

Conferenza a due voci

13 marzo 2018

Attualità in Uro-Oncologia

Dalla Laparoscopia alla Robotica V. Pansadoro

Nuovi orizzonti nella terapia del carcinoma prostatico avanzato C. N. Sternberg

Introduzione:

Con una presentazione a *due mani* il 13 Marzo 2018 si è svolta una riunione all'Accademia Lancisiana in cui si è parlato dei progressi della chirurgia Laparoscopica e Robotica e dell'Oncologia Medica in Urologia.

Due argomenti certamente di vasto interesse che i due relatori hanno svolto in sequenza, ma che avevano un filo conduttore comune, quello di mostrare il massimo che la chirurgia e l'oncologia possono dare ai nostri pazienti, in particolare se le due specialità sono utilizzate insieme nell'ambito di un lavoro multidisciplinare.

È molto importante promuovere una multi-disciplinarietà tra chirurgia ed oncologia - hanno sottolineato il Prof. Pansadoro e la Prof.ssa Sternberg - per favorire la cura dei pazienti e massimizzare i risultati delle terapie.

Dopo la relazione del Prof. Pansadoro è intervenuta la Prof.ssa Cora N. Sternberg, Primario dell'Unità Operativa Complessa di Oncologia dell'Ospedale San Camillo, che ha concentrato la sua relazione sui progressi in ambito di Oncologia della Prostata.

Dalla Laparoscopia alla Robotica

La riunione inizia con 2 note di storia sulle origini della Laparoscopia chirurgica.

In genere si riteneva che il primo intervento di colecistectomia laparoscopica fosse stato fatto in Francia.

Il Prof Pansadoro ha tenuto a rettificare questo fatto. Infatti la prima Colecistectomia Laparoscopica fu eseguita il 12 Settembre 1985 dal Prof. Dott. Erich Mühe a Böblingen in Germania. Un aneddoto molto interessante fu che il chirurgo presentò la sua tecnica alla Società Tedesca di Chirurgia Generale che subito decise di radiare il Dott. Erich Mühe dalla Società. Come sempre le innovazioni non vengono accettate facilmente. Ci vollero degli anni fino a quando il Dott. Muhe fu riabilitato e gli fu data la onorificenza più alta della Società tedesca di chirurgia generale.

La Laparoscopia urologica mosse i primi passi al San Camillo, nel 1994, nel reparto di Urologia durante il primariato del Prof. Pansadoro, ma ovviamente nei primi anni le indicazioni si limitarono alle patologie benigne: Cisti renali, Polipi benigni dell'uretere, Calcoli impattati nell'uretere lombare, Pieloplastiche per giuntopatie in casi selezionati, Varicocele, Diverticulectomia Vescicale.

Negli anni 2000, aumentando l'esperienza, si cominciò ad affrontare anche le patologie oncologiche. Prostatectomie radicali e Cistectomie laparoscopiche, Nefrectomie radicali e parziali, Nefroureterectomie, Surrenalectomie, Linfadenectomie pelviche, Linfadenectomie retroperitoneali, UCNS su Psoas hitch, Ernioplastiche inguinali e Colpopessie sacrali. Molti di questi interventi totalmente innovativi e messi a punto in quegli anni.

Ma in quei tempi anche la chirurgia robotica iniziava a muovere i primi passi con serie e varie difficoltà legate principalmente al problema economico.

Ma nel 2008, presso la casa di Cura Pio XI fu installato il primo Robot da Vinci a Roma. E da allora quasi tutti gli interventi che prima venivano eseguiti in laparoscopia furono fatti utilizzando il Robot da Vinci. I vantaggi di questa tecnologia sono principalmente la finezza dei movimenti con una demoltiplica da 5 ad 1, una visione perfetta in HD ed in 3D lavorando anche con 10 ingrandimenti!

I risultati immediati e a distanza dimostrano chiaramente che la chirurgia robotica è nettamente superiore alla laparoscopia e ovviamente anche alla chirurgia a cielo aperto. Basti il dato della necessità di una trasfusione che è divenuta una assoluta rarità per l'Oncologia urologica.

Nuovi orizzonti nella terapia del Carcinoma prostatico avanzato

Sono state le pubblicazioni di Huggins e Hodges nel 1941 a dimostrare che il tumore della prostata era un tumore che rispondeva alla manipolazione endocrina. Huggins ha vinto un premio Nobel per questo lavoro nel 1967– ha spiegato la Prof.ssa Sternberg - a chiarire che la soppressione del testosterone induce la regressione del cancro della prostata. All'inizio questo effetto veniva ottenuto con la somministrazione degli ormoni femminili.

Solo dopo molti anni il Dott. Schally ha scoperto il controllo ipotalamico della funzione dell'Ipofisi. La conoscenza delle caratteristiche degli ormoni per il rilascio delle gonadotropine ha aperto la strada alla terapia medica del tumore della prostata come un'alternativa all'orchietomia. Per questa scoperta il Dott. Schally ricevette il premio Nobel per la fisiologia nel 1977.

Dal 1941 si comprese l'importanza di fare un trattamento medico insieme ad una terapia ormonale. Dal 2004, quando gli oncologi hanno studiato la chemioterapia con il docetaxel, vi è stata una vera collaborazione fra oncologi, urologi e radioterapisti. Dal 2004 infine la collaborazione multi-disciplinare e lo studio di nuovi farmaci ha

rappresentato una svolta portando con sé numerosi vantaggi in sopravvivenza per i pazienti metastatici e già resistente alla terapia ormonale. Abbiamo cominciato a capire che quando la terapia ormonale non era più efficace si poteva iniziare ad usare anche la chemioterapia insieme alla terapia ormonale.

Importanti studi clinici hanno dimostrato che un nuovo farmaco, l'Abiraterone, ha migliorato la sopravvivenza per i pazienti affetti da tumore alla prostata che non rispondevano più alla terapia standard ormonale o alla chemioterapia con docetaxel. Subito dopo l'Enzalutamide con un diverso meccanismo di azione dell'Abiraterone, ha mostrato un vantaggio molto simile sempre mantenendo la terapia di blocco androgenico.

La terapia ormonale è stato lo "standard of care" dal 1941 per pazienti con malattia ormono-sensibile. Tutti e due questi farmaci sono stati studiati in pazienti resistenti alla castrazione chimica ma con malattia asintomatica o minima ed hanno dimostrato un vantaggio nella sopravvivenza prima dell'utilizzo della chemioterapia con docetaxel.

Ma la situazione si è ulteriormente modificata dopo che sono stati presentati i risultati di due studi multicentrici di estremo interesse. Infatti lo studio CHARTED (Clin Trials.gov NCT00309985) in America e lo studio Stampede (Clin Trials.gov NCT00268476) in Inghilterra hanno dimostrato che aggiungendo il Docetaxel nel fase ormonosensibile si poteva aumentare in maniera significativa la sopravvivenza. Nello studio CHARTED questo era vero specialmente per i pazienti ad alto rischio (con > 4 metastasi ossea oppure malattia viscerale).

Anche in un altro studio in pazienti ormonosensibili, chiamato Latitude (Clin Trials.gov 01715285) aggiungendo abiraterone e prednisone alla terapia ormonale tradizionale la sopravvivenza è stata migliorata.

Recentemente, sono stati pubblicati 2 studi molto interessanti. Nei pazienti resistenti alla castrazione senza malattia ripetitiva (non metastatic M0 CRPC), due farmaci hanno mostrato un miglioramento nella sopravvivenza senza metastasi. Sia l'Apalutamide nello studio SPARTAN (Clin Trials.gov NCT01946204) che l'Enzalutamide nello studio PROSPER hanno ridotto (Clin Trials.gov NCT02003924) il rischio di metastasi o morte in più del 70% se vengono somministrati precocemente in assenza di metastasi con PSA in salita. Tutte e due questi farmaci sono stati recentemente approvati dalla FDA in America per questa indicazione.

Defects in Androgen Receptor Signaling

Androne Receptor Signaling è alterato in pazienti con tumori della prostata resistente alla castrazione. Ci sono vari meccanismi per questo avvenimento. Androgen-receptor splice variants, sono i più comuni; il più conosciuto è AR-V7, misurato nelle cellule circolanti e possono predire se un paziente può rispondere o non al abiraterone o enzalutamide. Il DNA circolante sarà molto interessante in futuro.

Alterazioni genomiche somatiche e mutazioni genetiche

Le alterazioni genomiche nel paziente metastatico e resistente alla castrazione chimica possono essere simili o diverse da quelle presenti nel tumore primitivo. Le più comuni sono le mutazioni del p53, la perdita del PTEN, come altre e modificazioni dell'ETS come alterazioni che vanno ad attivare il segnale AKT. Inoltre le modifiche dell'ETS possono portare ad un riordinamento dell'TMPRSS2-ERG. Mutazioni del SPOP vengono trovate nel 10% dei tumori in fase metastatica nei pazienti con tumori resistenti alla castrazione.

Almeno nel 12% dei pazienti ormono-resistenti sono presenti difetti della riparazione del DNA; i più comuni sono BRCA2, CHEK2, and ATM. Lo studio utilizzando l'Olaparib nei pazienti con questi difetti ha portato all'apertura di numerosi studi di fase II e fase III utilizzando altri inibitori della Parp offrendo speranza ad altri pazienti.

Conclusioni

- Nei pazienti ormono-sensibili in fase metastatica sia Abiraterone che Docetaxel possono migliorare la sopravvivenza quando sono usati insieme al blocco androgenico
- Pazienti senza metastasi (M0) ormono-resistenti: Enzalutamide e Apalutamide riducono il rischio di metastasi o di morte in più del 70% se la terapia viene data inizialmente.
- Il cancro della prostata è una malattia altamente eterogenea.
- Il DNA circolante sarà una grande risorsa nel prossimo futuro.
- La classificazione molecolare è necessaria per ottimizzare i risultati positivi nei nostri pazienti.
- Certamente abbiamo fatto progressi in questi ultimi anni!!

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol* 2017; 71: 151-4.

Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 983-92.

Gillesen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol* 2018; 73: 178-211.

Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2465-74.

Naspro R, Gomez Sancha F, Manica M, et al. From "gold standard" resection to reproducible "future standard" endoscopic enucleation of the prostate: what we know about anatomical enucleation. *Minerva Urol Nefrol* 2017; 69: 446-58.

Pansadoro V, Brassetti A. Extrafascial robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy (EF-RALP) in locally advanced prostate cancer. *Minerva Chir* 2018 Apr 13. DOI: 10.23736/S0026-4733.18.07759-3.

Pansadoro V, Brassetti A. Re: Robot-assisted Salvage Lymph Node Dissection for Clinically Recurrent Prostate Cancer. *Eur Urol* 2018; 73: 142-3.

Rassweiler J, Laguna P, Chlosta P, et al. ESUT expert group on laparoscopy proposes uniform terminology during radical prostatectomy: we need to speak the same language. *Eur Urol* 2013; 64: 97-100.

Rocco B, Grasso AAC, De Lorenzis E, et al. Live surgery: highly educational or harmful? *World J Urol* 2018; 36: 171-5.

Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 152-60.

Sternberg CN. Addition of Docetaxel, Zoledronic Acid, or Both to First-line Long-term Hormone Therapy in Prostate Cancer (STAMPEDE): Survival Results from an Adaptive, Multiarm, Multistage, Platform Randomised Controlled Trial. *Eur Urol* 2016; 69: 1155-6.

Sternberg CN. Improving Survival for Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer: Will Combination Therapy Help Us To Move Forward? *Eur Urol* 2016; 70: 722-3.

Sternberg CN, Beltran H. Prostate cancer in 2016: Improved outcomes and precision medicine come within reach. *Nat Rev Urol* 2017; 14: 71-2.

Sternberg CN, Castellano D, Daugaard G, et al. Abiraterone acetate for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after chemotherapy: final analysis of a multicentre, open-label, early-access protocol trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1263-8. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70417-6. Epub 2014 Sep 18. Erratum in: *Lancet Oncol* 2014;15: e528.

Sternberg CN, Molina A, North S, et al. Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy. *Ann Oncol* 2013; 24: 1017-2.

Vogelzang NJ, Fizazi K, Burke JM, et al. Circulating Tumor Cells in a Phase 3 Study of Docetaxel and Prednisone with or without Lenalidomide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017; 71: 168-71.

Prof. Vito Pansadoro, Presidente Fondazione Vincenzo Pansadoro, Roma

Prof.ssa Cora N. Sternberg, Direttore U.O.C. Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: vito@pansadoro.it; cora.sternberg@pansadoro.it