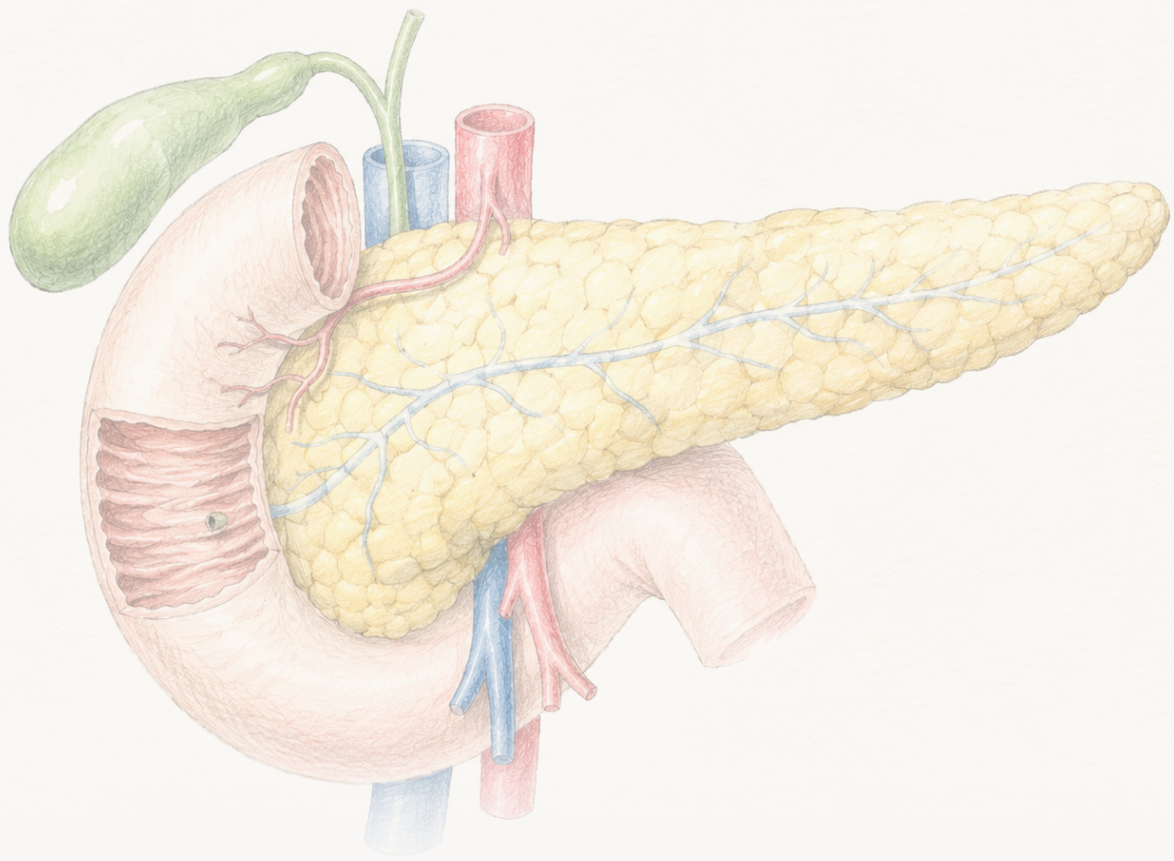




The CLEAN PAPER

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

KRAS 疫苗讓 20 名高風險參與者中的 18 人出現 T 細胞反應——但這並不能證明它能預防胰臟癌

一項單中心 I 期試驗在 20 名具有遺傳性或家族性胰臟癌風險、且存在胰臟囊性異常的人中測試了一種針對 6 種 KRAS 突變的多肽疫苗。與疫苗相關的不良事件均為 1 級或 2 級；18 人達到預先設定的血液 T 細胞反應標準；小樣本子群組分析發現，部分免疫反應可持續至兩年。在中位數 16.5 個月的追蹤期間無人發生胰臟癌，但研究是開放標籤、非隨機、單組試驗，也並非為檢驗預防效果而設計。該疫苗仍處於實驗階段；這些結果支持開展更大規模的療效試驗，而不是宣稱癌症已經被預防。

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

疫苗引發了免疫反應，但能否預防癌症仍是一個開放問題

一種實驗性疫苗針對 **KRAS** 的 6 種常見突變形式。**KRAS** 是大多數胰臟癌中發生改變的基因。在 20 名具有遺傳性或家族性胰臟癌風險的人中，18 人接種後出現了可測量的 T 細胞反應。這項 I 期研究報告的疫苗相關不良事件均為美國國家癌症研究所 CTCAE 分級中的 1 級或 2 級：1 級通常表示輕度，2 級表示中度；該量表繼續到 3 級重度、4 級危及生命，以及 5 級與不良事件相關的死亡。部分由疫苗誘導的 T 細胞克隆型在一兩年後仍可檢測到。克隆型（clonotype）是由相同 T 細胞受體序列識別的一支 T 細胞譜系；追蹤克隆型，可以判斷同一批對疫苗有反應的細胞譜系是否隨著時間仍然存在。

這些都是有意義的早期結果，但它們遠比「疫苗預防了胰臟癌」這一說法要窄。試驗規模小、單組、開放標籤，設計重點是**安全性和免疫原性**，而不是癌症發病率。在中位數 16.5 個月的追蹤期間，沒有參與者發生胰臟導管腺癌（PDAC）；但樣本只有 20 名經過篩選的高風險參與者，沒有隨機對照組，追蹤也有限，因此這一觀察不能證明預防效果。

所以，合理的解讀應分成兩部分：這款疫苗目前看來具有足夠的可行性和免疫原性，值得進入更大規模試驗；但它是否帶來臨床獲益，仍然未知。

誰參加了這項試驗

約翰斯·霍普金斯開展的這項 I 期試驗登錄為 **NCT05013216 Cohort A**，在 2022 年 4 月至 2026 年 2 月間招募了 20 人。這些參與者並非普通人群篩檢樣本。他們至少滿足一項預先規定的高風險標準：依據家族史，或攜帶癌症易感性的**生殖系（germline）**變異。生殖系變異是從遺傳而來、存在於全身細胞中的 DNA 改變，與只在腫瘤中後天獲得的突變不同。所有參與者還都在影像學上發現了胰臟異常，並被歸類為胰管內乳頭狀黏液性腫瘤（IPMN）。

這個群組的年齡中位數為 66.5 歲。20 人中有 17 人有一級親屬患 PDAC，12 人攜帶生殖系變異；最大胰臟囊腫的直徑中位數為 0.7 公分。9 名參與者的囊腫分布在胰臟不止一個部位。

這種篩選非常重要。研究問的是：在一個受到密切監測、風險異常高的人群中，接種是否可耐受，以及能否訓練 T 細胞產生目標反應。它不能告訴我們疫苗在普通風險人群、已經患有胰臟癌的患者，或更廣泛、更具多樣性的人群中表現如何——20 名參與者中有 19 人是白人。

mKRAS-VAX 是什麼

KRAS 是一種訊號蛋白質。讓它持續處於「開啟」狀態的突變，是超過 90% PDAC 的早期驅動事件，在胰臟癌前病變中也很常見。**mKRAS-VAX** 是一種混合的合成長肽疫苗，覆蓋 6 種反覆出現的 **KRAS** 突變：G12V、G12A、G12R、G12C、G12D 和 G13D。多肽是由胺基酸——蛋白質的基本組成單位——連接而成的鏈；這裡每條「長肽」都是一個包含單個突變位點的 21 個胺基酸 **KRAS** 片段。**混合（pooled）** 意味著研究者把 6 條預先製備好的肽混在一起，形成一種現成可用的疫苗方案，而不是為每名參與者個別客製序列。

參與者在第 1、3、5 和 13 周共接種 4 輪。每一輪都把多胜肽混合物與促進免疫反應的佐劑 poly-ICLC 一起使用，並分多個皮下注射部位給藥。佐劑（**adjuvant**）是一種輔助成分，用來增強或引導免疫系統對疫苗標的的反應；poly-ICLC 本身並不是 KRAS 標的。這款疫苗想教會免疫系統的並不是「識別某個人獨有的腫瘤」，而是「識別一組在不同胰臟癌前病變中反覆出現的共同突變 KRAS 序列」。

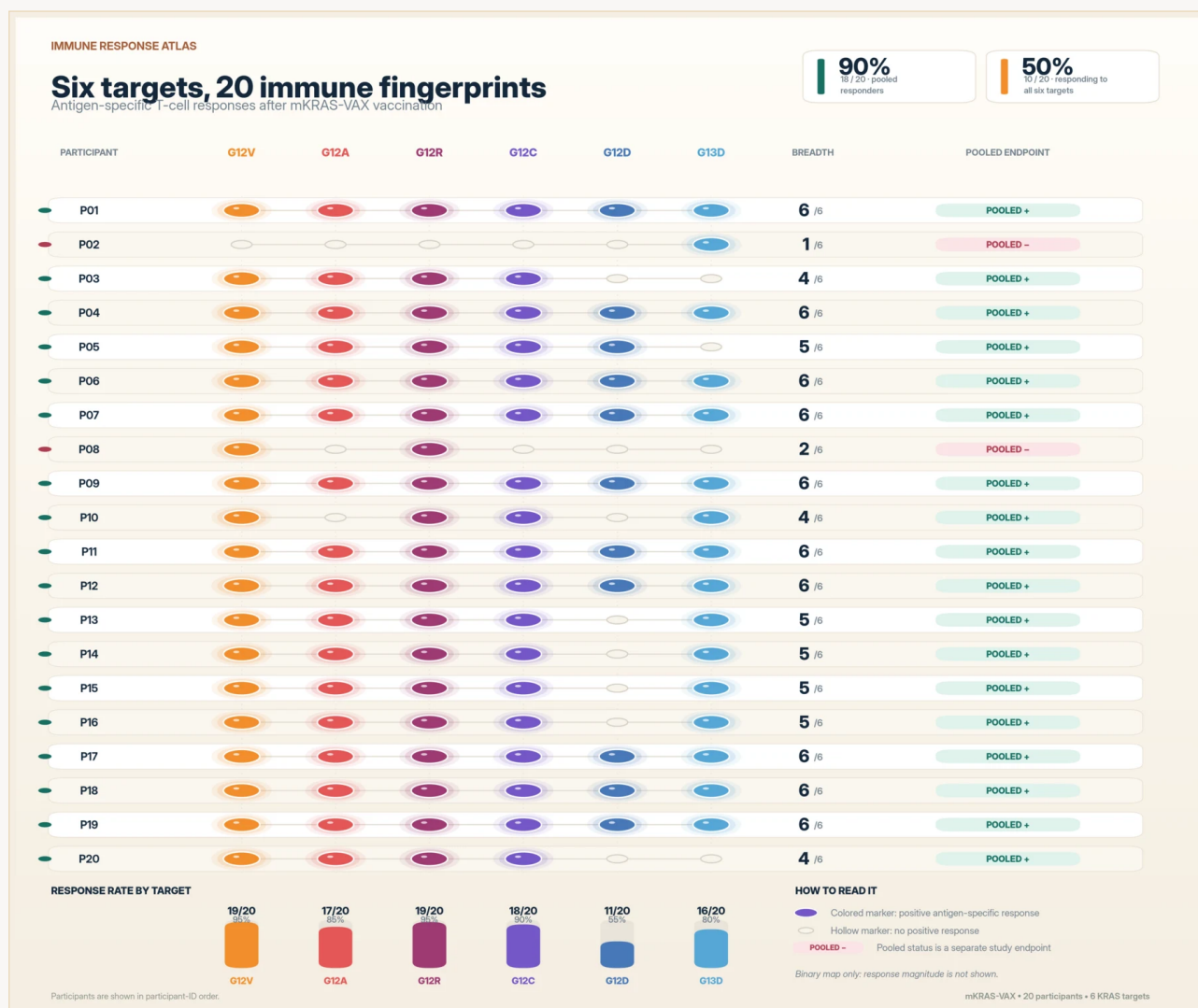
計畫中的配方在每一輪都使用相同的 6 突變、非個人化混合物，並不會因人或因接種次數而重新設計。但生產上有一個例外：部分劑次省略了 G12A 胜肽。論文報告，在 4 輪中至少 3 輪收到 G12A 胜肽的人，與後來省略該胜肽的人之間，G12A 反應沒有顯著差異。

試驗的兩個共同主要評估終點是安全性，以及 17 周內血液中針對突變 KRAS 的 T 細胞活性變化。它沒有足夠的統計檢定力，也不是為了檢驗接種是否減少癌症診斷或死亡而設計的。

安全性和免疫結果顯示了什麼

這 20 名參與者中，沒有報告超過 2 級的疫苗相關不良事件。85% 出現注射部位反應，70% 出現疲勞，40% 出現寒戰，40% 出現類流感症狀；論文稱這些症狀會自行緩解。這是一個有利的早期安全訊號，但不是完整的安全性畫像。20 人的研究無法可靠發現少見或延遲發生的不良反應。

為了判斷疫苗是否訓練了血液中的 T 細胞去識別突變 KRAS，研究人員把接種前後採集的血細胞暴露於這 6 種多胜肽，再用 IFN-gamma ELISpot 檢測來計數發生反應的細胞。20 人中有 18 人達到論文預先規定的免疫反應者標準：對 6 種 KRAS 抗原的合併反應提高超過 2.5 倍。合併反應的增幅中位數為 18.2 倍，但範圍很寬，從 1.8 到 167.1。10 名參與者對全部 6 種抗原都出現統計學顯著的反應；即便是沒有達到合併反應門檻值的兩人，也對其中某些突變有反應。



10 名參與者對全部 6 種突變特異性抗原都出現顯著 T 細胞反應。另有兩名參與者低於單獨設定的合併反應門檻值，但仍分別對一兩種特定突變產生反應。

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

不同突變引發的反應並不相同。G12A、G12V 和 G12R 通常產生比 G12D 和 G13D 更強的訊號。研究還在多種 HLA 類型中觀察到反應，這支持——但並不能證明——一種共享的多胜肽混合物或許可以工作，而不需要為每個人專門製作疫苗。

所謂「持久」反應來自越來越小的子群組

論文中關於持久性的結果確實存在，但隨著追蹤時間變長，參與分析的人數越來越少。

16 名參與者回來參加了可選的年度採血，而在資料截止日當時，只有 5 人已經達到兩年追蹤。在直接的離體（ex vivo）檢測中，這 16 人裡有 3 人仍保持顯著的合併反應，8 人仍至少對一種 KRAS 抗原有顯著反應。當研究人員在實驗室中用 KRAS 多胜肽擴增血細胞後，他們在接受長期追蹤檢測的 5 人都重新檢測到了反應。這種方法可以發現頻率很低的記憶細胞，但它不同於直接在血液中測到一個規模很大的循環免疫反應。

T 細胞受體定序在更小的子群組裡進一步追蹤。對於 G12D 和 G12V，團隊利用嚴格的富集標準定義了**推定（putative）**由疫苗誘導的克隆型，並分別在每種抗原對應的 3 名參與者中追蹤。這裡的「推定」意味著：根據這些克隆出現的時間以及在突變 KRAS 刺激後的選擇性擴增來推斷它們與疫苗有關，而不是透過直接實驗逐一證明每個受體都能結合 KRAS。在接種啟動階段識別出的克隆型中，一兩年後仍保持反應性的比例中位數為 18.6%。這支持「部分與疫苗相關的免疫記憶可持續存在」這一結論；它並不能說明這些細胞到達了胰臟癌前組織，也不能說明它們阻止了病變發展成癌症。

囊腫比較是探索性分析，不是療效結果

在中位數 16.5 個月的追蹤期間，20 名接種者中沒有人發生 PDAC，也沒有出現需要手術的高風險病變。這一觀察令人鼓舞，但不足以解讀為預防效果。試驗沒有隨機對照組，群組很小，而且胰臟癌的發展可能跨越多年。

研究人員還對 16 名有追蹤影像的接種者做了事後影像分析。3 個小囊腫看起來消失，另有 3 個縮小至少 2 毫米。因此，「縮小或消失」的比例為 37.5%，高於一個另行組建的未接種監測群組中的 6.8%；報告的費雪精確檢驗 p 值為 0.01。費雪精確檢驗用於比較小樣本計數表中的比例；在「兩個組沒有差異」的模型下，至少像這裡這樣不均衡的分布，大約有 1% 的機率由隨機波動產生。但這個 p 值並不能彌補事後、非隨機比較本身的侷限，也不能把相關性變成因果關係。關於 p 值能說明什麼、不能說明什麼，可以參見如何閱讀臨床結果指南。

這項比較能提出假設，但不能確立疫苗療效。分組不是隨機的；分析是事後進行；4 名接種者沒有可用的追蹤影像；而那些「消失」的囊腫大約只有 4 毫米，小到足以讓測量誤差和影像差異變得重要。作者明確指出，他們不能排除技術性影像因素，而且樣本量和追蹤都不足以把免疫反應與囊腫穩定性或 PDAC 發病聯繫起來。最常見的癌前病變 PanIN 通常在常規影像中不可見，本研究也沒有直接測量它們。

這裡的 I 期和「免疫原性」是什麼意思

I 期表示這是早期人體試驗，重點主要是耐受性、可行性和生物學活性。它不是用來確立預防效果的試驗階段。

免疫原性表示疫苗讓機體對目標產生了可測量的免疫反應。對這種策略來說，T 細胞反應是必要步驟，但它仍然只是一個替代性的實驗室結果，並不能證明癌症風險已經下降。

癌症攔截（interception）指試圖在高風險或癌前階段阻止癌症發生。在這裡，它是整個研究計畫的目標，而不是這項試驗已經證明的結局。

這項研究不能證明什麼

- 它**不能**證明 mKRAS-VAX 能預防胰臟癌。試驗沒有確立療效終點，沒有隨機對照組，而且 16.5 個月相對於 PDAC 的自然病程很短。
- 它**不能**證明「沒有參與者發生 PDAC」是疫苗造成的。對於 20 名高風險參與者來說，在這麼短的時間裡本來應該出現多少癌症並不確定，即使沒有治療，這個數字也可能很小。

- 它**不能**證明疫苗讓癌前囊腫縮小或消失。囊腫比較是事後、非隨機的；對照來自另行組建的監測群組，而不是匹配對照；4名接種者沒有追蹤影像；而關鍵囊腫只有約4毫米，測量和造影變異都足以影響結果。
- 它**不意味著**這是一款已經核准的疫苗。mKRAS-VAX 仍處於實驗階段，而且只在一個中心、一個高度篩選的群組中測試。
- 它**不能**確立普通風險人群、已經患有 PDAC 的患者，或所有遺傳性高風險人群都會受益。
- 它**沒有**證明血液中的 T 細胞進入了胰臟、識別了組織中的癌前細胞，或導致了囊腫變化。研究計畫中的另一個「機會之窗」群組旨在回答組織層面的這些問題。
- 它**沒有**解決長期安全性或持久性問題。罕見不良反應需要更大的群組才能發現；而最強的一至兩年免疫分析只涉及很小的子群組，並且部分依賴實驗室擴增。

證據有多強？

對於狹義的 I 期結論，證據相當扎實：論文報告了 20 人群組的短期安全性資料；18 人達到預先規定的血液免疫反應標準；多種檢測方法也支持突變 KRAS 反應性 T 細胞的存在，以及部分反應的持續。

對於臨床獲益，證據則很弱，因為研究設計本來就不是為了估計它。試驗的成功標準是安全性和血液免疫標記的變化。安全終點回答的是短期耐受性；免疫原性只是臨床獲益的替代指標。兩者都不能證明癌症被預防。沒有發生 PDAC、囊腫比較以及「攔截」這樣的表述，應被視為開展更長時間、有對照研究的理由，而不能替代這種研究。該試驗還是研究者發起的單中心研究，而且部分免疫學實驗只用了 3 至 5 名參與者。

相關利益衝突也應保持可見。多名作者報告已提交與 KRAS 多胜肽或 T 細胞受體相關的專利；作者還披露了與多家生物技術或製藥公司的諮詢、研究或其他關係，其中包括 Adventris。這些披露並不會使測量結果失效，但會進一步凸顯獨立重複和有對照療效試驗的重要性。

為什麼這項研究重要

胰臟癌常常在太晚的時候才被發現，失去根治性治療機會。KRAS 突變出現得很早，又反覆存在於許多癌前病變中，因此在浸潤性癌症形成之前，用一種「現成可用」的免疫策略去標靶它們，是一個很有吸引力的方向。這項試驗跨過了一個早期門檻：在這個小型高風險群組裡，多胜肽混合物沒有造成嚴重的疫苗相關毒性，而且多數人產生了預期的 T 細胞訊號。

下一道門檻要高得多。研究者需要證明這種免疫反應能夠到達相關胰臟組織、長期安全地持續，並在更大、設計合適的對照人群中改變具有臨床意義的結局。在那之前，這是一項有希望的免疫工程結果，而不是預防結果。

重點摘要

一項單中心 I 期試驗給 20 名具有家族性或生殖系胰臟癌風險、並有胰臟囊性異常的人接種了一種覆蓋 6 種 KRAS 突變的多肽疫苗。疫苗相關不良事件均為 1 級或 2 級，18 人達到預先設定的突變 KRAS 特異性 T 細胞反應標準。更小規模的後續分析發現，部分參與者在長達兩年的時間裡仍可檢測到免疫反應或推定由疫苗誘導的克隆型。在中位數 16.5 個月的追蹤期間無人發生 PDAC，但試驗是單組、非隨機研究，而且不是為檢驗預防效果而設計。疫苗仍處於實驗階段；這項研究支持開展更大的療效試驗，而不是宣稱胰臟癌已經被預防。

務實檢視

論文真正顯示了什麼：在 20 名經過篩選的高風險參與者中，mKRAS-VAX 沒有報告超過 2 級的疫苗相關不良事件，而且 20 人中有 18 人達到預先規定的血液 T 細胞反應標準。後續追蹤中，部分免疫反應和推定由疫苗誘導的克隆型仍可檢測到。

哪些地方有希望、但尚未證明：這些 T 細胞是否能對胰臟癌前病變提供有用的免疫監視，並最終降低 PDAC 發病率。

論文沒有顯示什麼：它沒有證明能預防胰臟癌；沒有證明臨床療效；不代表疫苗已經核准；沒有證明普通人群會獲益；沒有證明 T 細胞在組織層面殺死了癌前細胞；也沒有在大樣本人群中證明長期安全性。

主要侷限：只有 20 名參與者；單中心；開放標籤、非隨機、單組；追蹤時間的中位數較短；沒有療效終點；囊腫分析是事後分析並使用非隨機比較；長期追蹤為可選，免疫分析子群組很小；大多數測量侷限於外周血。

普通讀者應該有多大把握？對於這款疫苗在這個小群組中具有可接受的耐受性並能誘導免疫反應，可以有中等信心。對於它能預防胰臟癌，則應當幾乎沒有信心，因為這項研究並沒有以能夠回答該問題的方式去檢驗它。

來源

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>