Daraxonrasib nel cancro pancreatico metastatico

Data 12 novembre 2026
Categoria oncologia

Nel tumore pancreatico metastatico già trattato la chemioterapia porta a risultati deludenti, con una mortalità molto elevata a 6 mesi. Per decenni, una volta fallita la prima linea di trattamento, le opzioni a disposizione dell'oncologo si sono ridotte a regimi caratterizzati da una tossicità sistemica importante e da un beneficio clinico marginale. Uno studio recentemente pubblicato sul New England Journal of Medicine (il trial di fase 3 RASolute 302) introduce però una novità rilevante, dimostrando l'efficacia di una terapia mirata contro uno dei bersagli finora considerati inaccessibili della biologia tumorale: la proteina RAS.

Cos'è RAS e come agisce il nuovo inibitore

I geni della famiglia RAS (in particolare KRAS) codificano per una famiglia di proteine che fungono da veri e propri "interruttori molecolari" all'interno della cellula. In condizioni fisiologiche, la proteina RAS si attiva (passando allo stato "ON") solo quando riceve un segnale esterno di crescita, trasmette l'impulso al nucleo affinché la cellula si divida, e poi si spegne rapidamente (stato "OFF").

Nell'adenocarcinoma duttale del pancreas, oltre il 90% dei pazienti presenta una mutazione del gene KRAS. Questa alterazione blocca l'interruttore perennemente nella posizione "ON", inviando un segnale continuo che spinge la cellula tumorale a proliferare. Per quasi quarant'anni, la struttura particolare della proteina RAS l'ha resa un bersaglio non attaccabile dai farmaci convenzionali (undruggable)

Il farmaco testato nello studio, il daraxonrasib, supera questo ostacolo grazie a un meccanismo innovativo. Invece di tentare di legarsi direttamente alla proteina mutata, il farmaco recluta una proteina intracellulare (la ciclofilina A) formando con essa un complesso che si lega alla proteina RAS attiva e la "neutralizza" ingabbiandola. In questo modo, impedisce a RAS di interagire con i suoi effettori a valle, spegnendo alla radice il segnale proliferativo del tumore.

I risultati dello studio RASolute 302

Lo studio di fase 3 ha arruolato 500 pazienti con adenocarcinoma pancreatico metastatico in progressione dopo almeno una precedente linea di terapia sistemica, randomizzandoli a ricevere daraxonrasib per via orale oppure una chemioterapia standard di seconda linea a scelta dello sperimentatore.
I risultati hanno mostrato un vantaggio netto a favore del farmaco mirato rispetto alla chemioterapia tradizionale. La sopravvivenza mediana è quasi raddoppiata, passando dai 6,6 mesi del braccio chemioterapico ai 13,2 mesi del braccio trattato con daraxonrasib. Il tempo mediano prima della progressione di malattia è salito da 3,6 a 7,2 mesi.
Secondo le curve di Kaplan-Meier, la probabilità stimata di essere ancora in vita a un anno dall'inizio del trattamento è risultata quasi triplicata, attestandosi al 53,3% nei pazienti con mutazione RAS G12 trattati con daraxonrasib rispetto al 18,7% di quelli sottoposti a chemioterapia.

Un dato particolarmente interessante emerso dal trial è che circa l'8-10% della popolazione arruolata non presentava la classica mutazione RAS G12 (includendo altre mutazioni RAS o tumori wild-type), eppure il beneficio clinico e di sopravvivenza si è mantenuto pressoché sovrapponibile anche nell'intera popolazione complessiva dello studio (53,2% contro 17,3% di sopravvivenza stimata a 12 mesi). Questo suggerisce che, grazie alla sua azione sullo stato attivo della proteina, il farmaco riesca a bloccare l'attivazione della via di segnalazione RAS anche quando è sostenuta da alterazioni non canoniche o da segnali a monte.

Sul fronte della sicurezza, il profilo di tollerabilità si è rivelato gestibile e in linea con la classe farmacologica: gli eventi avversi più frequenti sono stati rash cutaneo, diarrea, nausea e stomatite, con un tasso complessivo di interruzione per tossicità inferiore rispetto alla chemioterapia.

Un entusiasmo da bilanciare con la prudenza metodologica

Sebbene i titoli della stampa generalista tendano spesso a etichettare risultati di questo tipo come "curativi" o "salvavita", una lettura rigorosa dei dati impone equilibrio e cautela. L'analisi pubblicata si basa su un follow-up mediano ancora relativamente breve (8,5 mesi), in cui il numero assoluto di pazienti effettivamente osservati fino al dodicesimo mese è ridotto. Nelle terapie a bersaglio molecolare dei tumori solidi avanzati, il rischio concreto è l'insorgenza di meccanismi di resistenza secondaria. Non si può quindi escludere che, osservando le curve di Kaplan-Meier a 18 o 24 mesi, la curva del daraxonrasib scenda fino a riavvicinarsi o congiungersi con quella della chemioterapia: ciò

indicherebbe che il farmaco è in grado di posticipare significativamente la progressione della malattia, ma non di eradicare il tumore o garantire una quota stabile di pazienti che sopravvivono a lungo. Ulteriori studi con follow-up prolungato potranno chiarire questi aspetti.

Tuttavia, ridimensionare la retorica mediatica non significa sminuire il valore clinico della scoperta. In una neoplasia così rapida e letale come il carcinoma pancreatico metastatico già trattato, regalare a un paziente oltre sei mesi di vita in più, peraltro con una terapia orale domiciliare e una qualità di vita preservata rispetto alla chemioterapia, rappresenta un traguardo clinico di enorme rilievo.

Soprattutto, questo studio va letto come un fondamentale punto di partenza. La storia dell'oncologia moderna insegna che le grandi rivoluzioni terapeutiche (come ad esempio gli inibitori di BRAF nel melanoma o i farmaci anti-HER2 nel carcinoma mammario) hanno mostrato inizialmente solo un guadagno di alcuni mesi di sopravvivenza nelle fasi metastatiche avanzate. È stato solo il loro successivo impiego nelle linee più precoci, nelle strategie di combinazione e nei setting adiuvanti a trasformare radicalmente la storia naturale di quelle malattie. Aver finalmente aperto una breccia terapeutica nella proteina RAS pone oggi le basi per compiere lo stesso percorso nel tumore del pancreas.

RenatoRossi

Bibliografia

O'Reilly EM, Wainberg ZA, Hendifar AE, Borad MJ, Pietrantonio F, Pant S, Hammel P, Cremolini C, Manji GA, Oberstein PE, Garrido-Laguna I, Springfeld C, Azad NS, Ueno M, Chui SY, Zhang Y, Patel H, Lee Y, Salman Z, Wolpin BM; RASolute 302 Trial Investigators. Daraxonrasib or Chemotherapy in Previously Treated Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 2026 Jul 23;395(4):325-337. doi: 10.1056/NEJMoa2605555. Epub 2026 May 31. PMID: 42223072.