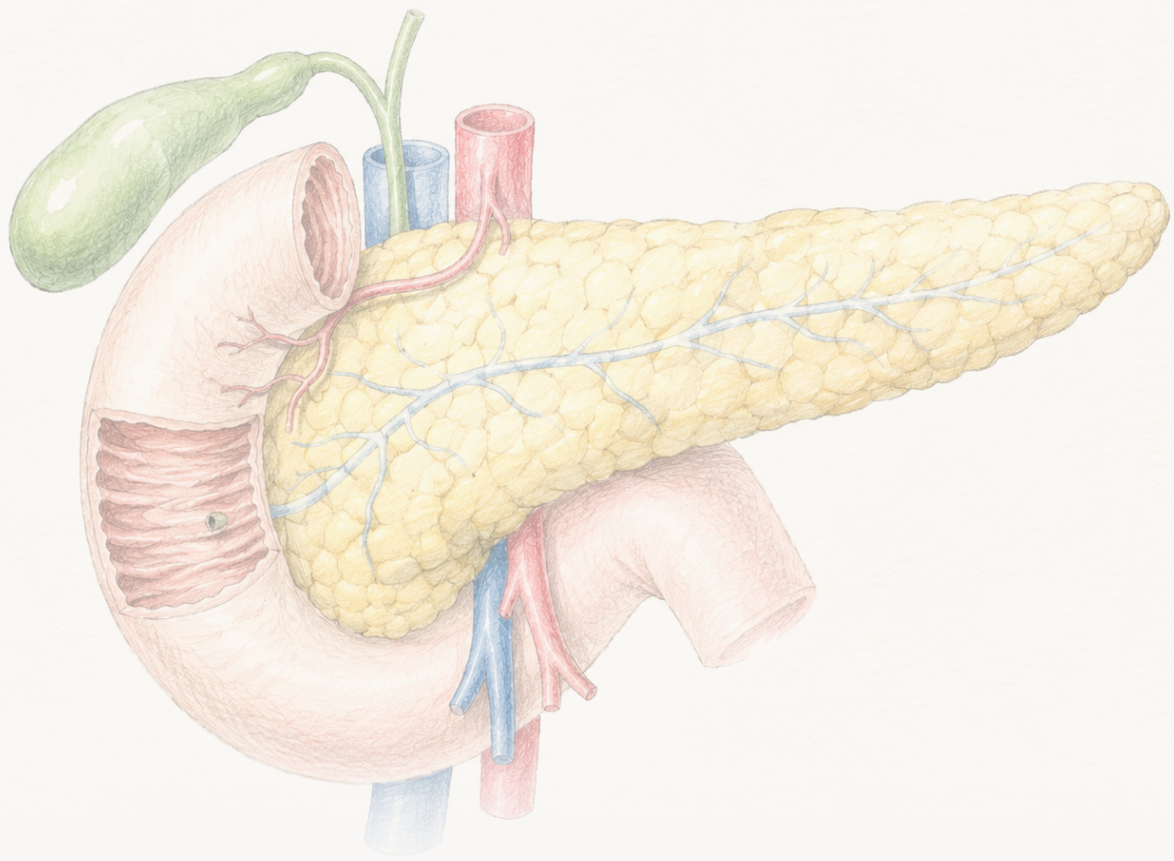




The CLEAN PAPER

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

KRAS 疫苗让 20 名高风险参与者中的 18 人出现 T 细胞反应——但这并不能证明它能预防胰腺癌

一项单中心 I 期试验在 20 名具有遗传性或家族性胰腺癌风险、且存在胰腺囊性异常的人中测试了一种针对 6 种 KRAS 突变的多肽疫苗。与疫苗相关的不良事件均为 1 级或 2 级；18 人达到预先设定的血液 T 细胞反应标准；小样本亚组分析发现，部分免疫反应可持续至两年。中位随访 16.5 个月内无人发生胰腺癌，但研究是开放标签、非随机、单臂试验，也并非为检验预防效果而设计。该疫苗仍处于实验阶段；这些结果支持开展更大规模的疗效试验，而不是宣称癌症已经被预防。

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

疫苗引发了免疫反应，但能否预防癌症仍是一个开放问题

一种实验性疫苗针对 **KRAS** 的 6 种常见突变形式。**KRAS** 是大多数胰腺癌中发生改变的基因。在 20 名具有遗传性或家族性胰腺癌风险的人中，18 人接种后出现了可测量的 T 细胞反应。这项 I 期研究报告的疫苗相关不良事件均为美国国家癌症研究所 CTCAE 分级中的 1 级或 2 级：1 级通常表示轻度，2 级表示中度；该量表继续到 3 级重度、4 级危及生命，以及 5 级与不良事件相关的死亡。部分由疫苗诱导的 T 细胞克隆型在一两年后仍可检测到。克隆型（clonotype）是由相同 T 细胞受体序列识别的一支 T 细胞谱系；追踪克隆型，可以判断同一批对疫苗有反应的细胞谱系是否随着时间仍然存在。

这些都是有意义的早期结果，但它们远比“疫苗预防了胰腺癌”这一说法要窄。试验规模小、单臂、开放标签，设计重点是**安全性和免疫原性**，而不是癌症发病率。中位随访 16.5 个月期间，没有参与者发生胰腺导管腺癌（PDAC）；但样本只有 20 名经过筛选的高风险参与者，没有随机对照组，随访也有限，因此这一观察不能证明预防效果。

所以，合理的解读应分成两部分：这款疫苗目前看来具有足够的可行性和免疫原性，值得进入更大规模试验；但它是否带来临床获益，仍然未知。

谁参加了这项试验

约翰斯·霍普金斯开展的这项 I 期试验注册为 **NCT05013216 Cohort A**，在 2022 年 4 月至 2026 年 2 月间招募了 20 人。这些参与者并非普通人群筛查样本。他们至少满足一项预先规定的高风险标准：依据家族史，或携带癌症易感性的**胚系（germline）**变异。胚系变异是从遗传而来、存在于全身细胞中的 DNA 改变，与只在肿瘤中后天获得的突变不同。所有参与者还都在影像学上发现了胰腺异常，并被归类为胰管内乳头状黏液性肿瘤（IPMN）。

队列的中位年龄为 66.5 岁。20 人中有 17 人有一级亲属患 PDAC，12 人携带胚系变异；最大胰腺囊肿的中位直径为 0.7 厘米。9 名参与者的囊肿分布在胰腺不止一个部位。

这种筛选非常重要。研究问的是：在一个受到密切监测、风险异常高的人群中，接种是否可耐受，以及能否训练 T 细胞产生目标反应。它不能告诉我们疫苗在普通风险人群、已经患有胰腺癌的患者，或更广泛、更具多样性的人群中表现如何——20 名参与者中有 19 人是白人。

mKRAS-VAX 是什么

KRAS 是一种信号蛋白。让它持续处于“开启”状态的突变，是超过 90% PDAC 的早期驱动事件，在胰腺癌前病变中也很常见。**mKRAS-VAX** 是一种混合的合成肽疫苗，覆盖 6 种反复出现的 **KRAS** 突变：G12V、G12A、G12R、G12C、G12D 和 G13D。多肽是由氨基酸——蛋白质的基本组成单位——连接而成的链；这里每条“长肽”都是一个包含单个突变位点的 21 个氨基酸 **KRAS** 片段。**混合（pooled）**意味着研究者把 6 条预先制备好的肽混在一起，形成一种现成可用的疫苗方案，而不是为每名参与者单独定制序列。

参与者在第 1、3、5 和 13 周共接种 4 轮。每一轮都把多肽混合物与促进免疫反应的佐剂 poly-ICLC 一起使用，并分多个皮下注射部位给药。**佐剂（adjuvant）**是一种辅助成分，用来增强或引导免疫系统对疫苗靶点的反应；poly-ICLC 本身并不是 KRAS 靶点。这款疫苗想教会免疫系统的并不是“识别某个人独有的肿瘤”，而是“识别一组在不同胰腺癌前病变中反复出现的共同突变 KRAS 序列”。

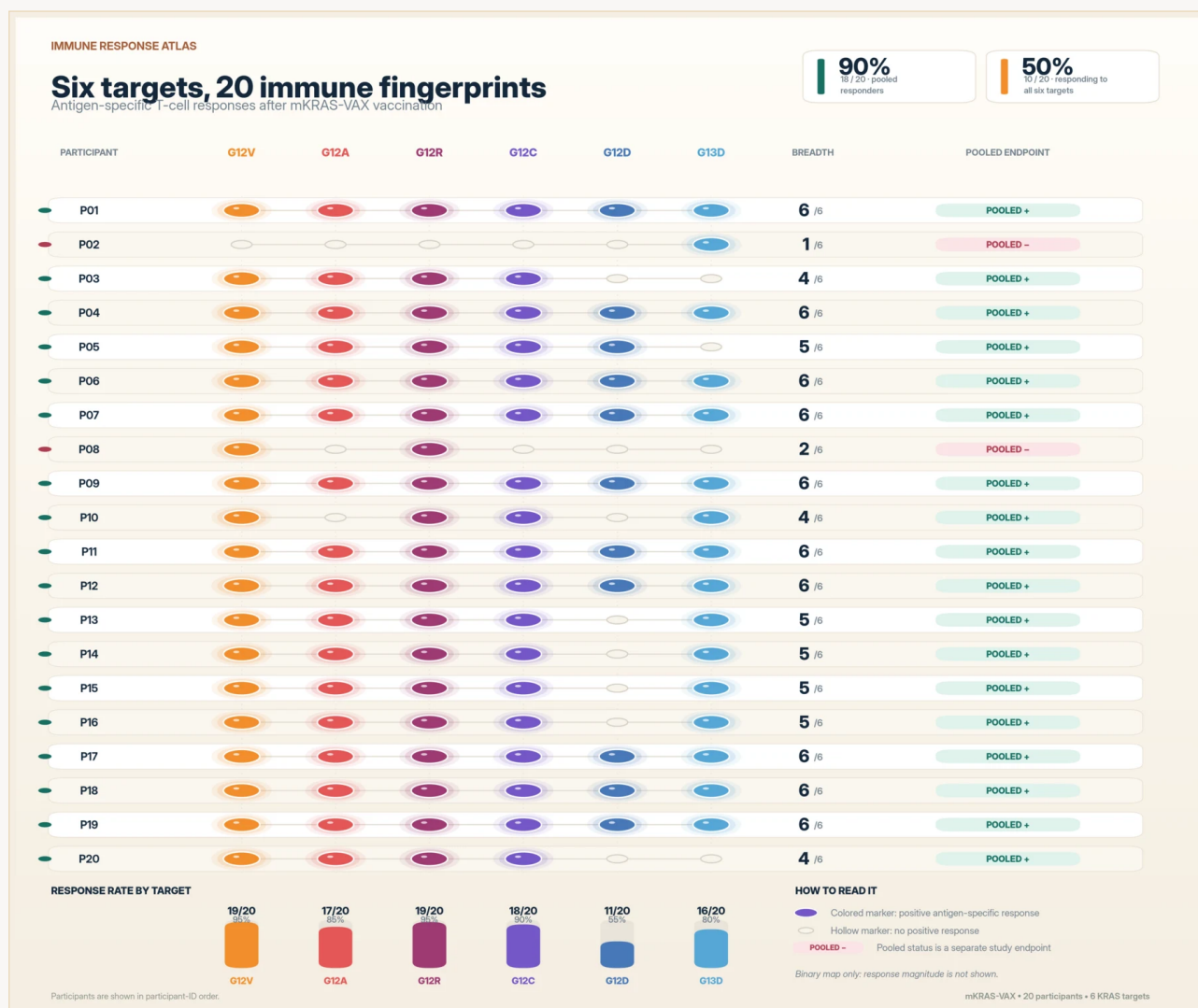
计划中的配方在每一轮都使用相同的 6 突变、非个体化混合物，并不会因人或因接种次数而重新设计。但生产上有一个例外：部分剂次省略了 G12A 肽。论文报告，在 4 轮中至少 3 轮收到 G12A 肽的人，与后来省略该肽的人之间，G12A 反应没有显著差异。

试验的两个共同主要终点是安全性，以及 17 周内血液中针对突变 KRAS 的 T 细胞活性变化。它没有足够的统计功效，也不是为了检验接种是否减少癌症诊断或死亡而设计的。

安全性和免疫结果显示了什么

这 20 名参与者中，没有报告超过 2 级的疫苗相关不良事件。85% 出现注射部位反应，70% 出现疲劳，40% 出现寒战，40% 出现流感样症状；论文称这些症状会自行缓解。这是一个有利的早期安全信号，但不是完整的安全性画像。20 人的研究无法可靠发现少见或延迟发生的不良反应。

为了判断疫苗是否训练了血液中的 T 细胞去识别突变 KRAS，研究人员把接种前后采集的血细胞暴露于这 6 种多肽，再用 IFN-gamma ELISpot 检测来计数发生反应的细胞。20 人中有 18 人达到论文预先规定的免疫反应者标准：对 6 种 KRAS 抗原的合并反应提高超过 2.5 倍。合并反应的中位增幅为 18.2 倍，但范围很宽，从 1.8 到 167.1。10 名参与者对全部 6 种抗原都出现统计学显著的反应；即便是没有达到合并反应阈值的两人，也对其中某些突变有反应。



10 名参与者对全部 6 种突变特异性抗原都出现显著 T 细胞反应。另有两名参与者低于单独设定的合并反应阈值，但仍分别对一两种特定突变产生反应。

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

不同突变引发的反应并不相同。G12A、G12V 和 G12R 通常产生比 G12D 和 G13D 更强的信号。研究还在多种 HLA 类型中观察到反应，这支持——但不能证明——一种共享的多肽混合物或许可以工作，而不需要为每个人专门制作疫苗。

所谓“持久”反应来自越来越小的亚组

论文中关于持久性的结果确实存在，但随着随访时间变长，参与分析的人数越来越少。

16 名参与者回来参加了可选的年度采血，而在数据截止时，只有 5 人已经达到两年随访。在直接的离体（ex vivo）检测中，这 16 人里有 3 人仍保持显著的合并反应，8 人仍至少对一种 KRAS 抗原有明显反应。当研究人员在实验室中用 KRAS 多肽扩增血细胞后，他们在接受长期随访检测的 5 人都重新检测到了反应。这种方法可以发现频率很低的记忆细胞，但它不同于直接在血液中测到一个规模很大的循环免疫反应。

T 细胞受体测序在更小的亚组里进一步追踪。对于 G12D 和 G12V，团队利用严格的富集标准定义了**推定（putative）**由疫苗诱导的克隆型，并分别在每种抗原对应的 3 名参与者中追踪。这里的“推定”意味着：根据这些克隆出现的时间以及在突变 KRAS 刺激后的选择性扩增来推断它们与疫苗有关，而不是通过直接实验逐一证明每个受体都能结合 KRAS。在接种启动阶段识别出的克隆型中，中位有 18.6% 在一两年后仍保持反应性。这支持“部分与疫苗相关的免疫记忆可持续存在”这一结论；它并不能说明这些细胞到达了胰腺癌前组织，也不能说明它们阻止了病变发展成癌症。

囊肿比较是探索性分析，不是疗效结果

中位随访 16.5 个月后，20 名接种者中没有人发生 PDAC，也没有出现需要手术的高风险病变。这一观察令人鼓舞，但不足以解读为预防效果。试验没有随机对照组，队列很小，而且胰腺癌的发展可能跨越多年。

研究人员还对 16 名有随访影像的接种者做了事后影像分析。3 个小囊肿看起来消失，另有 3 个缩小至少 2 毫米。因此，“缩小或消失”的比例为 37.5%，高于一个另行组建的未接种监测队列中的 6.8%；报告的费舍尔精确检验 p 值为 0.01。费舍尔精确检验用于比较小样本计数表中的比例；在“两个组没有差异”的模型下，至少像这里这样不均衡的分布，大约有 1% 的概率由随机波动产生。但这个 p 值并不能弥补事后、非随机比较本身的局限，也不能把相关性变成因果关系。关于 p 值能说明什么、不能说明什么，可以参见如何阅读临床结果指南。

这项比较能提出假设，但不能确立疫苗疗效。分组不是随机的；分析是事后进行；4 名接种者没有可用的随访影像；而那些“消失”的囊肿大约只有 4 毫米，小到足以让测量误差和成像差异变得重要。作者明确指出，他们不能排除技术性影像因素，而且样本量和随访都不足以把免疫反应与囊肿稳定性或 PDAC 发病联系起来。最常见的癌前病变 PanIN 通常在常规影像中不可见，本研究也没有直接测量它们。

这里的 I 期和“免疫原性”是什么意思

I 期表示这是早期人体试验，重点主要是耐受性、可行性和生物学活性。它不是用来确立预防效果的试验阶段。

免疫原性表示疫苗让机体对目标产生了可测量的免疫反应。对这种策略来说，T 细胞反应是必要步骤，但它仍然只是一个替代性的实验室结果，并不能证明癌症风险已经下降。

癌症拦截（interception）指试图在高风险或癌前阶段阻止癌症发生。在这里，它是整个研究计划的目标，而不是这项试验已经证明的结局。

这项研究不能证明什么

- 它**不能**证明 mKRAS-VAX 能预防胰腺癌。试验没有确立疗效终点，没有随机对照组，而且 16.5 个月相对于 PDAC 的自然病程很短。
- 它**不能**证明“没有参与者发生 PDAC”是疫苗造成的。对于 20 名高风险参与者来说，在这么短的时间里本来应该出现多少癌症并不确定，即使没有治疗，这个数字也可能很小。

- 它**不能**证明疫苗让癌前囊肿缩小或消失。囊肿比较是事后、非随机的；对照来自另行组建的监测队列，而不是匹配对照；4名接种者没有随访影像；而关键囊肿只有约4毫米，测量和成像变异都足以影响结果。
- 它**不意味着**这是一款已经获批的疫苗。mKRAS-VAX仍处于实验阶段，而且只在一个中心、一个高度筛选的队列中测试。
- 它**不能**确立普通风险人群、已经患有PDAC的患者，或所有遗传性高风险人群都会受益。
- 它**没有**证明血液中的T细胞进入了胰腺、识别了组织中的癌前细胞，或导致了囊肿变化。研究计划中的另一个“机会窗口”队列旨在回答组织层面的这些问题。
- 它**没有**解决长期安全性或持久性问题。罕见不良反应需要更大的队列才能发现；而最强的一至两年免疫分析只涉及很小的亚组，并且部分依赖实验室扩增。

证据有多强？

对于狭义的I期结论，证据相当扎实：论文报告了20人队列的短期安全性数据；18人达到预先规定的血液免疫反应标准；多种检测方法也支持突变KRAS反应性T细胞的存在，以及部分反应的持续。

对于临床获益，证据则很弱，因为研究设计本来就不是为了估计它。试验的成功标准是安全性和血液免疫标志物的变化。安全终点回答的是短期耐受性；免疫原性只是临床获益的替代指标。两者都不能证明癌症被预防。没有发生PDAC、囊肿比较以及“拦截”这样的表述，应被视为开展更长时间、有对照研究的理由，而不能替代这种研究。该试验还是研究者发起的单中心研究，而且部分免疫学实验只用了3至5名参与者。

相关利益冲突也应保持可见。多名作者报告已提交与KRAS多肽或T细胞受体相关的专利；作者还披露了与多家生物技术或制药公司的咨询、研究或其他关系，其中包括Adventris。这些披露并不会使测量结果失效，但会进一步凸显独立重复和有对照疗效试验的重要性。

为什么这项研究重要

胰腺癌常常在太晚的时候才被发现，失去根治性治疗机会。KRAS突变出现得很早，又反复存在于许多癌前病变中，因此在浸润性癌症形成之前，用一种“现成可用”的免疫策略去靶向它们，是一个很有吸引力的方向。这项试验跨过了一个早期门槛：在这个小型高风险队列里，多肽混合物没有造成严重的疫苗相关毒性，而且多数人产生了预期的T细胞信号。

下一道门槛要高得多。研究者需要证明这种免疫反应能够到达相关胰腺组织、长期安全地持续，并在更大、设计合适的对照人群中改变具有临床意义的结局。在那之前，这是一项有希望的免疫工程结果，而不是预防结果。

简明总结

一项单中心 I 期试验给 20 名具有家族性或胚系胰腺癌风险、并有胰腺囊性异常的人接种了一种覆盖 6 种 KRAS 突变的多肽疫苗。疫苗相关不良事件均为 1 级或 2 级，18 人达到预先设定的突变 KRAS 特异性 T 细胞反应标准。更小规模的后续分析发现，部分参与者在长达两年的时间里仍可检测到免疫反应或推定由疫苗诱导的克隆型。中位随访 16.5 个月内无人发生 PDAC，但试验是单臂、非随机研究，而且不是为检验预防效果而设计。疫苗仍处于实验阶段；这项研究支持开展更大的疗效试验，而不是宣称胰腺癌已经被预防。

不绕弯检查

论文真正显示了什么：在 20 名经过筛选的高风险参与者中，mKRAS-VAX 没有报告超过 2 级的疫苗相关不良事件，而且 20 人中有 18 人达到预先规定的血液 T 细胞反应标准。后续随访中，部分免疫反应和推定由疫苗诱导的克隆型仍可检测到。

哪些地方有希望、但尚未证明：这些 T 细胞是否能对胰腺癌前病变提供有用的免疫监视，并最终降低 PDAC 发病率。

论文没有显示什么：它没有证明能预防胰腺癌；没有证明临床疗效；不代表疫苗已经获批；没有证明普通人群会获益；没有证明 T 细胞在组织层面杀死了癌前细胞；也没有在大样本人群中证明长期安全性。

主要局限：只有 20 名参与者；单中心；开放标签、非随机、单臂；中位随访较短；没有疗效终点；囊肿分析是事后分析并使用非随机对照；长期随访为可选，免疫分析亚组很小；大多数测量局限于外周血。

普通读者应该有多把握？对于这款疫苗在这个小队列中具有可接受的耐受性并能诱导免疫反应，可以有中等信心。对于它能预防胰腺癌，则应当几乎没有信心，因为这项研究并没有以能够回答该问题的方式去检验它。

来源

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>