



*Lo dimostra lo studio italiano Chronos coordinato dall'Istituto di Candiolo IRCCS Fondazione del Piemonte per l'Oncologia (FPO) e dall'Ospedale Niguarda di Milano, con la collaborazione dell'Università degli Studi di Torino e dell'Università degli Studi di Milano. Per la prima volta i ricercatori hanno utilizzato la biopsia liquida come strumento di misurazione per capire il momento giusto per somministrare un secondo ciclo di terapia a bersaglio molecolare a pazienti con metastasi al colon-retto. Lo studio, appena pubblicato su Nature Medicine, ha dimostrato che il monitoraggio in tempo reale dell'andamento del tumore, attraverso l'analisi del DNA tumorale circolante, consente di indentificare i pazienti con mutazioni di geni evitando un secondo trattamento che potrebbe essere inutile*



Candiolo (TO), 2 agosto 2022 - La scelta della terapia giusta, per il paziente giusto, al momento giusto: un obiettivo che sembra più vicino per il tumore del colon-retto metastatico, grazie alla biopsia liquida che consente di analizzare il DNA tumorale circolante attraverso un prelievo di sangue e così di selezionare i pazienti in base alle caratteristiche molecolari del tumore in quel momento, a prescindere dalle precedenti terapie e dall'intervallo di sospensione.

Lo rivela lo studio clinico interventistico Chronos, coordinato dall'IRCCS Candiolo di Torino e dall'Ospedale Niguarda di Milano, con la collaborazione dell'Università degli Studi di Torino e dell'Università degli Studi di Milano e la partecipazione clinica dell'Istituto Nazionale dei Tumori di

Milano, l'Istituto Oncologico Veneto di Padova e l'IRCCS Candiolo. Lo studio, appena pubblicato su *Nature Medicine*, è stato possibile grazie al finanziamento di Fondazione Piemontese per l'Oncologia IRCCS Candiolo nel contesto di un finanziamento di ricerca AIRC 5x1000.



*Prof. Alberto Bardelli*

“Nei pazienti con tumore al colon-retto metastatico, molte terapie a bersaglio molecolare si basano su anticorpi monoclonali contro i recettori di crescita EGFR, che possono essere utilizzati solo in caso di pazienti senza mutazioni in RAS/BRAF - spiega il prof. Alberto Bardelli, co-autore dello studio dell'IRCCS di Candiolo Dipartimento di Oncologia e professore all'Università di Torino - Sebbene la terapia risulti efficace, la maggior parte dei pazienti sottoposti a questo trattamento, può sviluppare nel tempo resistenza al farmaco e la malattia progredisce”.

“A questi pazienti - aggiunge Bardelli - è possibile somministrare una secondo ciclo di terapia, cosiddetta “rechallenge”, che consiste nel riprendere le terapie anti-EGFR dopo un periodo di sospensione, una volta che i geni mutati siano scomparsi e la malattia sia tornata sensibile al trattamento. La difficoltà, tuttavia, sta nel capire quando avviare un rechallenge.”

Fino ad oggi non era possibile stabilirlo se non in modo empirico, in base a un intervallo di tempo statistico intercorso dalla precedente terapia. In questo contesto si inserisce lo studio Chronos che, per la prima volta, sfrutta le potenzialità della biopsia liquida per monitorare in tempo reale l'andamento del tumore e guidare la terapia, consentendo di escluderla nei pazienti con geni mutati nei quali il trattamento non avrebbe funzionato.

## **Lo studio Chronos**

“L’approccio dello studio Chronos si basa sulla biopsia liquida che, attraverso l’analisi di un semplice campione di sangue del paziente, consente di trarre informazioni preziose sul tumore e sul suo sviluppo, andando a “caccia” delle tracce molecolari rilasciate dalle cellule tumorali circolanti nel flusso sanguigno o del DNA - sottolinea Bardelli - L’analisi di laboratorio di queste tracce può far rilevare, ad esempio, la presenza di specifiche alterazioni del DNA del tumore che possono influire sulla sensibilità o piuttosto la resistenza del tumore ai diversi trattamenti terapeutici”.

Grazie alla biopsia liquida tra i pazienti senza mutazioni, arruolati nello studio, il 30% ha mostrato una risposta obiettiva, un valore superiore rispetto a quello osservato con la selezione dei pazienti secondo criteri solo clinici.

“Con Chronos la biopsia liquida è direttamente integrata nel processo di decisione della terapia per i pazienti con tumore metastatico del colon-retto - commenta Bardelli - Proprio come nel paradigma darwiniano, abbiamo applicato il concetto di evoluzione tumorale della resistenza farmacologica alla selezione diretta della terapia, analizzando in tempo reale il DNA tumorale circolante alla ricerca di mutazioni di resistenza. Nel tumore del colon, la resistenza ai farmaci anti-EGFR, che sono utilizzati come standard di terapia nella malattia avanzata, si associa all’insorgenza di specifiche mutazioni che conferiscono al tumore un vantaggio selettivo di resistenza farmacologica”.

Lo studio clinico Chronos si è svolto nell’Oncologia dell’Ospedale Niguarda di Milano sotto la direzione del prof. Salvatore Siena, dell’Università degli Studi di Milano e direttore del Niguarda Cancer Center che ha coordinato gli altri centri clinici partecipanti. Nei pazienti per i quali era giudicata adatta una terapia di rechallenge con anti-EGFR è stata effettuata una biopsia liquida e il DNA tumorale circolante è stato analizzato presso l’Istituto di Candiolo. In caso di assenza di mutazioni di resistenza è stata avviata la terapia con panitumumab, il farmaco utilizzato per il rechallenge.

“Abbiamo osservato che frequentemente erano presenti plurime alterazioni geniche di resistenza, probabilmente insorte dopo la prima esposizione ai farmaci anti-EGFR e ancora in circolo - spiega il prof. Andrea Sartore Bianchi dell’Università degli Studi di Milano, autore principale dello studio Chronos e oncologo a Niguarda Cancer Center - Applicando un concetto di ‘tolleranza molecolare zero’, abbiamo somministrato la terapia solo ai pazienti che presentavano una clearance completa di queste mutazioni e così facendo abbiamo ottenuto un tasso di risposte obiettive tumorali del 30% e un controllo di malattia oncologica del 63%”.

“Questi dati - continua - rappresentano un passo avanti in situazioni cliniche dove le alternative terapeutiche sono spesso assenti, e questa strategia mirata migliora l’indice terapeutico di questo trattamento 'chemio-free' per il carcinoma del colon-retto”.

La terapia con l’anticorpo monoclonale panitumumab è stata infatti ben tollerata e le risposte tumorali si sono realizzate indipendentemente dalla linea di trattamento e dal tipo di terapia ricevute precedentemente al rechallenge. Inoltre, lo studio longitudinale del DNA circolante sotto trattamento ha messo in luce che altre mutazioni genetiche insorgono nuovamente alla progressione a questa terapia.

“Nel complesso - dice Bardelli - questo trial clinico rappresenta la prima integrazione della biopsia liquida all’iter di terapia in un tumore big killer come il carcinoma del colon-retto. Da una goccia di sangue è possibile decifrare la vulnerabilità a una terapia a bersaglio molecolare, e lo studio Chronos apre la strada a studi che raccolgano questa sfida emergente nell’ambito della medicina personalizzata”.

“La cosa più importante che Chronos ha dimostrato è proprio l’impatto positivo della medicina di precisione sulla qualità della vita dei singoli individui. Nei malati con tumori molto avanzati preservare la qualità della vita è altrettanto fondamentale che identificare un trattamento che 'cronicizzi' il tumore. Avere uno strumento diagnostico che escluda trattamenti sicuramente inefficaci risparmia inutili tossicità e sofferenze” conclude Bardelli.