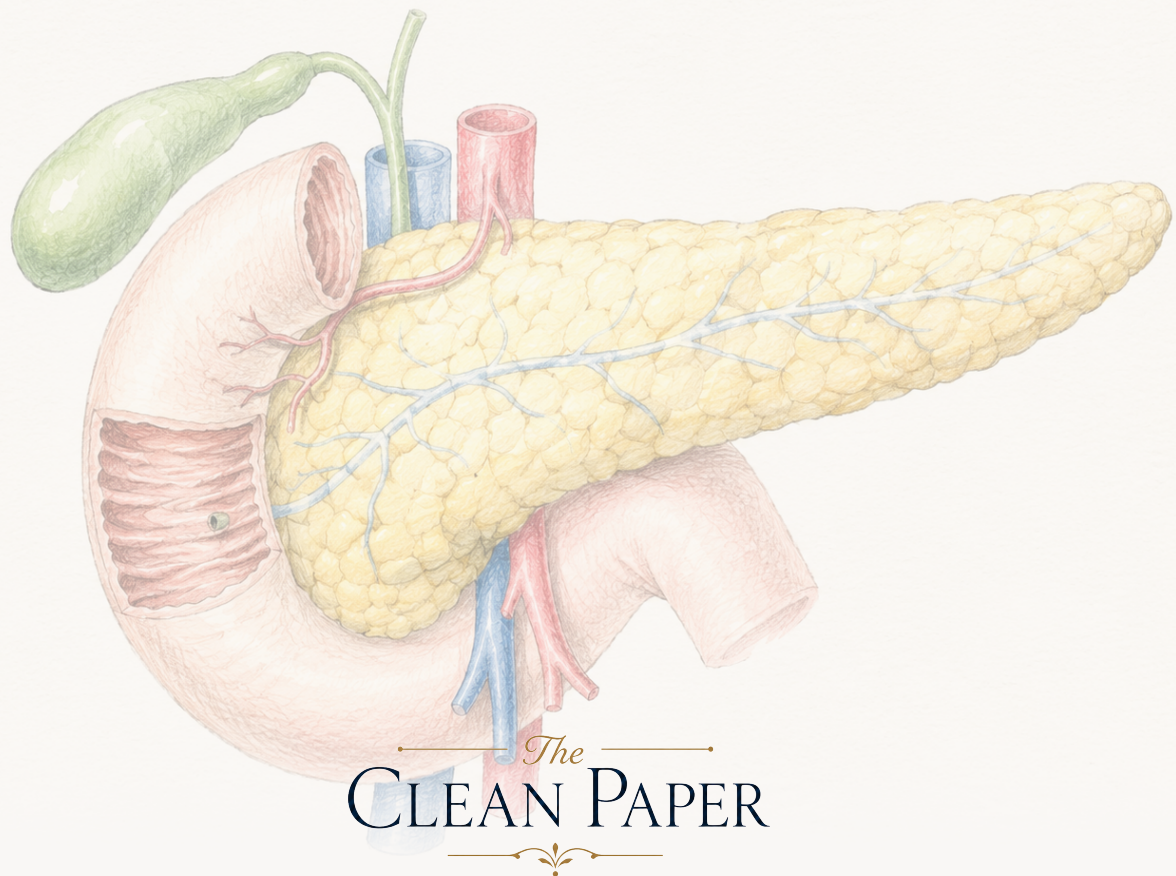




WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Vaccine KRAS tạo đáp ứng tế bào T ở 18 trong 20 người nguy cơ cao — chưa phải bằng chứng nó ngăn ung thư tụy

Một thử nghiệm pha I tại một trung tâm kiểm tra vaccine peptide KRAS sáu đột biến ở 20 người có nguy cơ ung thư tụy do di truyền hoặc gia đình và bất thường nang tụy. Các biến cố liên quan vaccine đều độ 1 hoặc 2, 18 người đạt tiêu chí đáp ứng tế bào T trong máu định trước, và các phân tích nhóm nhỏ tìm thấy một số đáp ứng tồn tại tới hai năm. Không ai phát triển ung thư tụy trong trung vị 16,5 tháng, nhưng nghiên cứu nhân mở, không ngẫu nhiên, một nhánh và không được thiết kế để kiểm tra phòng ngừa. Vaccine vẫn là thử nghiệm; kết quả này biện minh cho các thử nghiệm hiệu quả lớn hơn chứ không cho tuyên bố ung thư đã được ngăn chặn.

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

Vaccine tạo ra đáp ứng miễn dịch. Câu hỏi phòng ngừa vẫn còn bỏ ngỏ

Một vaccine thử nghiệm nhắm vào sáu dạng đột biến phổ biến của **KRAS**, gene bị biến đổi trong phần lớn ung thư tụy, đã tạo ra đáp ứng tế bào T có thể đo được ở 18 trong 20 người có nguy cơ di truyền hoặc gia đình mắc bệnh. Các biến cố bất lợi liên quan vaccine được báo cáo trong nghiên cứu pha I này đều ở độ 1 hoặc 2 theo thang CTCAE của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ: độ 1 thường là nhẹ và độ 2 là vừa; thang này còn tiếp tục tới độ 3 nặng, độ 4 đe dọa tính mạng và độ 5 là tử vong liên quan tới biến cố bất lợi. Một số clonotype tế bào T do vaccine tạo ra vẫn còn được phát hiện một hoặc hai năm sau. Clonotype là một dòng tế bào T được xác định bởi cùng trình tự thụ thể tế bào T; theo dõi clonotype cho phép hỏi liệu các dòng phản ứng với vaccine giống nhau còn tồn tại theo thời gian hay không.

Đó là những kết quả sớm có ý nghĩa. Nhưng chúng hẹp hơn rất nhiều so với câu “một vaccine đã ngăn ung thư tụy”. Thử nghiệm nhỏ, một nhánh, nhãn mở và được thiết kế quanh **độ an toàn và tính sinh miễn dịch**, không phải tỷ lệ ung thư. Không người tham gia nào phát triển ung thư biểu mô tuyến ống tụy (PDAC) trong thời gian theo dõi trung vị 16,5 tháng, nhưng với 20 người được tuyển chọn, không nhóm đối chứng ngẫu nhiên và thời gian theo dõi hạn chế, quan sát đó không thể chứng minh phòng ngừa.

Vì vậy cách đọc đúng có hai phần: vaccine có vẻ đủ khả thi và đủ sinh miễn dịch để biện minh cho các thử nghiệm lớn hơn, trong khi lợi ích lâm sàng vẫn chưa biết.

Ai tham gia thử nghiệm

Thử nghiệm pha I của Johns Hopkins, đăng ký là **NCT05013216 Cohort A**, tuyển 20 người từ tháng 4 năm 2022 đến tháng 2 năm 2026. Người tham gia không phải một quần thể sàng lọc thông thường. Họ đáp ứng ít nhất một tiêu chí nguy cơ cao định trước dựa trên tiền sử gia đình hoặc một biến thể **dòng mầm** gây khuynh hướng ung thư — thay đổi DNA di truyền có mặt khắp cơ thể, thay vì đột biến chỉ mắc phải trong khối u — và tất cả đều có bất thường tụy trên hình ảnh được phân loại là u nhầy nhú trong ống tụy (IPMN).

Tuổi trung vị của đoàn hệ là 66,5. Mười bảy trong 20 người có họ hàng bậc một mắc PDAC, 12 mang một biến thể dòng mầm, và nang tụy lớn nhất có đường kính trung vị 0,7 centimet. Chín người có nang ở hơn một phần của tụy.

Cách tuyển này quan trọng. Nghiên cứu hỏi việc tiêm vaccine có dung nạp được và có thể “huấn luyện” tế bào T trong một nhóm được theo dõi, nguy cơ đặc biệt cao hay không. Nó không cho biết vaccine sẽ hoạt động ra sao ở người nguy cơ trung bình, ở bệnh nhân đã mắc ung thư tụy hay trong một quần thể rộng và đa dạng hơn: 19 trong 20 người tham gia là người Da trắng.

mKRAS-VAX là gì

KRAS là một protein truyền tín hiệu. Các đột biến khiến nó bị bật liên tục là sự kiện thúc đẩy sớm trong hơn 90% PDAC và cũng phổ biến trong tổn thương tiền ung thư tụy. **mKRAS-VAX** là vaccine peptide dài tổng hợp dạng phối hợp, bao phủ sáu đột biến tái diễn: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D và G13D. Peptide là chuỗi amino acid, các khối xây dựng của protein; ở đây mỗi peptide “dài” là một đoạn KRAS gồm 21 amino acid chứa một vị trí đột biến. **Phối hợp** nghĩa là sáu đoạn chuẩn bị sẵn được trộn thành một chiến lược vaccine dùng chung, thay vì thiết kế riêng trình tự cho từng người.

Người tham gia nhận bốn đợt tiêm ở tuần 1, 3, 5 và 13. Mỗi đợt kết hợp hỗn hợp peptide với chất bổ trợ kích thích miễn dịch poly-ICLC và tiêm dưới da ở nhiều vị trí. **Chất bổ trợ** là thành phần hỗ trợ làm mạnh hoặc định hướng đáp ứng miễn dịch tới mục tiêu của vaccine; poly-ICLC bản thân không phải mục tiêu KRAS. “Bài học” dành cho hệ miễn dịch không phải “nhận ra khối u độc nhất của một người”, mà là “nhận ra một tập hợp trình tự KRAS đột biến dùng chung, tái diễn trong tổn thương tiền ung thư tụy”.

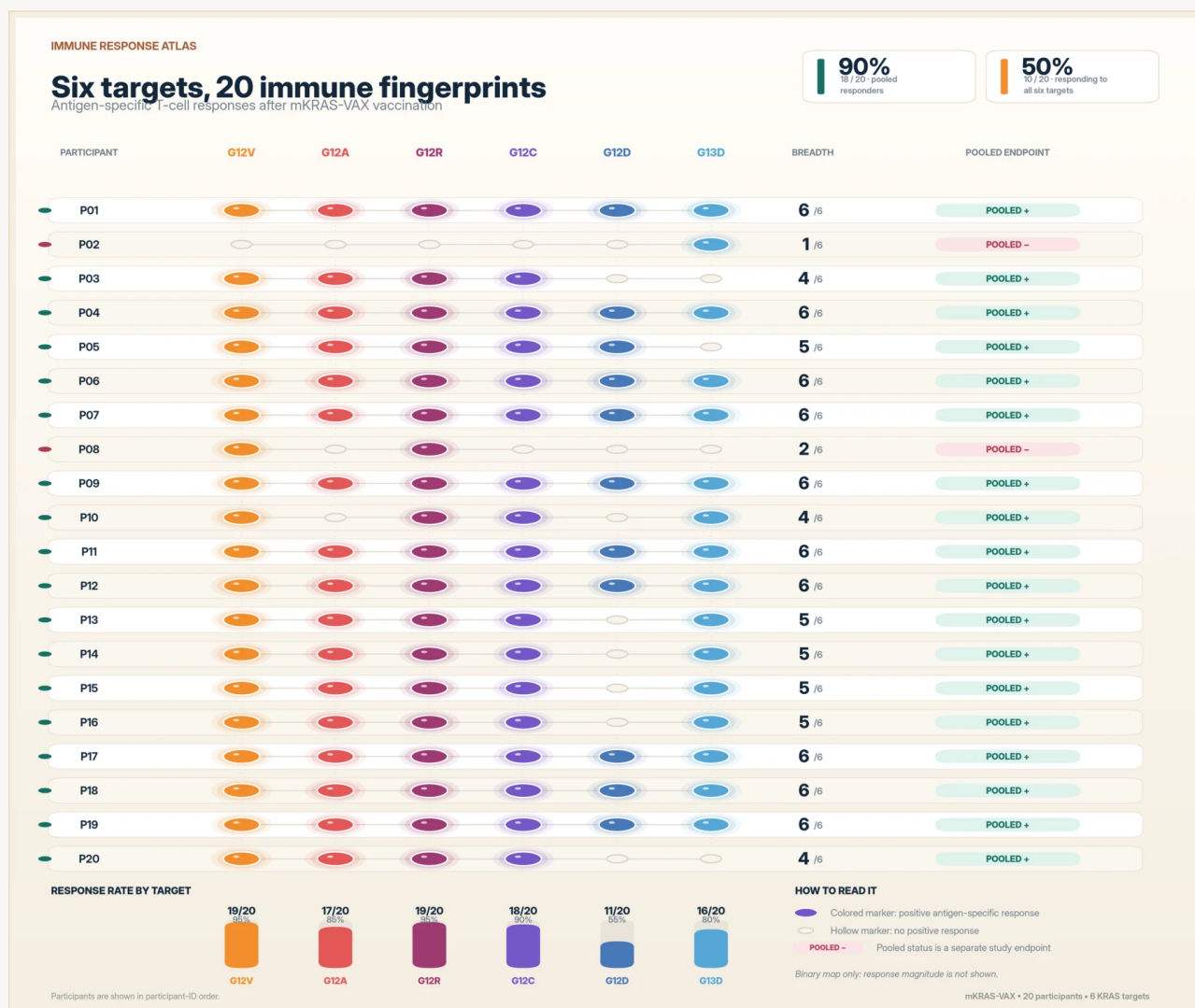
Công thức dự kiến dùng cùng hỗn hợp sáu đột biến không cá nhân hóa ở mỗi đợt; nó không được thiết kế lại cho từng người hay mỗi lần tiêm. Có một lưu ý sản xuất: peptide G12A bị bỏ khỏi một số liều, và bài báo không thấy khác biệt có ý nghĩa trong đáp ứng G12A giữa những người nhận nó ít nhất ba trong bốn đợt và những người có liều không chứa nó.

Hai tiêu chí chính đồng thời của thử nghiệm là độ an toàn và thay đổi hoạt tính tế bào T đặc hiệu KRAS đột biến trong máu trong vòng 17 tuần. Thử nghiệm không đủ công suất thống kê và không được thiết kế để kiểm tra liệu vaccine làm giảm chẩn đoán ung thư hay tử vong.

Kết quả an toàn và miễn dịch cho thấy gì

Không có biến cố liên quan vaccine nào trên độ 2 được báo cáo ở 20 người này. Phản ứng tại chỗ tiêm xảy ra ở 85%, mệt mỏi 70%, rét run 40% và triệu chứng giống cúm 40%; bài báo mô tả các biến cố này tự giới hạn. Đây là tín hiệu an toàn sớm thuận lợi, không phải hồ sơ an toàn hoàn chỉnh. Nghiên cứu 20 người không thể phát hiện đáng tin cậy tác hại hiếm hoặc xuất hiện muộn.

Để hỏi vaccine có huấn luyện tế bào T trong máu nhận ra KRAS đột biến hay không, các nhà nghiên cứu cho tế bào máu lấy trước và sau tiêm tiếp xúc với sáu peptide rồi dùng xét nghiệm IFN-gamma ELISpot để đếm tế bào đáp ứng. Mười tám trong 20 người đạt tiêu chí đáp ứng miễn dịch định trước của bài báo: tăng hơn 2,5 lần trong đáp ứng gộp với sáu kháng nguyên KRAS. Mức tăng gộp trung vị là 18,2 lần, với khoảng rất rộng từ 1,8 đến 167,1. Mười người tạo đáp ứng có ý nghĩa thống kê với cả sáu kháng nguyên, trong khi ngay cả hai người dưới ngưỡng đáp ứng gộp vẫn phản ứng với một số đột biến cụ thể.



Mười người tham gia có đáp ứng tế bào T có ý nghĩa với cả sáu kháng nguyên đặc hiệu đột biến. Hai người dưới ngưỡng đáp ứng gộp riêng vẫn phản ứng với một hoặc hai đột biến được chọn.

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

Đáp ứng không giống nhau giữa các đột biến. G12A, G12V và G12R nhìn chung tạo tín hiệu lớn hơn G12D và G13D. Nghiên cứu cũng tìm thấy đáp ứng ở nhiều kiểu HLA khác nhau, hỗ trợ — nhưng chưa chứng minh — ý tưởng rằng một hỗn hợp peptide dùng chung có thể hoạt động mà không cần thiết kế vaccine riêng cho từng người.

“Bền vững” dựa trên các nhóm nhỏ hơn

Kết quả về tính kéo dài của đáp ứng là có thật, nhưng mẫu số giảm khi thời gian theo dõi sâu hơn.

Mười sáu người quay lại lấy máu hằng năm tự nguyện, và chỉ năm người đã tới mốc hai năm vào thời điểm khóa dữ liệu. Trong xét nghiệm ex vivo trực tiếp, 3 trong 16 vẫn duy trì đáp ứng gộp có ý nghĩa và 8 vẫn có đáp ứng có ý nghĩa với ít nhất một kháng nguyên KRAS. Khi các

nhà nghiên cứu mở rộng tế bào máu bằng peptide KRAS trong phòng thí nghiệm, họ khôi phục được đáp ứng ở cả năm người được kiểm tra ở theo dõi dài hạn. Quy trình đó có thể làm lộ các tế bào nhớ tần suất thấp, nhưng không giống với việc đo trực tiếp một đáp ứng tuần hoàn lớn.

Giải trình tự thụ thể tế bào T đi sâu hơn nữa trong các nhóm còn nhỏ hơn. Với G12D và G12V, nhóm định nghĩa các clonotype **được suy đoán** là do vaccine tạo ra dựa trên tiêu chí làm giàu nghiêm ngặt và theo dõi chúng ở ba người cho mỗi kháng nguyên. Ở đây “được suy đoán” nghĩa là suy ra từ thời điểm xuất hiện và tăng sinh chọn lọc sau kích thích bằng KRAS đột biến, chứ chưa chứng minh bằng phép thử trực tiếp rằng từng thụ thể gắn KRAS. Trung vị 18,6% clonotype ở pha khởi đầu vẫn phản ứng sau một hoặc hai năm. Điều này hỗ trợ sự tồn tại của một phần trí nhớ miễn dịch liên quan vaccine; nó không cho thấy các tế bào đó đã tới mô tiền ung thư tụy hay ngăn tổn thương tiến thành ung thư.

So sánh nang là thăm dò, không phải kết quả hiệu quả

Sau trung vị 16,5 tháng, không ai trong 20 người được tiêm phát triển PDAC hoặc tổn thương nguy cơ cao cần phẫu thuật. Đây là quan sát đáng khích lệ nhưng không đủ để diễn giải thành phòng ngừa. Thử nghiệm không có nhánh đối chứng ngẫu nhiên, đoàn hệ nhỏ, và ung thư tụy có thể phát triển trong nhiều năm.

Các nhà nghiên cứu còn thực hiện một phân tích hình ảnh hậu nghiệm ở 16 người được tiêm có ảnh theo dõi. Ba nang nhỏ có vẻ biến mất và ba nang giảm ít nhất 2 milimet. Tỷ lệ giảm hoặc biến mất 37,5% cao hơn mức 6,8% trong một đoàn hệ giám sát không tiêm được tập hợp riêng, với p-value Fisher exact được báo cáo là 0,01. Fisher exact so sánh tỷ lệ trong bảng đếm nhỏ; dưới mô hình không có khác biệt của phép thử, một phân bố ít nhất lệch như vậy sẽ xảy ra do ngẫu nhiên khoảng 1% số lần. Điều đó không sửa được bản chất hậu nghiệm, không ngẫu nhiên của so sánh và cũng không biến liên hệ thành nhân quả. Để giải thích bằng ngôn ngữ thường về p-value có thể và không thể nói gì, xem hướng dẫn đọc một kết quả lâm sàng.

So sánh này tạo giả thuyết; nó không chứng minh hiệu quả vaccine. Phân nhóm không ngẫu nhiên, phân tích hậu nghiệm, bốn người được tiêm không có ảnh theo dõi, và các nang biến mất chỉ khoảng 4 milimet — đủ nhỏ để sai khác đo và biến thiên hình ảnh trở nên quan trọng. Các tác giả nói rõ họ không thể loại trừ hiệu ứng kỹ thuật hình ảnh và mẫu cùng thời gian theo dõi quá hạn chế để liên hệ đáp ứng miễn dịch với ổn định nang hay tỷ lệ PDAC. Tổn thương PanIN, dạng tiền ung thư phổ biến nhất, thường không nhìn thấy trên hình ảnh thường quy và không được đo trực tiếp.

Pha I và tính sinh miễn dịch ở đây nghĩa là gì

Pha I nghĩa là nghiên cứu là thử nghiệm sớm trên người, tập trung chủ yếu vào khả năng dung nạp, tính khả thi và hoạt tính sinh học. Đây không phải giai đoạn thử nghiệm

xác lập phòng ngừa.

Tính sinh miễn dịch nghĩa là vaccine tạo ra một đáp ứng miễn dịch có thể đo với mục tiêu của nó. Đáp ứng tế bào T là bước cần thiết cho chiến lược này, nhưng là kết quả thay thế trong phòng thí nghiệm, không phải bằng chứng nguy cơ ung thư đã giảm.

Can thiệp chặn sớm (interception) nghĩa là cố ngăn ung thư trong trạng thái nguy cơ cao hoặc tiền ung thư. Ở đây đó là mục tiêu của chương trình nghiên cứu, không phải kết quả đã được thử nghiệm này chứng minh.

Điều nghiên cứu này không chứng minh

- Nó **không** cho thấy mKRAS-VAX ngăn ung thư tụy. Không có tiêu chí hiệu quả được xác lập, không có nhánh đối chứng ngẫu nhiên, và 16,5 tháng là ngắn so với lịch sử tự nhiên của PDAC.
- Nó **không** cho thấy việc “không ai phát triển PDAC” là do tiêm vaccine. Với 20 người nguy cơ cao, số ca ung thư dự kiến trong khoảng ngắn này chưa chắc chắn và có thể vẫn nhỏ ngay cả khi không điều trị.
- Nó **không** cho thấy vaccine làm co hoặc loại bỏ nang tiền ung thư. So sánh nang là hậu nghiệm và không ngẫu nhiên, dùng một đoàn hệ giám sát được tập hợp riêng thay vì đối chứng ghép cặp, thiếu ảnh theo dõi ở bốn người được tiêm, và phụ thuộc vào các nang nhỏ đến mức (khoảng 4 milimet) sai khác đo và hình ảnh có thể quan trọng.
- Nó **không** biến đây thành vaccine đã được phê duyệt. mKRAS-VAX vẫn là thử nghiệm và chỉ được thử tại một trung tâm trong đoàn hệ chọn lọc hẹp.
- Nó **không** xác lập lợi ích cho người nguy cơ trung bình, bệnh nhân đang có PDAC hay mọi nhóm nguy cơ di truyền.
- Nó **không** cho thấy tế bào T trong máu đi vào tụy, nhận ra tế bào tiền ung thư trong mô hay gây thay đổi nang. Một đoàn hệ “window-of-opportunity” riêng được dự định để hỏi các câu hỏi ở cấp mô.
- Nó **không** giải quyết an toàn dài hạn hay độ bền đáp ứng. Tác hại hiếm cần đoàn hệ lớn hơn, còn các phân tích miễn dịch mạnh nhất ở một đến hai năm dùng những nhóm nhỏ và mở rộng tế bào trong phòng thí nghiệm.

Bằng chứng mạnh đến đâu?

Bằng chứng khá mạnh cho các kết luận pha I hẹp: bài báo báo cáo dữ liệu an toàn ngắn hạn của đoàn hệ 20 người, 18 người đạt tiêu chí đáp ứng miễn dịch trong máu định trước, và nhiều loại xét nghiệm hỗ trợ sự hiện diện và tồn tại của tế bào T phản ứng với KRAS đột biến.

Bằng chứng yếu cho lợi ích lâm sàng vì thiết kế không nhằm ước tính điều đó. Tiêu chí thành công là độ an toàn và thay đổi dấu ấn miễn dịch trong máu. Tiêu chí an toàn trả lời khả năng dung nạp ngắn hạn, còn tính sinh miễn dịch là biến thay thế cho lợi ích lâm sàng; không cái

nào chứng minh ung thư được phòng ngừa. Việc không có PDAC, so sánh nang và ngôn ngữ “interception” nên được xem là lý do để chạy nghiên cứu dài hơn, có đối chứng — không phải thay thế cho chúng. Nghiên cứu cũng do nhà nghiên cứu khởi xướng tại một trung tâm, và một số thí nghiệm miễn dịch chỉ dùng ba đến năm người.

Các xung đột liên quan nên được giữ rõ. Một số tác giả báo cáo bằng sáng chế đã nộp liên quan peptide KRAS hoặc thụ thể tế bào T, và các tác giả báo cáo tư vấn, nghiên cứu hoặc quan hệ khác với công ty công nghệ sinh học và dược phẩm, trong đó có Adventris. Những công bố này không làm mất hiệu lực các phép đo, nhưng làm tăng tầm quan trọng của tái lập độc lập và thử nghiệm hiệu quả có đối chứng.

Vì sao nó quan trọng

Ung thư tụy thường được phát hiện quá muộn để điều trị khỏi. Đột biến KRAS xuất hiện sớm và tái diễn trong nhiều tổn thương tiền ung thư, tạo một mục tiêu hấp dẫn cho chiến lược miễn dịch “dùng chung” trước khi ung thư xâm lấn xuất hiện. Thử nghiệm này vượt qua một rào cản sớm: trong đoàn hệ nhỏ nguy cơ cao, hỗn hợp peptide không gây độc tính nghiêm trọng liên quan vaccine và thường tạo tín hiệu tế bào T dự kiến.

Rào cản tiếp theo cao hơn nhiều. Các nhà nghiên cứu phải cho thấy đáp ứng tới được mô tụy liên quan, tồn tại an toàn và thay đổi các kết cục lâm sàng có ý nghĩa trong quần thể lớn hơn, có đối chứng phù hợp. Cho đến lúc đó, đây là kết quả kỹ thuật miễn dịch đầy hứa hẹn, không phải kết quả phòng ngừa.

Tóm tắt gọn

Một thử nghiệm pha I tại một trung tâm tiêm vaccine peptide KRAS sáu đột biến cho 20 người có nguy cơ ung thư tụy do gia đình hoặc dòng máu và có bất thường nang tụy. Các biến cố liên quan vaccine đều độ 1 hoặc 2, và 18 người đạt tiêu chí đáp ứng tế bào T đặc hiệu KRAS đột biến định trước. Các phân tích theo dõi ở nhóm nhỏ hơn tìm thấy một số đáp ứng kéo dài hoặc clonotype được suy đoán do vaccine tạo ra tới hai năm. Không ai phát triển PDAC trong trung vị 16,5 tháng, nhưng thử nghiệm một nhánh, không ngẫu nhiên và không được thiết kế để kiểm tra phòng ngừa. Vaccine vẫn là thử nghiệm; nghiên cứu hỗ trợ các thử nghiệm hiệu quả lớn hơn, không hỗ trợ tuyên bố ung thư tụy đã được phòng ngừa.

Đánh giá thẳng thắn

Bài báo cho thấy gì: Ở 20 người nguy cơ cao được chọn, mKRAS-VAX không có biến cố liên quan vaccine trên độ 2 và tạo đáp ứng tế bào T trong máu theo tiêu chí định trước ở 18 trong

20. Một số đáp ứng miễn dịch và clonotype được suy đoán do vaccine tạo ra còn phát hiện ở các lần khám sau.

Điều hứa hẹn nhưng chưa chứng minh: Các tế bào T này có thể cung cấp giám sát miễn dịch hữu ích với tổn thương tiền ung thư tụy và cuối cùng giảm tỷ lệ PDAC.

Điều nó không cho thấy: Phòng ngừa ung thư tụy; hiệu quả lâm sàng; phê duyệt; lợi ích ở quần thể nói chung; tiêu diệt tế bào tiền ung thư trong mô; hay an toàn dài hạn trong quần thể lớn.

Hạn chế chính: Hai mươi người; một trung tâm; nhãn mở, không ngẫu nhiên, một nhánh; thời gian theo dõi trung vị ngắn; không có tiêu chí hiệu quả; phân tích nang hậu nghiệm với đối chứng không ngẫu nhiên; các lần theo dõi dài hạn tự nguyện và nhóm phân tích miễn dịch nhỏ; phép đo chủ yếu giới hạn ở máu ngoại vi.

Một độc giả phổ thông nên tin cậy đến mức nào? Tin vừa phải rằng vaccine được dung nạp và có tính sinh miễn dịch trong đoàn hệ nhỏ này. Tin rất thấp rằng nó phòng ung thư tụy, vì nghiên cứu này không kiểm tra câu hỏi đó theo cách có thể trả lời được.

Nguồn

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>