



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

วัคซีน KRAS กระตุ้นการตอบสนองของ T cell ในผู้เข้าร่วมความเสี่ยงสูง 18 จาก 20 คน — ไม่ใช่หลักฐานว่าป้องกันมะเร็งตับอ่อนได้

การทดลองระยะที่ 1 ในศูนย์เดียวทดสอบวัคซีนเปปไทด์ KRAS ที่ครอบคลุมการกลายพันธุ์ทุกแบบในคน 20 คนที่มีความเสี่ยงมะเร็งตับอ่อนจากพันธุกรรมหรือครอบครัว และมีความผิดปกติแบบดุน้ำในตับอ่อน เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับวัคซีนอยู่ระดับ 1 หรือ 2 ผู้เข้าร่วม 18 คนผ่านเกณฑ์การตอบสนองของ T cell ในเลือดที่กำหนดไว้ล่วงหน้า และการวิเคราะห์กลุ่มย่อยขนาดเล็กพบว่าภูมิคุ้มกันบางส่วนคงอยู่ถึงสองปี ไม่มีผู้เข้าร่วมรายใดเกิดมะเร็งตับอ่อนในช่วงติดตามมัยฐาน 16.5 เดือน แต่การศึกษาเป็น open-label ไม่สุ่ม สิกกลุ่มเดียว และไม่ได้ออกแบบเพื่อทดสอบการป้องกันวัคซีนยังเป็นการทดลอง; ผลเหล่านี้สนับสนุนการทดลองประสิทธิภาพที่ใหญ่ขึ้น ไม่ใช่คำกล่าวหาว่าป้องกันมะเร็งได้แล้ว

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 Barette, 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

วัคซีนกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้ แต่คำถามเรื่องการป้องกันยังเปิดอยู่

วัคซีนทดลองที่มุ่งเป้าไปยัง **KRAS** กลายพันธุ์ที่พบบ่อยในรูปแบบ—ยีนที่ถูกเปลี่ยนแปลงในมะเร็งตับอ่อนส่วนใหญ่—กระตุ้นการตอบสนองของ T cell ที่วัดได้ใน 18 จาก 20 คนซึ่งมีความเสี่ยงต่อโรคจากพันธุกรรมหรือประวัติครอบครัว เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับวัคซีนในงานระยะที่ I น้อยที่ระดับ 1 หรือ 2 ตามสเกล CTCAE ของ National Cancer Institute: ระดับ 1 โดยทั่วไปหมายถึงเล็กน้อย ระดับ 2 ปานกลาง และสเกลยังต่อไปถึงระดับ 3 รุนแรง ระดับ 4 คุกคามชีวิต และระดับ 5 เสียชีวิต จากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ T cell clonotype บางชนิดที่วัคซีนกระตุ้นยังตรวจพบได้หนึ่งหรือสองปีต่อมา clonotype คือสายเชื้อสายของ T cell ที่ระบุด้วยลำดับตัวรับ T cell ร่วมกัน ดังนั้นการติดตาม clonotype จึงช่วยให้เห็นแนวโน้มได้ว่าสายเซลล์ที่ตอบสนองต่อวัคซีนเดิมยังคงอยู่ตามเวลาหรือไม่

นี่เป็นผลเริ่มต้นที่มีความหมาย แต่แคบกว่าคำว่า “วัคซีนป้องกันมะเร็งตับอ่อน” มาก การทดลองมีขนาดเล็ก แขนงเดียว เปิดเผยการรักษา และออกแบบรอบ **ความปลอดภัยกับการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน** ไม่ใช่ข้อบ่งชี้การมะเร็ง ไม่มีผู้เข้าร่วมคนใดเกิดมะเร็งต่อตับอ่อนชนิด adenocarcinoma (PDAC) ระหว่างการติดตามตามคำสัญญา 16.5 เดือน แต่ด้วยผู้เข้าร่วมที่คัดเลือกมาเพียง 20 คน ไม่มีกลุ่มควบคุมแบบสุ่ม และติดตามไม่นาน การสังเกตนี้ยังยืนยันการป้องกันไม่ได้

ดังนั้นการอ่านที่เหมาะสมมีสองส่วน: วัคซีนดูมีความเป็นไปได้ในการใช้งานและกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้มากพอที่จะสมควรทดสอบในงานใหญ่ขึ้น ขณะที่ประโยชน์ทางคลินิกยังไม่ทราบ

ใครเข้าร่วมการทดลอง

การทดลองระยะที่ I ของ Johns Hopkins ซึ่งลงทะเบียนเป็น **NCT05013216 Cohort A** รับผู้เข้าร่วม 20 คนระหว่างเดือนเมษายน 2022 ถึงกุมภาพันธ์ 2026 ผู้เข้าร่วมไม่ใช่ประชากรคัดกรองทั่วไป พวกเขาต้องเข้าเกณฑ์ความเสี่ยงสูงที่กำหนดไว้ล่วงหน้าอย่างน้อยหนึ่งข้อจากประวัติครอบครัวหรือมีตัวแปร **germline** ที่เพิ่มความเสี่ยงมะเร็ง—การเปลี่ยนแปลง DNA ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมและมียูอยู่ทั่วร่างกาย ไม่ใช่การกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้นเฉพาะในก้อนเนื้อออกภายหลัง—และทุกคนมีความผิดปกติในตับอ่อนจากภาพถ่ายทางรังสีที่จัดเป็น intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN)

อายุมีฐานของกลุ่มคือ 66.5 ปี 17 จาก 20 คนมีญาติสายตรงระดับแรกที่เป็น PDAC, 12 คนมี **germline variant** และสี่อันดับอ่อนที่ใหญ่ที่สุดมีเส้นผ่านศูนย์กลางมีฐาน 0.7 เซนติเมตร เก้าคนมีสี่อันดับอ่อนมากกว่าหนึ่งส่วน

การคัดเลือกนี้สำคัญ งานศึกษาถามว่าวัคซีนทนได้หรือไม่และสามารถฝึก T cell ในกลุ่มที่ได้รับการติดตามและมีความเสี่ยงสูงผิดปกติได้หรือไม่ มันไม่ได้บอกว่าวัคซีนจะทำงานอย่างไรในคนความเสี่ยงเฉลี่ย ในผู้ป่วยที่มีมะเร็งตับอ่อนอยู่แล้ว หรือในประชากรที่กว้างและหลากหลายกว่า: 19 จาก 20 คนเป็นผิวดำ

mKRAS-VAX คืออะไร

KRAS เป็นโปรตีนส่งสัญญาณ การกลายพันธุ์ที่ทำให้มันค้างอยู่ในสถานะเปิดเป็นเหตุการณ์ขับเคลื่อนระยะแรกใน PDAC มากกว่า 90% และยังพบบ่อยในรอยโรคก่อนมะเร็งของตับอ่อน **mKRAS-VAX** เป็นวัคซีนเปปไทด์สายยาวสังเคราะห์แบบผสม ครอบคลุมการกลายพันธุ์ห้ารูปแบบ: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D และ G13D เปปไทด์คือสายของกรดอะมิโน ซึ่งเป็นหน่วยสร้างโปรตีน; ในที่นี้เปปไทด์ “สายยาว” แต่ละตัวคือชิ้นส่วน KRAS ยาว 21 กรดอะมิโนที่มีตำแหน่งกลายพันธุ์หนึ่งจุด คำว่า **pooled** หมายถึงชิ้นส่วนที่สำเร็จไว้ล่วงหน้าทั้งหมดถูกผสมเป็นยุทธศาสตร์วัคซีนแบบพร้อมใช้ แทนที่จะสร้าง

ลำดับเฉพาะบุคคลให้ผู้เข้าร่วมแต่ละคน

ผู้เข้าร่วมได้รับวัคซีนสี่รอบในสัปดาห์ที่ 1, 3, 5 และ 13 แต่ละรอบผสมชุดเปปไทด์กับสารเสริมภูมิคุ้มกัน poly-ICLC และฉีดได้ผิวหนังหลายตำแหน่ง **สารเสริมฤทธิ์ (adjuvant)** คือส่วนประกอบช่วยที่เพิ่มความแรงหรือชี้ทิศทางการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อเป้าหมายวัคซีน; poly-ICLC ไม่ใช่เป้าหมาย KRAS ด้วยตัวมันเอง บทเรียนที่ตั้งใจสอนระบบภูมิคุ้มกันจึงไม่ใช่ “จำก่อนเนื้อออกเฉพาะตัวของคนนี้” แต่คือ “จำชุดลำดับ KRAS กลายพันธุ์ร่วมที่เกิดขึ้นในรอยโรคก่อนมะเร็งตับอ่อนหลายแบบ”

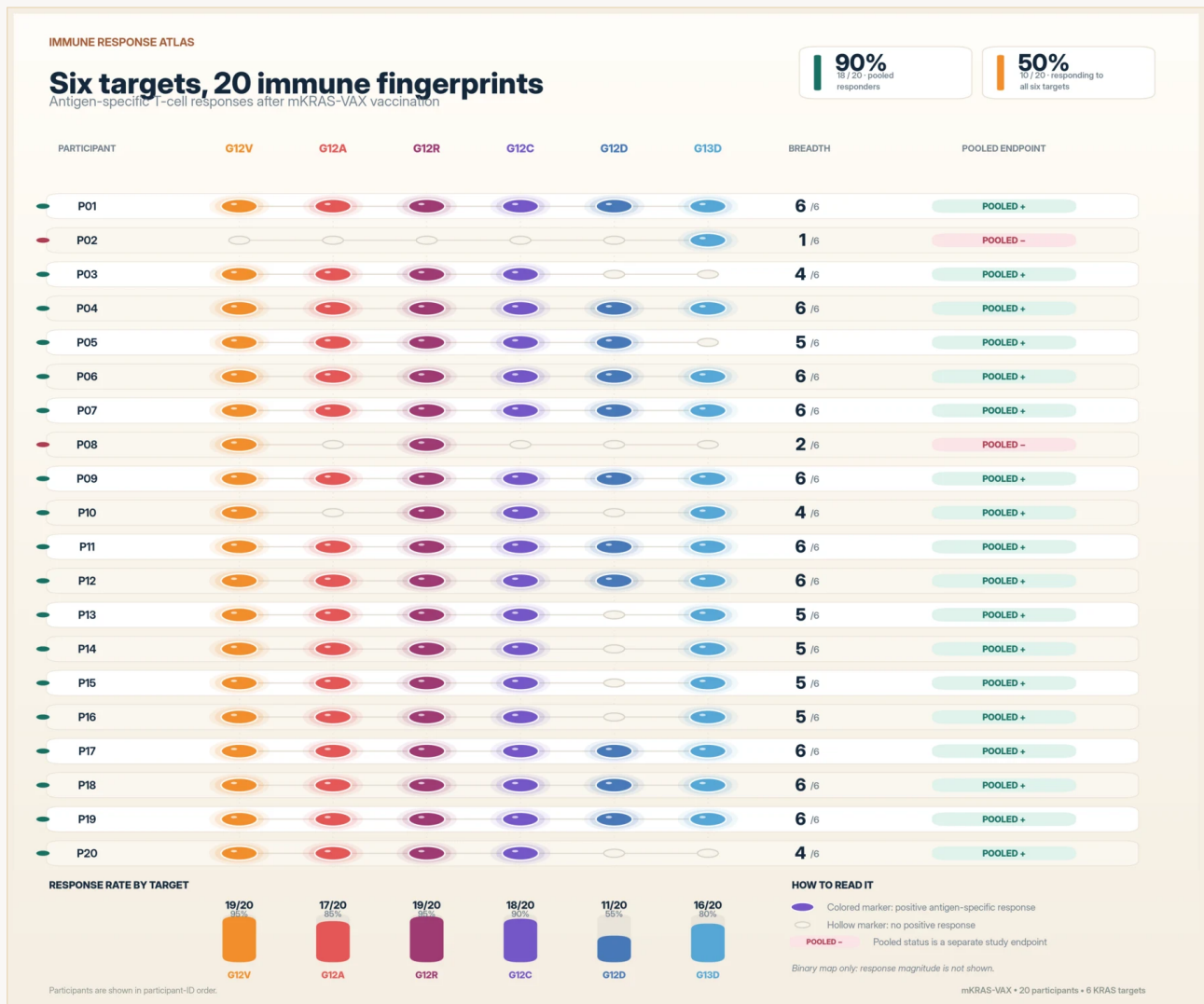
สูตรที่วางแผนใช้ชุดหกรากลายพันธุ์แบบไม่เฉพาะบุคคลเดียวกันในทุกรอบ; ไม่ได้ออกแบบใหม่สำหรับแต่ละคนหรือแต่ละครั้ง มีข้อจำกัดด้านการผลิตหนึ่งอย่าง: เปปไทด์ G12A ถูกตัดออกจากบางโดส และบทความรายงานว่าไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของการตอบสนองต่อ G12A ระหว่างผู้ที่ได้รับมันอย่างน้อยสามจากสี่รอบกับผู้ที่ไม่ได้รับโดสที่ถูกตัดออก

จุดยุติหลักร่วมของการทดลองคือความปลอดภัยและการเปลี่ยนแปลงกิจกรรมของ T cell ที่จำเพาะต่อ KRAS กลายพันธุ์ในเลือดภายใน 17 สัปดาห์ งานไม่ได้มีขนาดตัวอย่างหรือการออกแบบเพื่อทดสอบว่าวัคซีนลดการวินิจฉัยมะเร็งหรือการเสียชีวิตหรือไม่

ผลด้านความปลอดภัยและภูมิคุ้มกันแสดงอะไร

ไม่พบเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับวัคซีนสูงกว่าระดับ 2 ในผู้เข้าร่วม 20 คนนี้ ปฏิกริยาบริเวณฉีดเกิดใน 85%, อ่อนเพลีย 70%, หนาวสั่น 40% และอาการคล้ายไข้หวัด 40%; บทความอธิบายว่าอาการเหล่านี้หายได้เอง นี่เป็นสัญญาณความปลอดภัยเริ่มต้นที่ดี ไม่ใช่โปรไฟล์ความปลอดภัยที่สมบูรณ์ งานใน 20 คนไม่สามารถตรวจพบอันตรายที่พบไม่บ่อยหรือเกิดล่าช้าได้อย่างน่าเชื่อถือ

เพื่อถามว่าวัคซีนฝึก T cell ในเลือดให้จำ KRAS กลายพันธุ์ได้หรือไม่ นักวิจัยนำเซลล์เลือดที่เก็บก่อนและหลังการฉีดวัคซีนไปสัมผัสกับเปปไทด์ทั้งหมด และใช้การทดสอบ IFN-gamma ELISpot เพื่อนับเซลล์ที่ตอบสนอง ผู้เข้าร่วม 18 จาก 20 คนเข้าเกณฑ์ผู้ตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่กำหนดไว้ล่วงหน้าในบทความ คือการเพิ่มขึ้นมากกว่า 2.5 เท่าของการตอบสนองรวมต่อแอนติเจน KRAS ทั้งหมด ค่ามัธยฐานของการเพิ่มแบบรวมคือ 18.2 เท่า โดยมีช่วงกว้าง 1.8 ถึง 167.1 สิบคนมีการตอบสนองที่มีนัยสำคัญทางสถิติต่อแอนติเจนครบทั้งหมด ขณะที่แม้แต่สองคนที่ต่ำกว่าเกณฑ์ผู้ตอบสนองแบบรวมก็ยังตอบสนองต่อการกลายพันธุ์บางตัว



ผู้เข้าร่วมสิบคนมีการตอบสนองของ T cell ที่มีนัยสำคัญต่อแอนติเจนจำเพาะการกลายพันธุ์ครบทั้งหก แม้แต่สองคนที่ต่ำกว่าเกณฑ์การตอบสนองรวมอีกเกณฑ์หนึ่งก็ยังตอบสนองต่อการกลายพันธุ์ที่เลือกหนึ่งหรือสองชนิด

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

การตอบสนองไม่เหมือนกันในทุกการกลายพันธุ์ G12A, G12V และ G12R โดยทั่วไปให้สัญญาณใหญ่กว่า G12D และ G13D งานยังพบการตอบสนองใน HLA หลายชนิด สนับสนุน—แต่ยังไม่พิสูจน์—แนวคิดว่าชุดเปปไทด์ร่วมอาจใช้ได้โดยไม่ต้องสร้างวัคซีนเฉพาะบุคคลให้แต่ละคน

คำว่า “คงอยู่นาน” มาจากกลุ่มย่อยที่เล็กลง

ผลเรื่องการคงอยู่ของการตอบสนองเป็นเรื่องจริง แต่จำนวนคนในตัวหารลดลงเรื่อย ๆ เมื่อการติดตามยาวขึ้น

ผู้เข้าร่วม 16 คนกลับมาเก็บเลือดประจำปีแบบสมัครใจ และมีเพียงห้าคนที่ถึงการเยี่ยมติดตามสองปีเมื่อถึงวันตัดข้อมูล ในการทดสอบ ex vivo โดยตรง 3 จาก 16 คนยังคงมีการตอบสนองแบบรวมที่มีนัยสำคัญ และ 8 คนยังมีการตอบสนองที่มีนัยสำคัญต่อแอนติเจน KRAS อย่างน้อยหนึ่งชนิด เมื่อนักวิจัยเพาะขยายเซลล์เลือดด้วยเปปไทด์ KRAS ในห้องปฏิบัติการ พวกเขาพิสูจน์การตอบสนองได้ในคนทั้งห้าที่ทดสอบในการติดตามระยะยาว วิธีนี้สามารถเปิดเผยเซลล์ความจำที่มีความถี่ต่ำ แต่ไม่เหมือนกับการวัดการตอบสนองหมุนเวียนในเลือดที่มีขนาดใหญ่โดยตรง

การหาลำดับตัวรับ T cell ลงลึกยิ่งกว่าในกลุ่มย่อยที่เล็กกว่าอีก สำหรับ G12D และ G12V ที่กำหนด **putative** clonotype ที่คาดว่าเกิดจากวัคซีนโดยใช้เกณฑ์ enrichment ที่เข้มงวด และติดตามในผู้เข้าร่วมสามคนต่อแอนติเจน ในที่นี้ putative หมายถึง อนุมานจากเวลาที่ปรากฏและการขยายตัวแบบเลือกหลังการกระตุ้นด้วย KRAS กลายพันธุ์ ไม่ใช่พิสูจน์ด้วยการทดสอบโดยตรงว่าตัวรับแต่ละตัวจับ KRAS ได้จริง ค่ามัธยฐาน 18.6% ของ clonotype จากช่วง priming ยังคงตอบสนองในหนึ่งหรือสองปีต่อมา สิ่งนี้สนับสนุนการคงอยู่ของความจำภูมิคุ้มกันบางส่วนที่เชื่อมโยงกับวัคซีน; ไม่ได้แสดงว่าเซลล์เหล่านั้นไปถึงเนื้อเยื่อรอยโรคก่อนมะเร็งในตับอ่อนหรือหยุดรอยโรคไม่ให้กลายเป็นมะเร็ง

การเปรียบเทียบชีสต์เป็นการสำรวจ ไม่ใช่ผลด้านประสิทธิภาพ

หลังติดตามค่ามัธยฐาน 16.5 เดือน ไม่มีผู้เข้าร่วมที่ได้รับวัคซีนทั้ง 20 คนพัฒนาเป็น PDAC หรือรอยโรคความเสี่ยงสูงที่ต้องผ่าตัด นี่เป็นสิ่งที่น่ายินดีเมื่อเห็น แต่ยังไม่เพียงพอที่จะตีความว่าเป็นการป้องกัน การทดลองไม่มีกลุ่มควบคุมแบบสุ่ม กลุ่มมีขนาดเล็ก และมะเร็งตับอ่อนอาจใช้เวลาหลายปีกว่าจะพัฒนา

นักวิจัยยังทำการวิเคราะห์ภาพแบบ post hoc ในผู้รับวัคซีน 16 คนที่มีภาพติดตาม ชีสต์เล็กสามก้อนดูเหมือนหายไป และอีกสามก้อนลดลงอย่างน้อย 2 มิลลิเมตร อัตราการลดหรือหาย 37.5% นี้สูงกว่า 6.8% ในกลุ่มเฝ้าติดตามที่ไม่ได้รับวัคซีนซึ่งรวบรวมแยกต่างหาก โดยรายงานค่า Fisher's exact p-value เท่ากับ 0.01 Fisher's exact test เปรียบเทียบสัดส่วนในตารางจำนวนน้อย; ภายใต้แบบจำลองที่ไม่มีผลแตกต่าง การแบ่งผลที่ไม่สมดุลอย่างน้อยเท่านี้จะเกิดจากความบังเอิญประมาณ 1% ของครั้ง แต่ข้อนี้ไม่ได้แก้ปัญหาก็การเปรียบเทียบเป็น post hoc และไม่สุ่ม และไม่ได้เปลี่ยนความสัมพันธ์ให้เป็นเหตุ สำหรับคำอธิบายภาษาธรรมชาติว่า p-value บอกอะไรได้และบอกอะไรไม่ได้ ดู คู่มือการอ่านผลทางคลินิก

การเปรียบเทียบนี้สร้างสมมติฐาน ไม่ได้ยืนยันประสิทธิภาพของวัคซีน การจัดกลุ่มไม่ได้สุ่ม การวิเคราะห์ทำภายหลัง ไม่มีภาพติดตามสำหรับผู้รับวัคซีนสี่คน และชีสต์ที่หายมีขนาดราว 4 มิลลิเมตร—เล็กพอที่ความแปรปรวนจากการวัดและการถ่ายภาพจะมีความสำคัญ ผู้เขียนระบุว่าไม่สามารถตัดผลจากเทคนิคการถ่ายภาพออกได้ และตัวอย่างกับเวลาติดตามจำกัดเกินกว่าจะเชื่อมการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันกับความคงที่ของชีสต์หรืออุบัติการณ์ PDAC ได้ รอยโรค PanIN ซึ่งเป็นรอยโรคก่อนมะเร็งที่พบบ่อยที่สุด โดยทั่วไปมองไม่เห็นจากการถ่ายภาพตามปกติและไม่ได้ถูกวัดโดยตรง

ในที่นี้ phase I และ immunogenicity หมายถึงอะไร

Phase I หมายถึงการศึกษาเป็นการทดสอบในมนุษย์ระยะแรกที่มุ่งหลักไปที่ความทนได้ ความเป็นไปได้ และกิจกรรมทางชีวภาพ ไม่ใช่ระยะการทดลองที่ยืนยันการป้องกัน

Immunogenicity หมายถึงวัคซีนทำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่วัดได้ต่อเป้าหมาย การตอบสนองของ T cell เป็นขั้นตอนจำเป็นของยุทธศาสตร์นี้ แต่เป็นผลตัวแทนในห้องปฏิบัติการ ไม่ใช่หลักฐานว่าความเสี่ยงมะเร็งลดลง

Interception หมายถึงการพยายามหยุดมะเร็งในช่วงที่มีความเสี่ยงสูงหรือยังเป็นรอยโรคก่อนมะเร็ง ในที่นี้มันคือเป้าหมายของโครงการวิจัย ไม่ใช่ผลลัพธ์ที่การทดลองนี้แสดงแล้ว

สิ่งทั้งนี้ไม่ได้พิสูจน์

- **ไม่ได้** แสดงว่า mKRAS-VAX ป้องกันมะเร็งตับอ่อน ไม่มีการยืนยันจุดยุติด้านประสิทธิภาพ ไม่มีกลุ่มควบคุมแบบสุ่ม และ 16.5 เดือนสั้นมากเมื่อเทียบกับประวัติธรรมชาติของ PDAC
- **ไม่ได้** แสดงว่า “ไม่มีผู้เข้าร่วมคนใดเกิด PDAC” เป็นผลจากวัคซีน ด้วยผู้เข้าร่วมความเสี่ยงสูง 20 คน จำนวนมะเร็งที่คาดว่าจะเกิดในช่วงสั้นนี้ไม่แน่นอนและอาจน้อยอยู่แล้วแม้ไม่มีการรักษา

- **ไม่ได้** แสดงว่าวัคซีนทำให้ชีสต์ก่อนมะเร็งหดหรือหาย การเปรียบเทียบชีสต์เป็น post hoc และไม่สุ่ม เทียบกับกลุ่มเฝ้าระวังที่สร้างแยกต่างหากแทนกลุ่มควบคุมที่จับคู่ ไม่มีภาพติดตามของผู้รับวัคซีนสี่คน และผลขึ้นอยู่กับชีสต์ขนาดเล็กพอ—ประมาณ 4 มิลลิเมตร—ที่ความแปรปรวนของการวัดและการถ่ายภาพมีความสำคัญ
- **ไม่ได้** ทำให้วัคซีนนี้ได้รับการอนุมัติ mKRAS-VAX ยังเป็นวัคซีนทดลองและทดสอบที่ศูนย์เดียวในกลุ่มที่คัดเลือกแคบ
- **ไม่ได้** ยืนยันประโยชน์สำหรับคนความเสี่ยงเฉลี่ย ผู้ป่วยที่มี PDAC อยู่แล้ว หรือกลุ่มความเสี่ยงทางพันธุกรรมทุกแบบ
- **ไม่ได้** แสดงว่า T cell ในเลือดเข้าไปในตับอ่อน จำเซลล์ก่อนมะเร็งในเนื้อเยื่อ หรือทำให้ชีสต์เปลี่ยนแปลง มีกลุ่มศึกษาแบบ window-of-opportunity แยกต่างหากที่ตั้งใจตอบคำถามระดับเนื้อเยื่อ
- **ไม่ได้** สรุปความปลอดภัยหรือความคงทนระยะยาว อันตรายที่พบไม่บ่อยต้องใช้กลุ่มใหญ่กว่า และการวิเคราะห์ภูมิคุ้มกันที่แข็งแกร่งที่สุดในช่วงหนึ่งถึงสองปีอาศัยกลุ่มย่อยขนาดเล็กและการเพาะขยายในห้องปฏิบัติการ

หลักฐานแข็งแรงแค่ไหน?

หลักฐานค่อนข้างแข็งแรงสำหรับข้อสรุปแคบ ๆ ของระยะที่ I: บทความรายงานข้อมูลความปลอดภัยระยะสั้นในกลุ่ม 20 คน, 18 คนเข้าเกณฑ์การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในเลือดที่กำหนดไว้ล่วงหน้า และการทดสอบหลายชนิดสนับสนุนการมีอยู่และการคงอยู่ของ T cell ที่ตอบสนองต่อ KRAS กลายพันธุ์

หลักฐานอ่อนสำหรับประโยชน์ทางคลินิก เพราะการออกแบบไม่ได้สร้างมาเพื่อประเมินสิ่งนั้น เกณฑ์ความสำเร็จของการทดลองคือความปลอดภัยและการเปลี่ยนแปลงตัวชี้วัดภูมิคุ้มกันในเลือด จุดยุติด้านความปลอดภัยตอบเรื่องความทนได้ระยะสั้น ขณะที่ immunogenicity เป็นตัวแทนของประโยชน์ทางคลินิก; ทั้งสองอย่างไม่ได้ยืนยันว่าป้องกันมะเร็งแล้ว การไม่พบ PDAC การเปรียบเทียบชีสต์ และภาษาว่า “interception” ควรถูกมองเป็นเหตุผลให้ทำงานควบคุมที่ใหญ่และยาวนาน—ไม่ใช่สิ่งแทนงานเหล่านั้น งานนี้ยังเป็นการศึกษาโดยนักวิจัยที่ศูนย์เดียว และการทดลองภูมิคุ้มกันบางชุดใช้ผู้เข้าร่วมเพียงสามถึงห้าคน

ความขัดแย้งทางผลประโยชน์ที่เกี่ยวข้องควรมองเห็นได้ ผู้เขียนหลายคนรายงานสิทธิบัตรที่ยื่นเกี่ยวกับ KRAS peptide หรือ T cell receptor และรายงานงานที่ปรึกษา งานวิจัย หรือความสัมพันธ์อื่นกับบริษัทเทคโนโลยีชีวภาพและยา รวมถึง Adventris การเปิดเผยเหล่านี้ไม่ได้ทำให้การวัดเป็นโมฆะ แต่ยังเพิ่ม أهميةของการทำซ้ำโดยอิสระและการทดลองประสิทธิภาพแบบควบคุม

ทำไมเรื่องนี้จึงสำคัญ

มะเร็งตับอ่อนมักถูกพบช้าเกินไปสำหรับการรักษาให้หายขาด การกลายพันธุ์ KRAS เกิดเร็วและเกิดซ้ำในโรคมะเร็งหลายชนิด จึงเป็นเป้าหมายที่น่าสนใจสำหรับยุทธศาสตร์ภูมิคุ้มกันแบบ “พร้อมใช้” ก่อนจะเกิดมะเร็งรุกราน การทดลองนี้ผ่านด่านแรก: ในกลุ่มความเสี่ยงสูงขนาดเล็ก ชุดเปปไทด์ไม่ได้ทำให้เกิดพิษรุนแรงที่เกี่ยวข้องกับวัคซีน และโดยทั่วไปสร้างสัญญาณ T cell ตามที่ตั้งใจ

ด่านต่อไปสูงกว่านั้นมาก นักวิจัยต้องแสดงว่าการตอบสนองไปถึงเนื้อเยื่อตับอ่อนที่เกี่ยวข้อง คงอยู่ได้อย่างปลอดภัย และเปลี่ยนผลลัพธ์ที่มีความหมายทางคลินิกในประชากรที่ใหญ่และมีการควบคุมเหมาะสม จนกว่าจะถึงตอนนั้น นี่เป็นผลด้านวิศวกรรมภูมิคุ้มกันที่น่าสนใจ ไม่ใช่ผลด้านการป้องกัน

สรุป

การทดลองระยะที่ I ที่ศูนย์เดียวให้วัคซีนเปปไทด์ KRAS หกการกลายพันธุ์แก่คน 20 คนที่มีความเสี่ยงมะเร็งตับอ่อนจากครอบครัวหรือ germline และมีความผิดปกติแบบซิสต์ในตับอ่อน เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับวัคซีนอยู่ที่ระดับ 1 หรือ 2 และ 18 คนเข้าเกณฑ์การตอบสนองของ T cell ที่จำเพาะต่อ KRAS กลายพันธุ์ซึ่งกำหนดไว้ล่วงหน้า การวิเคราะห์ติดตามในกลุ่มย่อยที่เล็กกว่าพบการตอบสนองที่ยังอยู่หรือ putative clonotype ที่คาดว่าเกิดจากวัคซีนในบางคนถึงสองปี ไม่มีผู้เข้าร่วมคนใดเกิด PDAC ในช่วงติดตามค่ามัธยฐาน 16.5 เดือน แต่การทดลองเป็นแขนเดียว ไม่สุ่ม และไม่ได้ออกแบบเพื่อทดสอบการป้องกัน วัคซีนยังเป็นการทดลอง; งานนี้สนับสนุนการทดลองประสิทธิผลขนาดใหญ่ขึ้น ไม่ใช่ข้อกล่าวอ้างว่าป้องกันมะเร็งตับอ่อนได้แล้ว

ประเมินแบบไม่เกินจริง

บทความแสดงอะไร: ในผู้เข้าร่วมความเสี่ยงสูงที่คัดเลือกมา 20 คน mKRAS-VAX ไม่มีรายงานเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับวัคซีนสูงกว่าระดับ 2 และทำให้ 18 จาก 20 คนเกิดการตอบสนองของ T cell ในเลือดตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ล่วงหน้า การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันบางอย่างและ putative clonotype ที่คาดว่าเกิดจากวัคซีนยังตรวจพบได้ในการติดตามภายหลัง

อะไรที่น่าสนใจแต่ยังไม่พิสูจน์: T cell เหล่านี้อาจให้การเฝ้าระวังภูมิคุ้มกันที่มีประโยชน์ต่อรอยโรคก่อนมะเร็งตับอ่อน และในที่สุดลดอุบัติการณ์ PDAC ได้

อะไรที่งานนี้ไม่ได้แสดง: การป้องกันมะเร็งตับอ่อน; ประสิทธิภาพทางคลินิก; การอนุมัติ; ประโยชน์ในประชากรทั่วไป; การฆ่าเซลล์ก่อนมะเร็งในระดับเนื้อเยื่อ; หรือความปลอดภัยระยะยาวในประชากรขนาดใหญ่

ข้อจำกัดหลัก: ผู้เข้าร่วม 20 คน; ศูนย์เดียว; เปิดเผยการรักษา ไม่สุ่ม และแขนเดียว; ค่ามัธยฐานการติดตามสั้น; ไม่มีจุดยุติด้านประสิทธิภาพ; การวิเคราะห์ซิสต์แบบ post hoc กับตัวเปรียบเทียบที่ไม่ได้สุ่ม; การเฝ้าติดตามระยะยาวเป็นทางเลือกและกลุ่มย่อยวิเคราะห์ภูมิคุ้มกันมีขนาดเล็ก; การวัดส่วนใหญ่จำกัดอยู่ในเลือดส่วนปลาย

ผู้อ่านทั่วไปควรสนใจแค่ไหน? มั่นใจระดับปานกลางว่าวัคซีนทนได้และกระตุ้นภูมิคุ้มกันในกลุ่มเล็กนี้ มั่นใจต่ำกว่าว่ามันป้องกันมะเร็งตับอ่อน เพราะการศึกษานี้ไม่ได้ทดสอบคำถามนั้นด้วยการออกแบบที่ตอบได้

แหล่งข้อมูล

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>