

ONCOLOGIA

Progressi nella terapia del Ca coloretale avanzato

A volte si assiste a piccoli ma significativi progressi nella cura delle forme tumorali più gravi, andando ad ottenere dei risultati incoraggianti in situazioni ritenute diffusamente molto complesse. È questo il caso dello studio MOUNTAINEER, che ha valutato l'attività di tucatinib più trastuzumab in pazienti con carcinoma coloretale refrattario alla chemioterapia, HER2-positivo, RAS wild-type non resecabile o metastatico, fornendo dati di spiccato interesse.

► Lo studio

Il trial, in aperto, di fase 2, ha arruolato pazienti di età pari o superiore a 18 anni con carcinoma coloretale in 34

centri in cinque paesi (Belgio, Francia, Italia, Spagna e Stati Uniti). Inizialmente è stato progettato come uno studio di coorte singolo, ma è stato poi ampliato a seguito di un'analisi ad interim per includere più pazienti. Nella prima fase, ai pazienti è stato somministrato tucatinib (300 mg per via orale due volte al giorno) più trastuzumab per via endovenosa (8 mg/kg come dose di carico iniziale, quindi 6 mg/kg ogni 21 giorni; coorte A) per la durata del trattamento (fino alla progressione); dopo l'espansione dello studio i pazienti sono stati assegnati in modo casuale e stratificati per localizzazione del tumore primario, a ricevere tucatinib più trastuzumab (coorte B) o tucatinib in monoterapia (coorte C).

Tra l'8 agosto 2017 e il 22 settembre 2021 sono stati arruolati 117 pazienti (45 nella coorte A, 41 nella coorte B e 31 nella coorte C). Nel set di analisi completo, l'età mediana era di 56 anni, 66 (58%) erano maschi, 48 (42%) erano femmine, 88 (77%) erano bianchi e 6 (5%) erano neri o afroamericani.

► I risultati

Al momento del cutoff dei dati (28 marzo 2022), in 84 pazienti delle coorti A e B nel set completo di analisi, il tasso di risposta obiettiva era del 38.1% (95% CI 27.7-49.3), con 3 pazienti che hanno avuto una risposta completa e 29 con una risposta parziale (tabella 1).

Gli autori concludono quindi che la combinazione di tucatinib più trastuzumab ha mostrato un'attività antitumorale clinicamente significativa e una tollerabilità favorevole. Questo trattamento è il primo regime anti-HER2 approvato dalla Food and Drug Administration statunitense per il carcinoma coloretale metastatico e rappresenta una nuova importante opzione terapeutica per la forma HER2-positiva refrattaria alla chemioterapia. Il follow-up verrà approfondito ulteriormente nello studio MOUNTAINEER-03, ora in corso, di fase 3, che confronterà la combinazione tucatinib, trastuzumab e FOLFOX6 modificata con il trattamento standard in pazienti naive al trattamento con Ca coloretale HER2-positivo metastatico.

• Strickler JH, et al. Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2023; 24: 496-508.

TABELLA 1

Risposta al trattamento in pazienti trattati con tucatinib più trastuzumab

	Tucatinib più trastuzumab (coorti A e B; n=84)
Tasso di risposta obiettiva confermata (95% CI)	38.1% (27.7 - 49.3)
Risposta completa*	3 (4%)
Risposta parziale*	29 (35%)
Malattia stabile* ^o	28 (33%)
Malattia progressiva*	22 (26%)
Non disponibile ^{oo}	2 (2%)
Tasso di controllo della malattia (post hoc) [^]	60 (71%)
Durata media della risposta (mesi)	12.4 (8.3 - 25.5)

I dati sono n (%) se non diversamente specificato. Le percentuali potrebbero non totalizzare 100 a causa degli arrotondamenti. *Migliore risposta complessiva. ^oInclude malattia stabile, risposta non completa o malattia non progressiva. ^{oo}Include i pazienti senza valutazione post-basale della risposta e pazienti le cui valutazioni della malattia non sono valutabili. [^]Definito come la somma della risposta completa, della risposta parziale e della malattia stabile.