var inte identiskt mellan mutationerna. G12A, G12V och G12R gav i allmänhet större signaler än G12D och G13D. Studien fann också svar över varierande HLA-typer, vilket stöder — men inte bevisar — tanken att en gemensam peptidpool skulle kunna fungera utan att ett vaccin specialbyggs för varje person.

”Varaktigt” bygger på mindre undergrupper

Artikeln resultat om persistens är verkligt, men nämnaren krymper ju längre uppföljningen går.

Sexton deltagare återkom för frivillig årlig blodprovstagning, och bara fem hade hunnit till ett tvåårsbesök vid datastoppet. I direkt ex vivo-testning behöll 3 av dessa 16 ett signifikant poolat svar och 8 ett signifikant svar mot minst ett KRAS-antigen. När forskarna expanderade blodceller med KRAS-peptider i laboratoriet återfann de svar hos samtliga fem personer som testades vid

långtidsuppföljningen. Förfarandet kan avslöja sällsynta minnesceller, men är inte detsamma som att direkt mäta ett stort cirkulerande svar.

Sekvensering av T-cellsreceptorer gick djupare i ännu mindre undergrupper. För G12D och G12V definierade gruppen **förmodade** vaccinerade klonotyper med stränga anrikningskriterier och följde dem hos tre deltagare per antigen. Här betyder förmodade att de härleddes från sin tidpunkt och selektiva expansion efter stimulering med muterat KRAS, inte att varje receptor genom ett direkt test visades binda KRAS. En median på 18,6 procent av klonotyperna från primingfasen förblev reaktiva efter ett eller två år. Det stöder att en del vaccinanknutet immunminne kvarstår; det visar inte att cellerna nådde förstadiet i bukspottkörteln eller hindrade en förändring från att bli cancer.

Jämförelsen av cystor är utforskande, inte ett effektresultat

Efter en median på 16,5 månader hade ingen av de 20 vaccinerade deltagarna utvecklat PDAC eller en högriskförändring som krävde kirurgi. Det är uppmuntrande att observera men otillräckligt för att tolka som prevention. Studien saknade randomiserad kontrollarm, kohorten var liten och bukspottkörtelcancer kan utvecklas under många år.

Forskarna gjorde också en post hoc-analys av bilder hos de 16 vaccinerade deltagare som hade uppföljande undersökningar. Tre små cystor tycktes försvinna och tre minskade med minst 2 millimeter. Den resulterande andelen minskning eller försvinnande på 37,5 procent var högre än 6,8 procent i en separat sammanställd ovaccinerad övervakningskohort, med ett rapporterat p-värde på 0,01 från Fishers exakta test. Fishers exakta test jämför proportioner i en liten frekvenstabell; under dess modell med ingen skillnad skulle en minst lika ojämn fördelning uppstå av slumpen omkring 1 procent av gångerna. Det reparerar inte den post hoc-baserade, icke-randomiserade jämförelsen och förvandlar inte association till orsak. För en lättillgänglig förklaring av vad ett p-värde kan och inte kan säga, se guiden till att läsa ett kliniskt resultat.

Jämförelsen skapar en hypotes; den fastställer inte vaccineffekt. Fördelningen randomiserades inte, analysen var post hoc, bilddata saknades för fyra vaccinerade deltagare och cystorna som försvann var omkring 4 millimeter — små nog för att mät- och bildvariabilitet ska spela roll. Författarna säger uttryckligen att de inte kan utesluta tekniska bildeffekter och att urvalet och uppföljningen är för begränsade för att koppla immunsvaret till cystastabilitet eller PDAC-incidens. PanIN-förändringar, de vanligaste förstadierna, är vanligen osynliga med rutinmässig bilddiagnostik och mättes inte direkt.

Vad fas I och immunogenitet betyder här

Fas I betyder att studien är ett tidigt test på människor som främst fokuserar på tolerabilitet, genomförbarhet och biologisk aktivitet. Det är inte den studiefas som fastställer prevention.

Immunogenitet betyder att vaccinet gav ett mätbart immunsvaret mot sina mål. Ett T-cellsvar är ett nödvändigt steg för denna strategi, men det är ett surrogatresultat i laboratoriet, inte bevis för att cancerrisken minskade.

Interception betyder att försöka stoppa cancer i ett högrisk- eller förstadium. Här är det forskningsprogrammets mål, inte ett utfall som denna studie har visat.

Vad detta inte bevisar

- Det visar **inte** att mKRAS-VAX förebygger bukspottkörtelcancer. Inget effektutfall fastställdes, ingen randomiserad kontrollarm fanns och 16,5 månader är kort jämfört med PDAC:s naturliga förlopp.
- Det visar **inte** att ”ingen deltagare utvecklade PDAC” orsakades av vaccinationen. Med 20 högriskdeltagare är det osäkert hur många cancrar som skulle förväntas under detta korta intervall, och antalet kan vara litet även utan behandling.
- Det visar **inte** att vaccinet krympte eller avlägsnade förstadiécystor. Cystjämförelsen var post hoc och icke-randomiserad, använde en separat sammanställd övervakningskohort snarare än en matchad kontroll, saknade uppföljande bilddiagnostik för fyra vaccinerade deltagare och byggde på cystor så små — omkring 4 millimeter — att mät- och bildvariabilitet kan spela roll.
- Det gör **inte** detta till ett godkänt vaccin. mKRAS-VAX är fortfarande experimentellt och testades på ett center i en snävt utvald kohort.
- Det fastställer **inte** nytta för personer med genomsnittlig risk, patienter med aktiv PDAC eller alla grupper med ärftlig risk.
- Det visar **inte** att T-celler i blodet tog sig in i bukspottkörteln, kände igen förstadiéceller i vävnaden eller orsakade cystförändringar. En separat studie före operation är avsedd att undersöka frågor på vävnadsnivå.
- Det avgör **inte** långtidssäkerhet eller varaktighet. Sällsynta skador kräver större kohorter, och de starkaste immunanalyserna efter ett till två år använde små undergrupper och laboratorieexpansion.

Hur starka är beläggen?

Beläggen är rimligt starka för de snäva fas I-slutsatserna: artikeln rapporterar kortsiktiga säkerhetsdata för kohorten på 20 personer, 18 uppfyllde ett fördefinierat blodbaserat kriterium för immunsvaret och flera analysmetoder stödde förekomst och persistens av T-celler reaktiva mot muterat KRAS.

Beläggen för klinisk nytta är svaga eftersom upplägget inte byggdes för att uppskatta den. Studi-ens framgångskriterier var säkerhet och förändring i en immunmarkör i blodet. Säkerhetsutfallet gäller kortsiktig tolerabilitet, medan immunogenicitet är ett surrogat för klinisk nytta; inget av dem visar att cancer förebyggdes. Frånvaron av PDAC, cystjämförelsen och språket om ”interception” bör behandlas som skäl att genomföra kontrollerade, längre studier — inte som ersättning för dem. Studien initierades dessutom av forskarna vid ett enda center, och vissa immunologiska experiment omfattade bara tre till fem deltagare.

Relevanta intressekonflikter bör vara synliga. Flera författare rapporterar inlämnade patent relaterade till KRAS-peptider eller T-cellsreceptorer, och författare uppger konsultuppdrag, forskningssamarbeten eller andra band till bioteknik- och läkemedelsföretag, däribland Adventris. Uppgifterna ogiltigförklarar inte mätningarna, men ökar vikten av oberoende replikation och kontrollerade effektstudier.

Varför det spelar roll

Bukspottkörtelcancer upptäcks ofta för sent för botande behandling. KRAS-mutationer uppstår tidigt och återkommer i många förstadietförändringar, vilket gör dem till ett lockande mål för en standardiserad immunstrategi innan invasiv cancer finns. Studien klarar ett tidigt hinder: i en liten högriskkohort gav peptidpoolen ingen svår vaccinrelaterad toxicitet och skapade vanligen den avsedda T-cellssignalen.

Nästa hinder är mycket högre. Forskarna måste visa att svaret når relevant vävnad i bukspottkörteln, kvarstår säkert och förändrar kliniskt meningsfulla utfall i större och lämpligt kontrollerade populationer. Fram till dess är detta ett lovande resultat inom immunteknik, inte ett preventionsresultat.

Kort sammanfattning

En fas I-studie vid ett enda center gav ett peptidvaccin mot sex KRAS-mutationer till 20 personer med familjär eller nedärvd risk för bukspottkörtelcancer och cystiska avvikelser i bukspottkörteln. Vaccinrelaterade biverkningar var grad 1 eller 2, och 18 deltagare uppfyllde ett fördefinierat kriterium för mutant-KRAS-specifikt T-cellsvar. Mindre uppföljningsanalyser fann kvarstående svar eller förmodade vaccininducerade klonotyper hos vissa deltagare upp till två år. Ingen deltagare utvecklade PDAC under en median på 16,5 månader, men studien var enarmad, icke-randomiserad och inte utformad för att testa prevention. Vaccinet är experimentellt; studien stöder större effektstudier, inte påståendet att bukspottkörtelcancer har förebyggts.

Rakt på sak

Vad artikeln visar: Hos 20 utvalda högriskdeltagare rapporterades ingen vaccinrelaterad händelse över grad 2, och mKRAS-VAX gav ett fördefinierat T-cellsvar i blodet hos 18 av 20. Vissa immunsvär och förmodade vaccininducerade klonotyper kunde fortfarande upptäckas vid senare besök.

Vad som är lovande men inte visat: Att dessa T-celler skulle kunna ge användbar immunövervakning mot förstadier i bukspottkörteln och så småningom minska PDAC-incidensen.

Vad den inte visar: Prevention av bukspottkörtelcancer; klinisk effekt; godkännande; nytta i allmänbefolkningen; avdödning av förstadietceller i vävnad; eller långtidssäkerhet i en stor population.

Viktigaste begränsningarna: Tjugo deltagare; ett center; öppen, icke-randomiserad och enarmad studie; kort medianuppföljning; inget effektutfall; post hoc-analys av cystor med en icke-randomiserad jämförelsegrupp; frivilliga långtidsbesök och små undergrupper för immunanalys; mätningar huvudsakligen begränsade till perifert blod.

Hur stor tillit bör en allmän läsare ha? Måttlig tillit till att vaccinet tolererades och var immunogent i denna lilla kohort. Mycket låg tillit till att det förebygger bukspottkörtelcancer, eftersom studien inte prövade den frågan på ett sätt som kan besvara den.

Källor

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>