



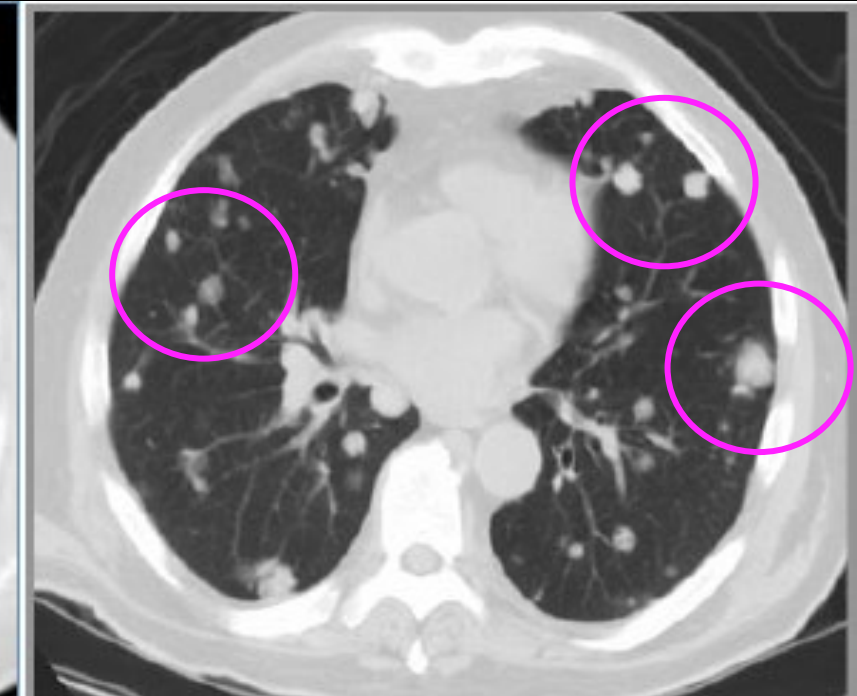
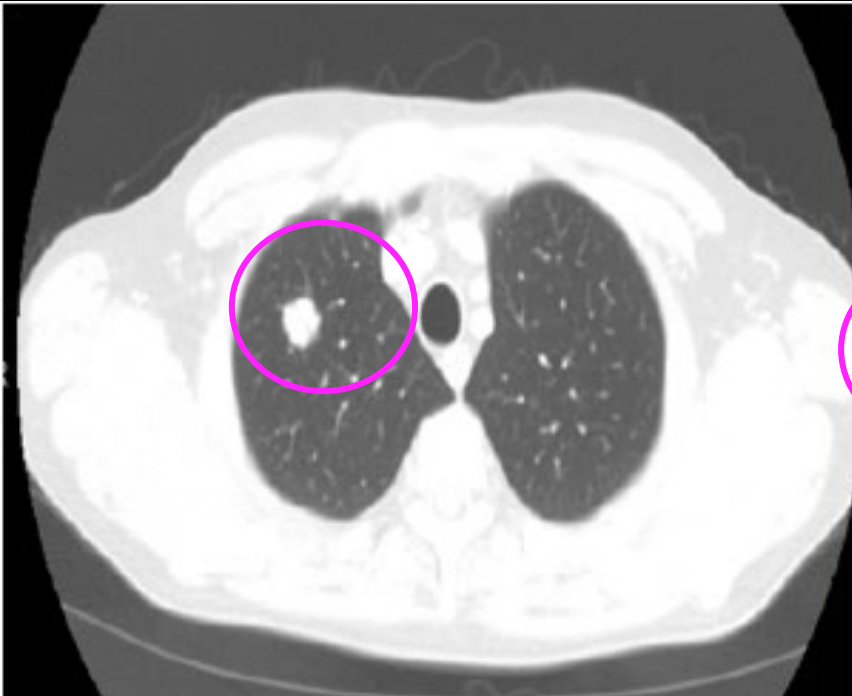
125°

CONGRESSO NAZIONALE  
SOCIETÀ ITALIANA  
DI CHIRURGIA

PISA 17-20 SETTEMBRE 2023

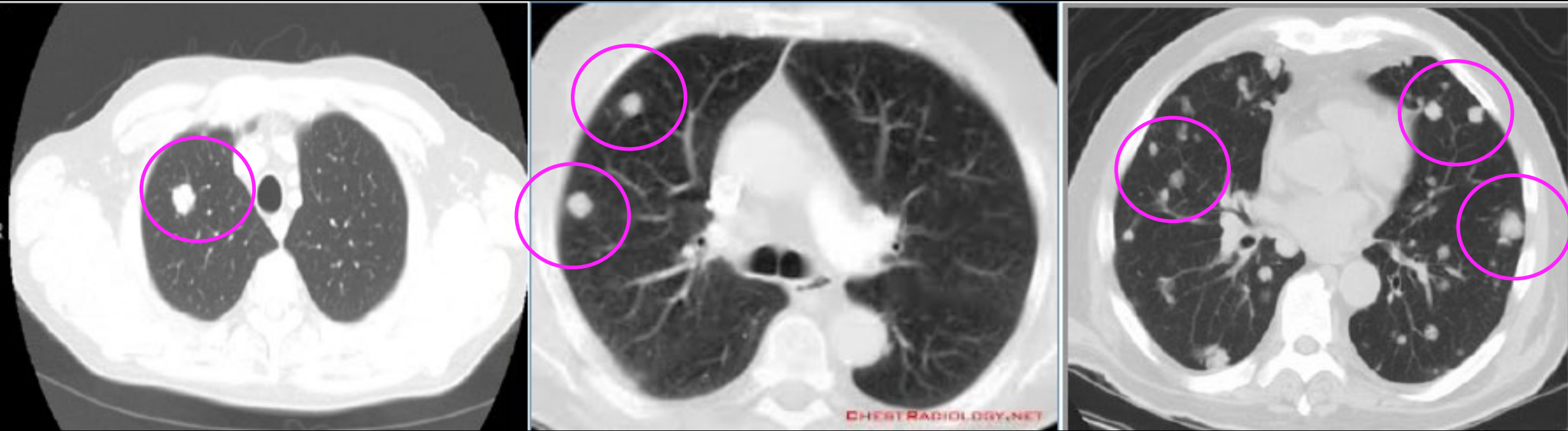


## Le metastasi polmonari: Indicazioni e pratica chirurgica nell'era delle terapie biologiche e dell'immunoterapia



M. Infante

# Tumori che più comunemente danno metastasi ai polmoni



Nelle immagini TAC dei polmoni qui sopra, le macchie bianche nei cerchi corrispondono a lesioni metastatiche in tre pazienti diversi con una, due o molte metastasi polmonari

## Più frequenti

melanoma  
Carcinoma renale  
Carcinoma del colon-retto

## Più rari

Sarcomi  
Tumori a cellule germinali  
Carcinoma della mammella

# La metastasi è il risultato di un processo biologico complesso

Le cellule tumorali circolano a milioni nel sangue dei pazienti oncologici, anche quelli con malattia in stadio iniziale, che non svilupperanno mai metastasi.

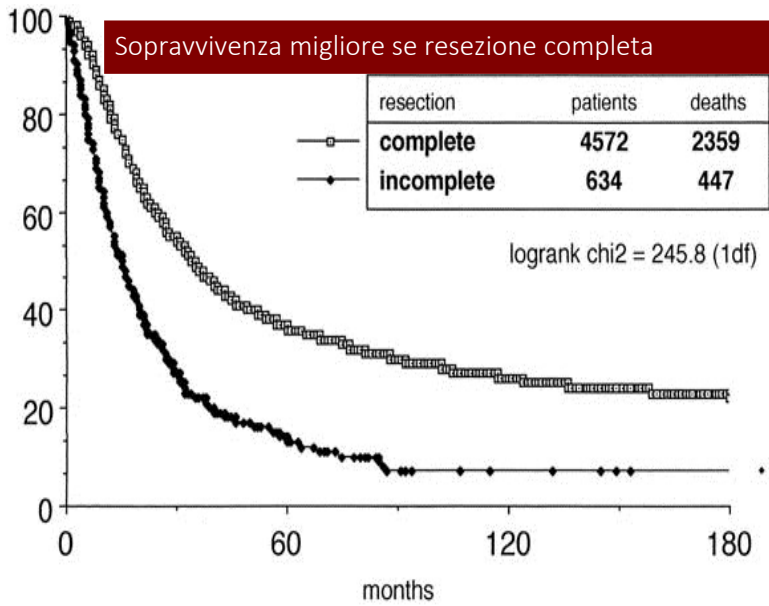
Le cellule tumorali possono sopravvivere per anni in uno stato dormiente in specifiche nicchie all'interno degli organi bersaglio.

Lo sviluppo delle metastasi è influenzato da numerosi fattori intrinseci delle cellule tumorali, nonché da complesse interazioni con il microambiente dell'organismo ospite e con le sue difese immunitarie

La metastasectomia polmonare è l'asportazione chirurgica delle metastasi dai polmoni

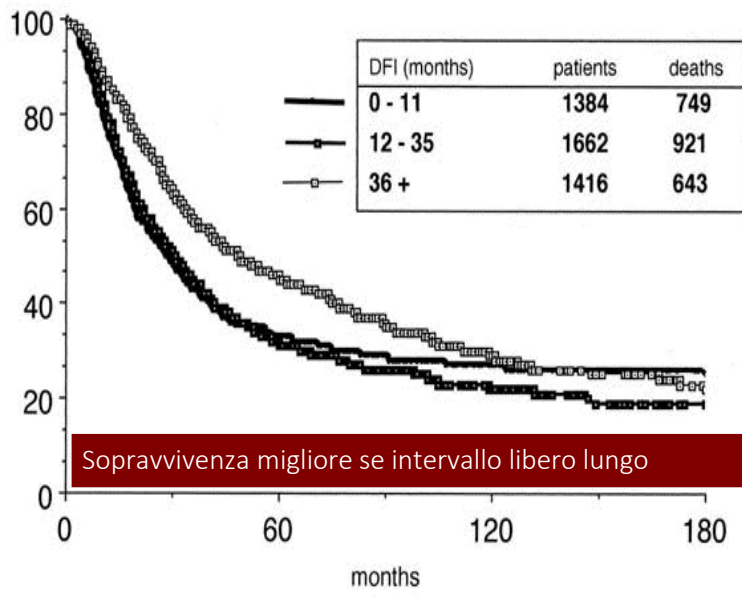
# Sopravvivenza dopo metastasectomia polmonare per vari tipi di tumore

## LONG-TERM RESULTS OF LUNG METASTASECTOMY: PROGNOSTIC ANALYSES BASED ON 5206 CASES



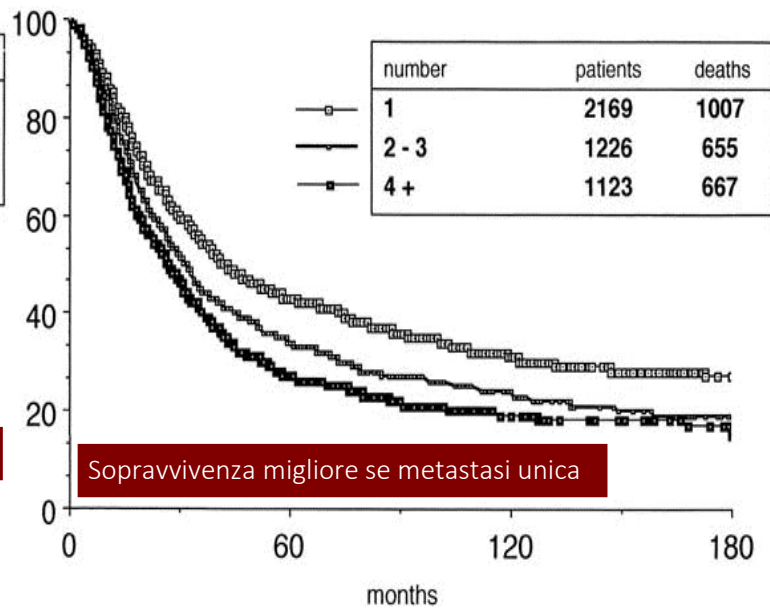
Patients at risk:

	0	60	120	180
complete	809	254	78	
incomplete	35	5	1	



Patients at risk:

	0	60	120	180
0 - 11	239	90	31	
12 - 35	249	77	20	
36 +	310	84	26	



Patients at risk:

	0	60	120	180
1	445	150	53	
2 - 3	212	65	14	
4 +	152	39	11	

Fonte: Registro internazionale delle metastasi polmonari

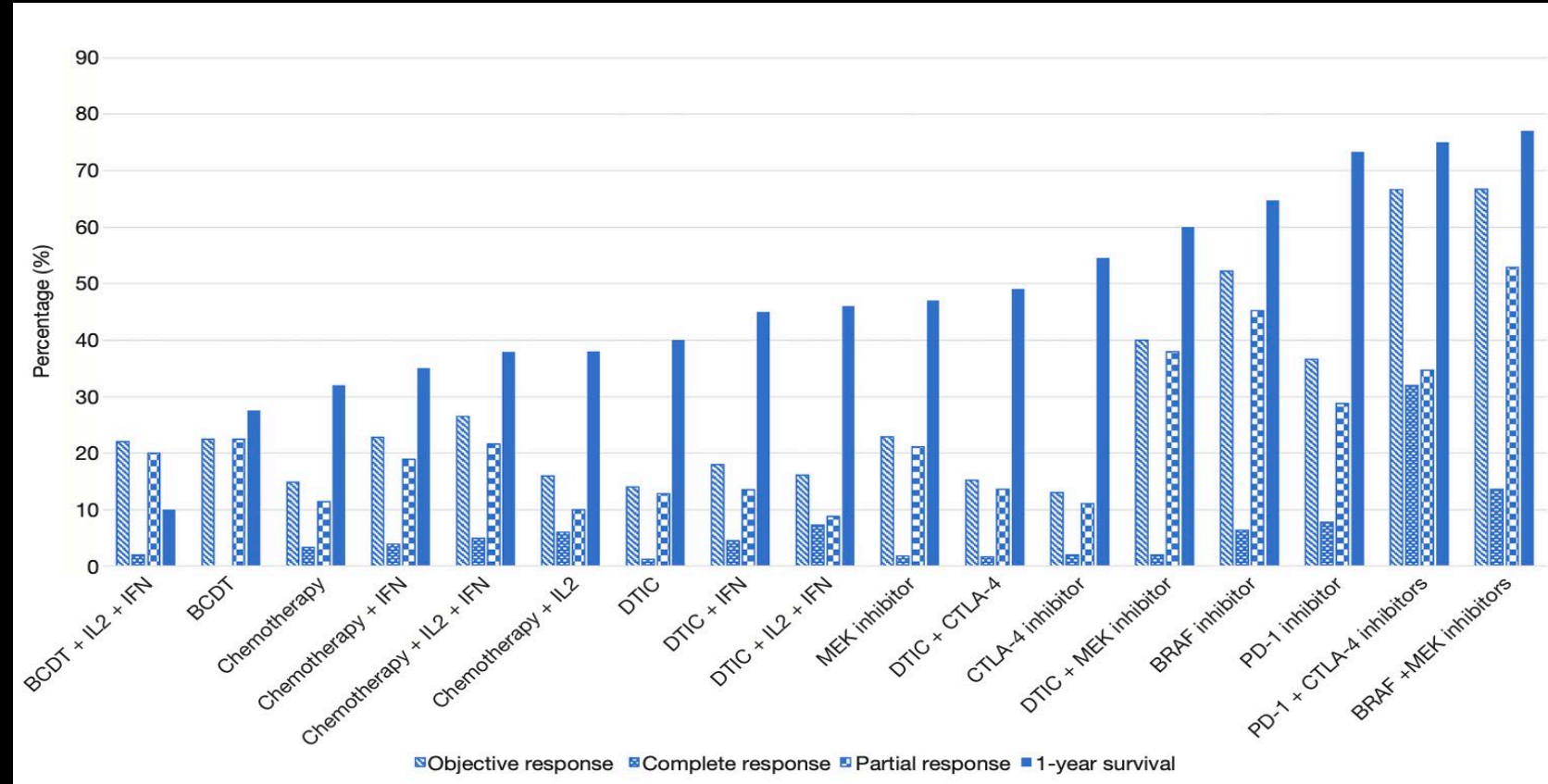
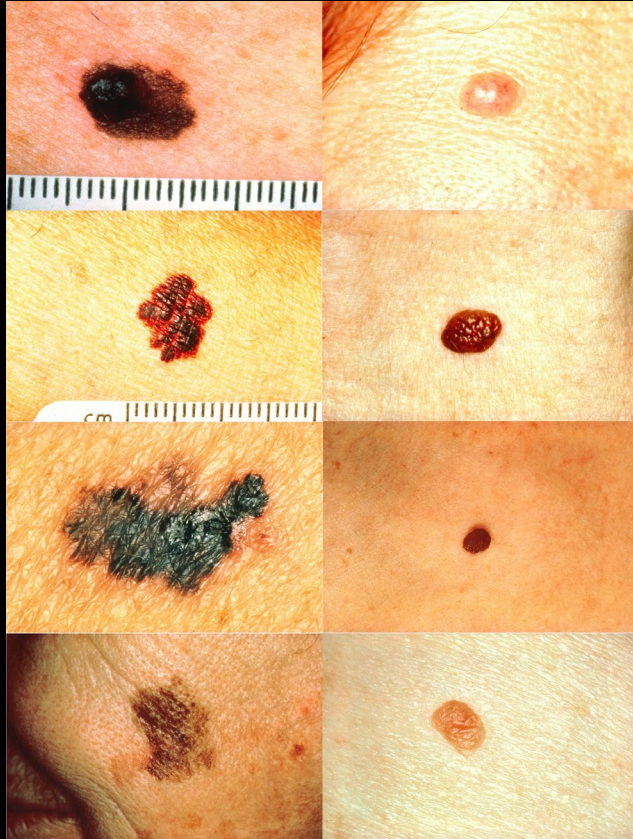


# Melanoma maligno – un panorama in evoluzione

Approssimativamente 300.000 nuovi casi, 60.000 morti all'anno

Il 4% dei pazienti con melanoma hanno malattia metastatica (stadio IV) all'esordio

Il polmone è il sito più comune di metastasi agli organi interni (30% dei pazienti in stadio IV)



Di Unknown creator; six images merged by User:Stevenfruitsmaak - National Cancer Institute via Skin Cancer Foundation, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5582818>

La sopravvivenza dei pazienti ad un anno dalla diagnosi è aumentata con l'introduzione dei nuovi farmaci

# Melanoma Metastatico

Farmaci biologici anti - BRAF/MEK se mutazioni del gene BRAFV600 :

Dabrafenib + Trametinib

Vemurafenib + cobimetinib

Le combinazioni di inibitori di BRAF con inibitori di MEK porta a un miglioramento dei tassi di risposta e ritarda la comparsa di resistenza ai farmaci

Immunoterapia se non mutazioni del gene BRAFV600

nello studio Checkmate 067

sopravvivenza mediana di 60 mesi con Nivolumab + Ipilimumab

# Un'analisi di 183 pazienti operati per melanoma maligno con metastasi polmonari

Per lo più interventi semplici, basso tasso di complicazioni e mortalità zero a 30 e a 60 giorni

Sopravvivenza specifica per tumore dall'asportazione del melanoma

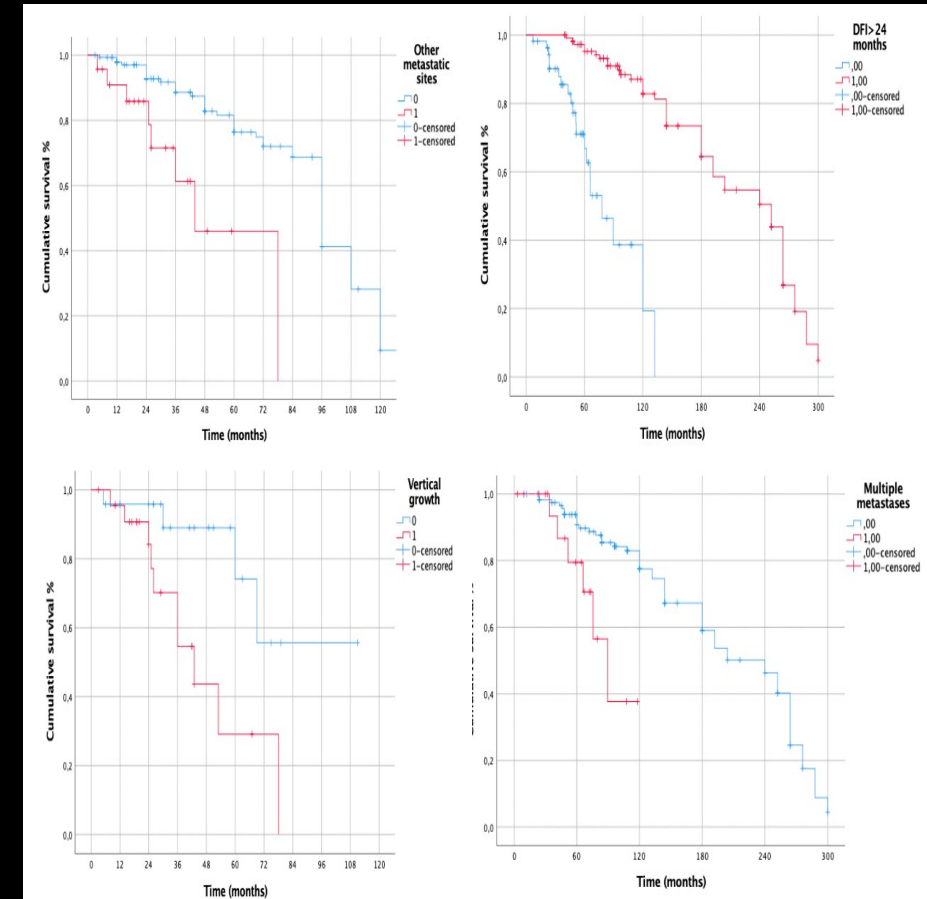
71% a 10 anni

Sopravvivenza specifica per tumore a partire dalla metastasectomia

71% a 5 anni

26% 10 anni

L'89,6% di loro riceveranno terapie adiuvanti:  
47.0% immunoterapia, 42.6% terapia antiBRAF/MEK).

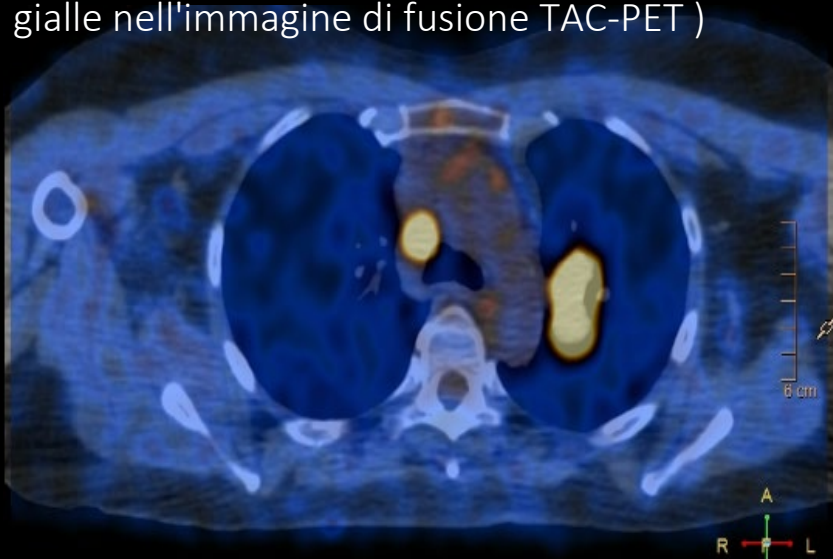


**Le nuove terapie contribuiscono significativamente a migliorare la prognosi**

# Sopravvivenza prolungata di paziente con melanoma con l'immunoterapia

2017 Melanoma cutaneo mammella sinistra, senza mutazione BRAF

2019: metastasi polmonare e mediastinica (macchie gialle nell'immagine di fusione TAC-PET)

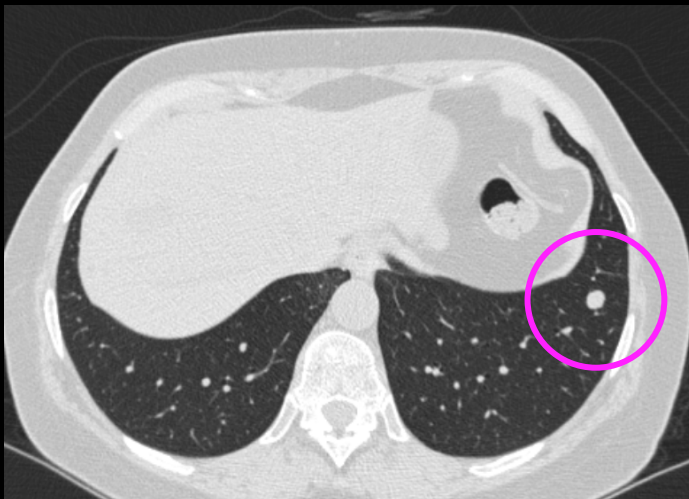


Nov 2019-Maggio 2022:  
immunoterapia con nivolumab

Scomparsa completa dopo nivolumab



Agosto 2022: metastasi al polmone sinistro (nel cerchio lilla)

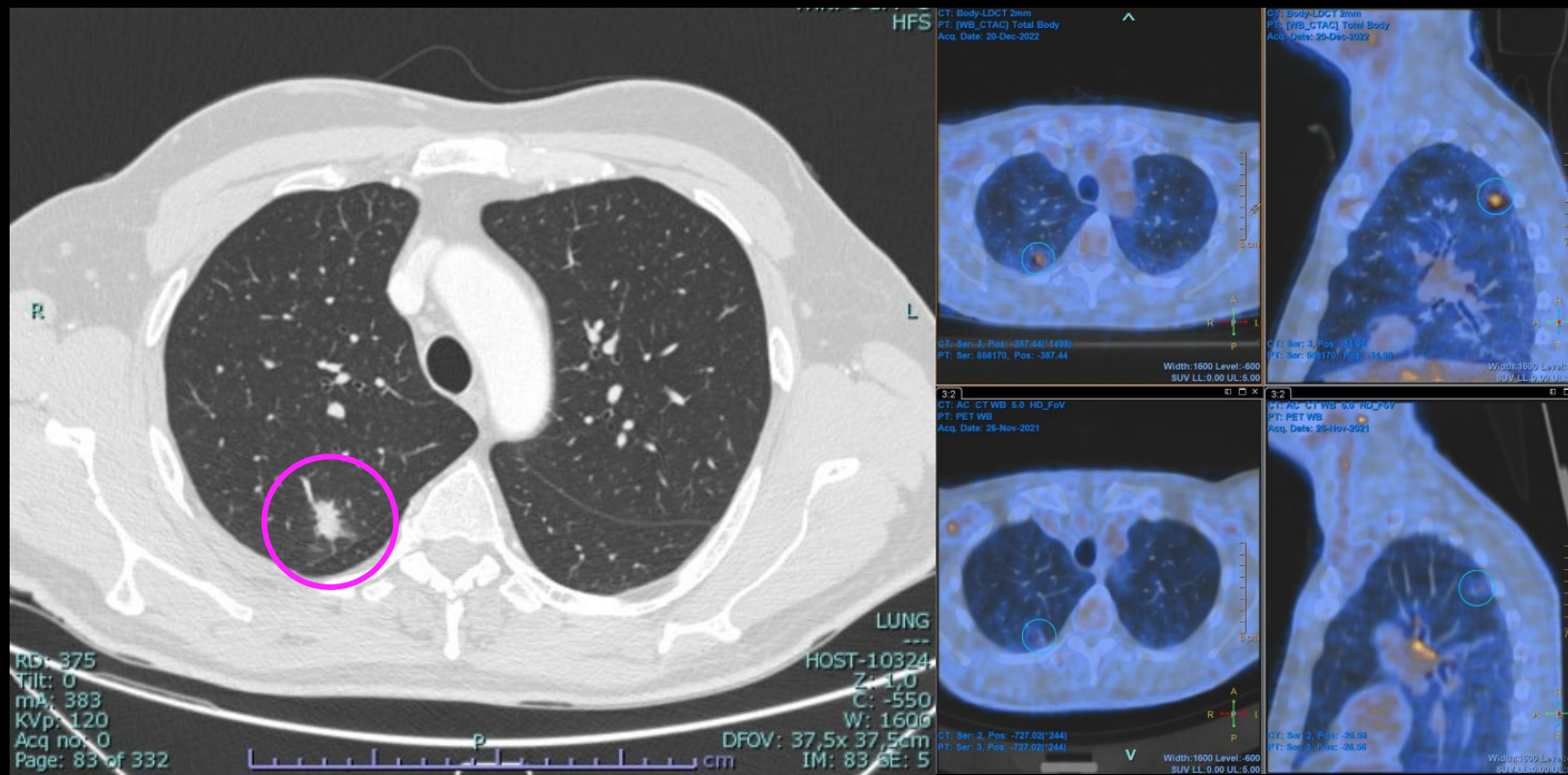


Marzo 2023: metastasectomia polmonare in VATS

La paziente rimane in follow-up senza evidenza di malattia



# Sembra una metastasi unica, in realtà era un secondo tumore primitivo del polmone



08/10/2021: melanoma del dorso, mutazione BRAF V600E. Linfonodo sentinella negativo  
Allo stesso tempo lesione solida del lobo superiore destro (nel cerchio)

Lobectomia del polmone in videotoroscopia

Adenocarcinoma ben differenziato del polmone (diametro cm 1,3) senza metastasi linfonodali

# Carcinoma renale

Tendenzialmente resistente alle terapie convenzionali

L'immunoterapia è in grado di estendere significativamente la sopravvivenza

## Altre opzioni:

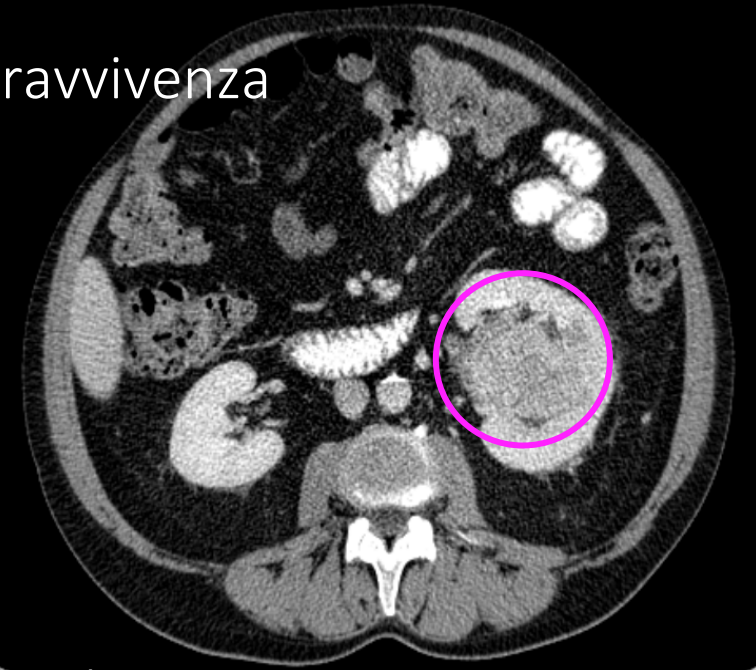
Inibitori di VEGF: Sunitinib, pazopanib, and bevacizumab

Inibitori di mTOR: everolimus and temsirolimus

Inibitori delle tirosina-kinasi (TKIs): axitinib and cabozantinib

Mutazioni specifiche nel tumore determinano la suscettibilità a questi trattamenti

La resistenza acquisita alle terapie biologiche rimane un problema



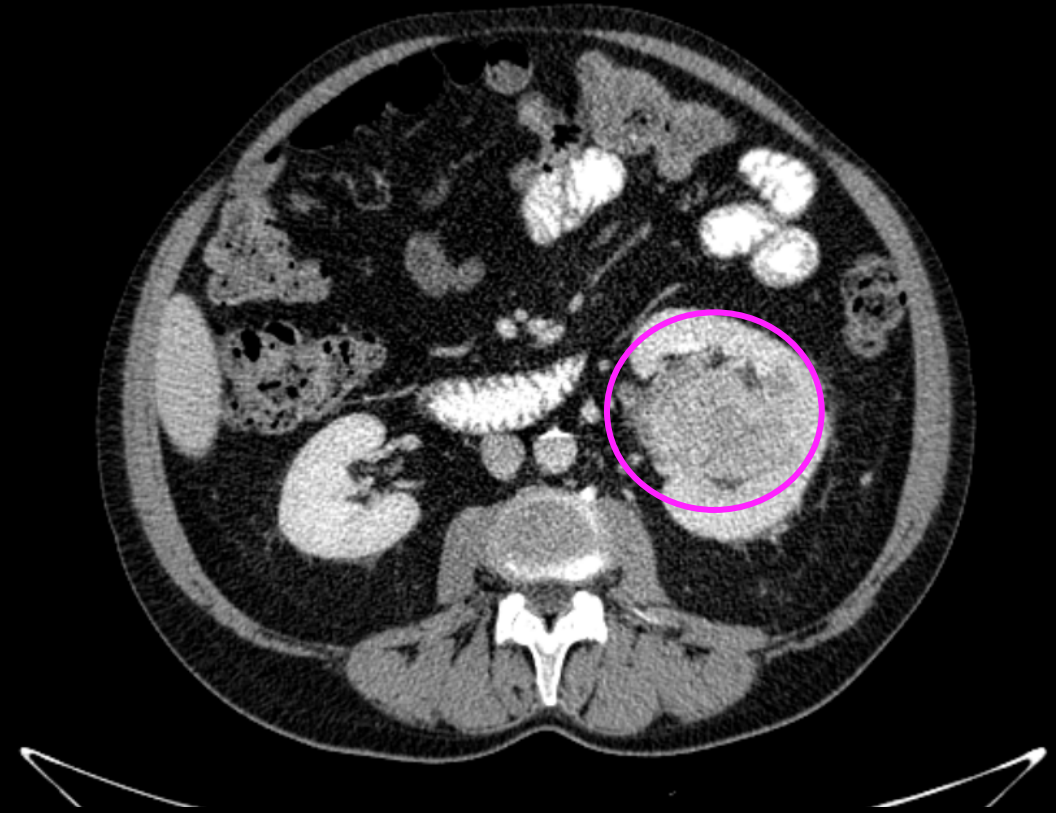
Nel cerchio una massa renale  
espressione di un carcinoma

# Importanza della resezione completa

64 pazienti sottoposti a resezione di metastasi polmonari da carcinoma renale

**Sopravvivenza a cinque anni se resezione completa: 40%**

Se resezione incompleta,  
sopravvivenza a cinque anni 0%



# Metastasectomia polmonare per carcinoma del colon retto in stadio IV

## Le linee guida del National Comprehensive Cancer Network USA

Raccomandano di considerare l'intervento chirurgico per i pazienti con metastasi polmonari resecabili isolate o che si presentano insieme a metastasi al fegato operabili

Raccomandazione basata su prove scientifiche di basso livello o sul consenso fra esperti

## Linee guida ESMO – European Society of Medical Oncology

La terapia medica dovrebbe essere sempre presa in considerazione come prima linea di trattamento

Eccezione: paziente con una o poche lesioni metastatiche al fegato o ai polmoni



# Terapie biologiche nel carcinoma colorettales in stadio IV

## Anticorpi monoclonali Anti-EGFR :

Cetuximab, se mutazioni del gene KRAS

Panitumumab se gene KRAS non mutato

**Anticorpi monoclonali Anti-VEGF :** Bevacizumab, Ramucirumab

**TKIs:** Regorafenib (inibitore multikinasi)

**Inibitori BRAF :** Encorafenib in combinazione se mutazioni BRAF V600E

**Inibitori MEK :** Trametinib se mutazioni BRAF V600E

**Trastuzumab:** se alterazione del gene HER2+, in combinazione con chemioterapia

Il 5% dei pazienti con carcinoma colorettaie metastatico hanno un'alterazione detta instabilità dei microsatelliti (o anche MSI/dMMR) che li identifica come suscettibili al trattamento con immunoterapia

È una situazione rara ma è utile identificarla perché esiste un trattamento efficace

# Fattori prognostici nella metastasectomia polmonare per cancro del colon-retto

Ann Surg Oncol (2013) 20:572–579  
DOI 10.1245/s10434-012-2726-3

Annals of  
**SURGICAL ONCOLOGY**  
OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY

ORIGINAL ARTICLE – THORACIC ONCOLOGY

## Risk Factors for Survival after Lung Metastasectomy in Colorectal Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis

Michel Gonzalez, MD<sup>1</sup>, Antoine Poncet, MD<sup>2</sup>, Christophe Combescure, MD<sup>2</sup>, John Robert, MD<sup>3</sup>, Hans Beat Ris, MD<sup>1</sup>, and Pascal Gervaz, MD<sup>4</sup>

3,000 pazienti da 25 studi pubblicati dopo il 2000

## Fattori prognostici a sfavore

Intervallo breve fra resezione del tumore primario e comparsa di metastasi

Metastasi multiple (rischio di ricaduta x 2.04; 95% CI, 1.72 - 2.41);

Metastasi ai linfonodi intratoracici

Livelli elevati di CEA

# Utilità della metastasectomia ripetuta in pazienti con carcinoma Colorettale al IV stadio

Resezione mini-invasiva più frequente alla prima metastasectomia (77.2 % *versus* 64.8 % rispettivamente;  $P < 0.001$ )

Conversione in chirurgia aperta più frequente nella metastasectomia ripetuta (3.2 % *vs* 9.9 %,  $P < 0.001$ ).

16.1 % per metastasectomia ripetuta dallo stesso lato

Più complicazioni per metastasectomia ripetuta (18.1 % *versus* 11.6 %;  $p = 0.033$ ).

Se dallo stesso lato, 23.8 % *versus* 8.7 %  $p = 0.02$

**Mortalità a 30 giorni molto bassa o assente**

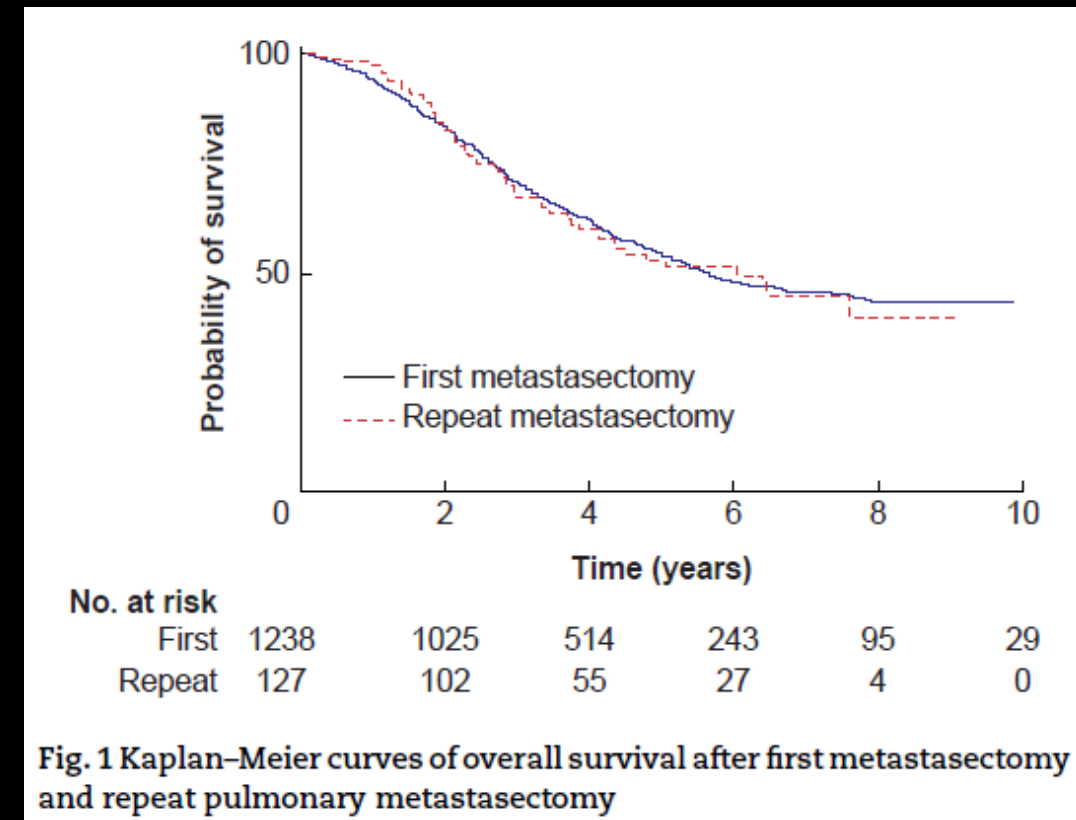
0.6% per la prima metastasectomia

0.0% dopo metastasectomia ripetuta ( $p = 0.364$ ).

**Sopravvivenza a 1, 3, 5 anni**

94 %, 71 %, and 53 % rispettivamente per la prima metastasectomia

98 %, 69 %, and 52 % rispettivamente per metastasectomia ripetuta





# Limiti delle conoscenze sul valore della metastasectomia polmonare

Nell'attuale letteratura scientifica:

Non ci sono informazioni sul numero e sul destino dei potenziali candidati all'intervento che non sono mai stati operati

Tutte informazioni ricavate da serie di pazienti chirurgici preselezionati per l'intervento sulla base di fattori prognostici favorevoli  
Mancano studi controllati randomizzati

Il confronto è con dati 'storici', oppure si presume che la sopravvivenza dei pazienti non operati sia=0%

Descrizione sommaria o non accurata delle altre terapie somministrate

# PuMiCC trial

Pulmonary Metastasectomy in Colorectal Cancer: updated analysis of 93 randomized patients – control survival is much better than previously assumed

M. Milosevic\*, J. Edwards†, D. Tsang‡, J. Dunning§, M. Shackcloth¶, T. Batchelor\*\*, A. Coonar††, J. Hasan‡‡, B. Davidson§§, A. Marchbank¶¶, S. Grumett\*\*\*, N.R. Williams†††, F. Macbeth‡‡‡, V. Farewell§§§ and T. Treasure¶¶¶

Unico studio nel suo genere finora  
 pazienti potenzialmente chirurgici  
 assegnati a caso da un computer a  
 un gruppo di trattamento o l'altro  
 (o la metastasectomia o la  
 chemioterapia)

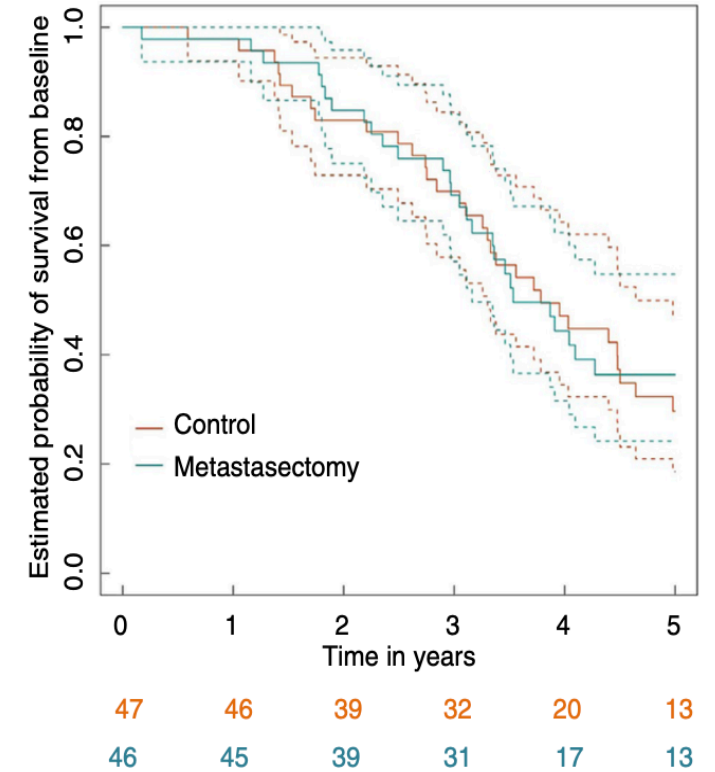
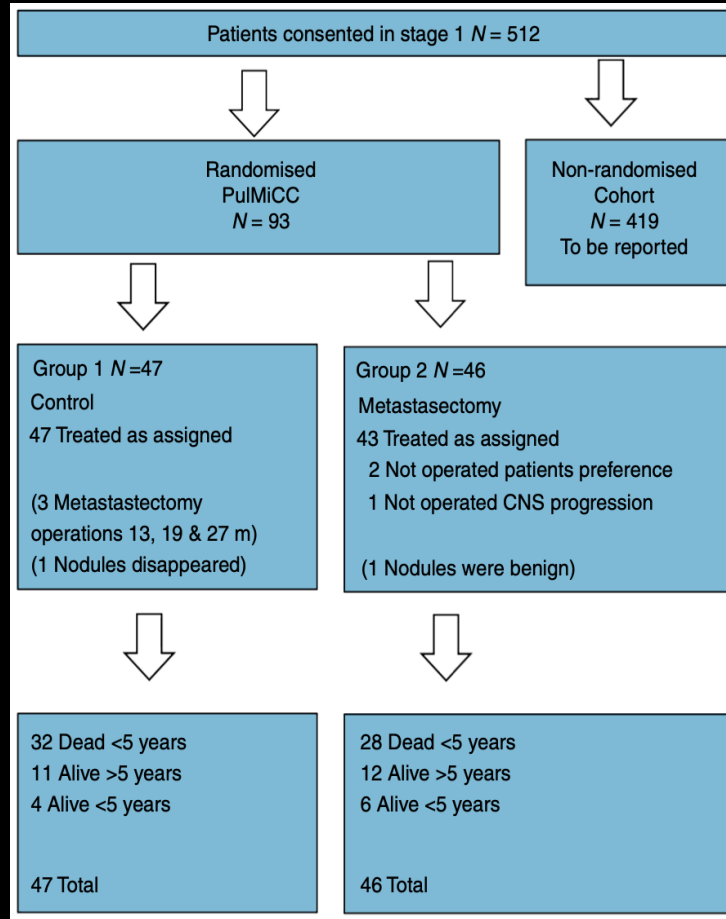


Figure 3 Kaplan–Meier survival curves for control and metastasectomy arms.

La sopravvivenza dei pazienti non operati è risultata simile a quella dei pazienti operati smentendo l'assunto che in mancanza di intervento la sopravvivenza sarebbe stata zero

## In Conclusione

Non chiaro se la migliore sopravvivenza dopo metastasectomia sia dovuta alla chirurgia o al fatto che i pazienti selezionati per chirurgia sarebbero andati meglio a prescindere

ma i dati di sopravvivenza dopo resezione completa e metastasectomia ripetuta suggeriscono una certa utilità dell'intervento, con rischi modesti e mortalità vicina a zero

I trattamenti locali (chirurgia o radioterapia e simili) si sono dimostrati utili nell'ambito della malattia oligometastatica

Utile un approccio multidisciplinare esperto



125°

CONGRESSO NAZIONALE  
SOCIETÀ ITALIANA  
DI CHIRURGIA

PISA 17-20 SETTEMBRE 2023



Grazie per l'ascolto



M. Infante