

Simposio  
" I NETs: A CHE PUNTO SIAMO?"

Ruolo del debulking

[massimo.falconi@univr.it](mailto:massimo.falconi@univr.it)

Chirurgia B, Verona

MILANO, 20 Giugno 2008

# Definizione di "debulking"

Oncologica

- ✓ Resecare almeno il 90% del "burden" tumorale

"(Onco)logica" (sperimentale)

- ✓ "Affrancare" il paziente almeno dalla sede primitiva di malattia

# "I fatti ed i misfatti"



Rimane un residuo che deve essere responsivo alle successive terapie sia in termini di efficacia che temporali!

# Perché debulking ed endocrini?

- 1) Tumori, in genere, a lenta crescita
- 2) Masse, in genere, "grandi" o, comunque, "rompiscatole"
- 3) Miglioramento delle tecniche e della expertise chirurgica
- 4) Numerose opzioni terapeutiche nelle malattia avanzata

# Le opzioni terapeutiche percorribili dopo il debulking (I)

## La terapia radiorecettoriale

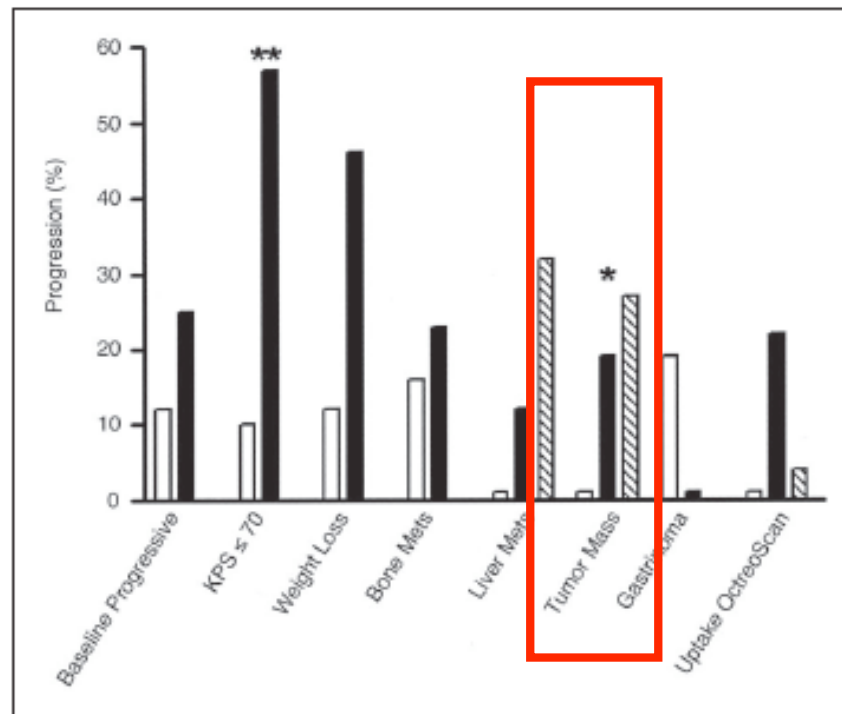
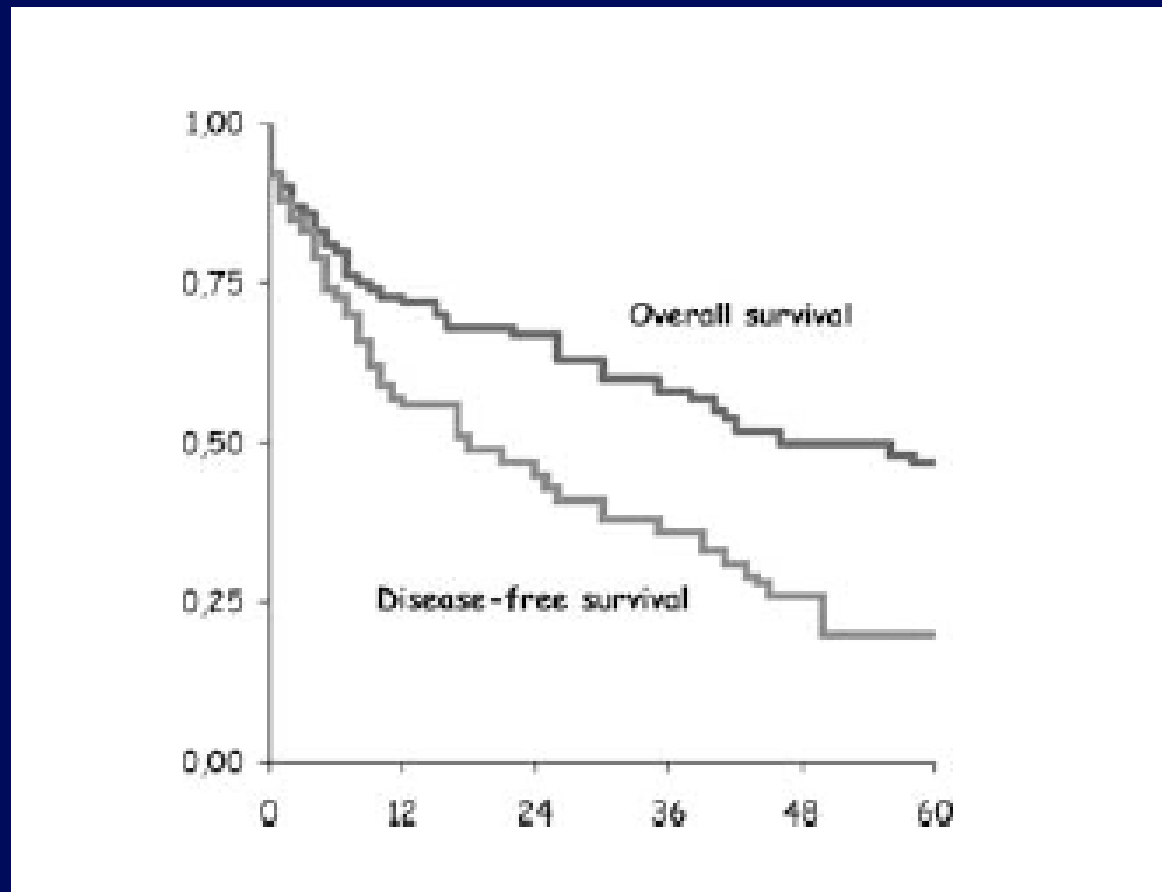


Fig 6. Analysis of factors that may predict tumor progression (progressive disease). (\*)  $P < .05$ ; (\*\*)  $P < .01$ , logistic regression. KPS, Karnofsky performance score.

Kwekkeboom DJ et al, J Clin Oncol 2005; 23:2754-62.

# Le opzioni terapeutiche percorribili dopo il debulking (II)

## Il trapianto di fegato



Le Treut YP et al. Am J Transplant 2008; 8: 1205-13

La regola di fondo: primum non nocere!



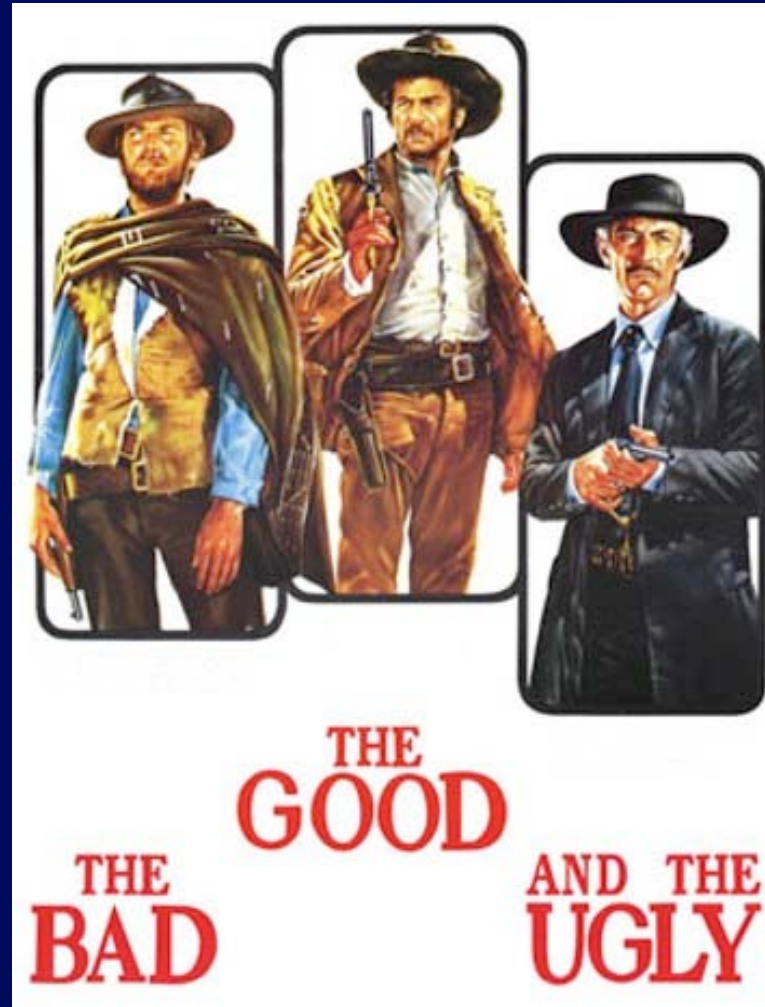
# "Endocrino" è un mondo "variopinto"!

GEP	Ø cm	Ki67	Neuro/ Angioinvasione	Distant spread Node/Met	Function
Benign	According to the site and related to the risk of metastases		no	no	yes/no
Uncertain behavior			no/yes	no	yes/no
Well differentiated carcinomas	any		yes	yes	no/yes
Poor differentiated carcinomas	any		yes	yes	no

classificazione WHO



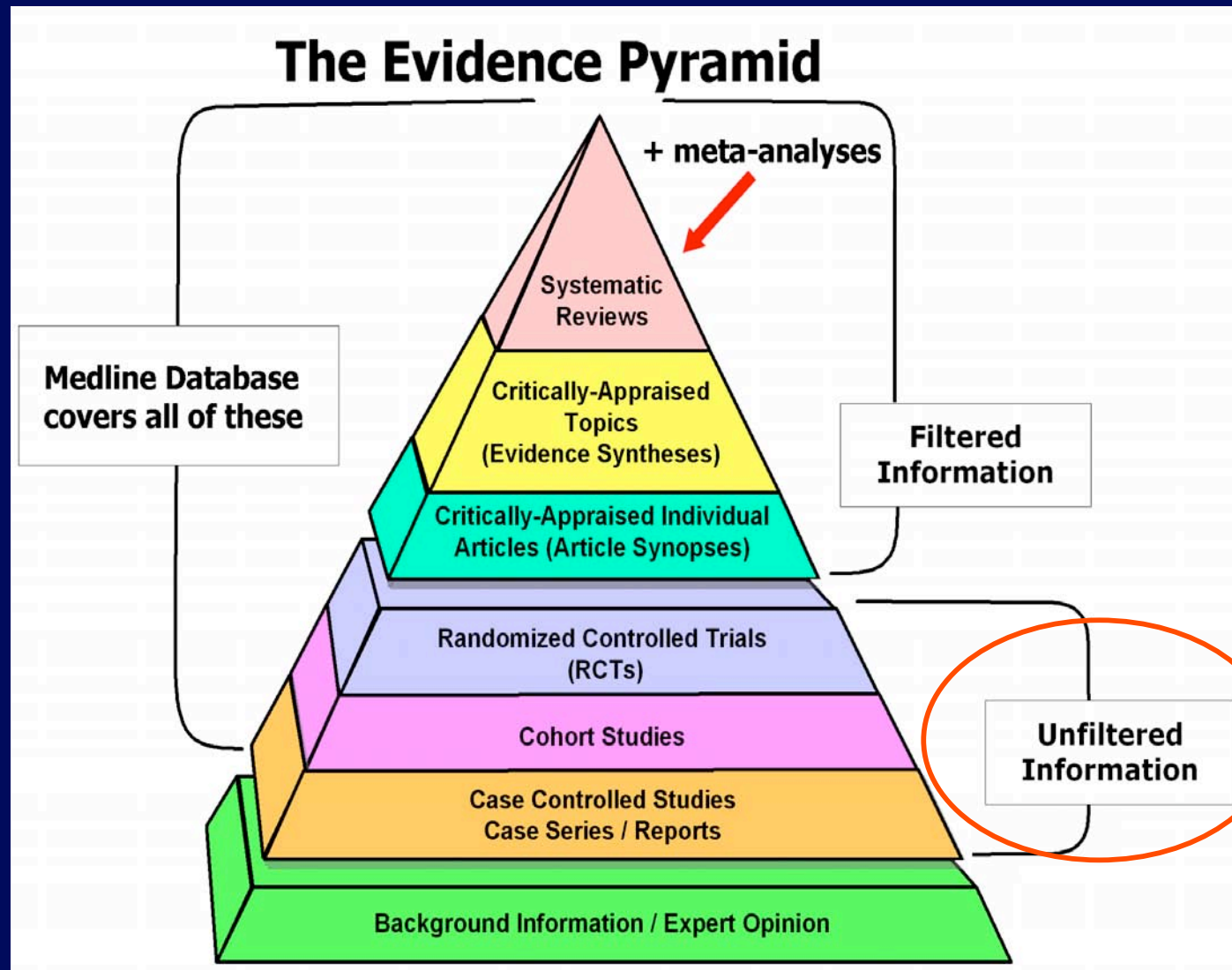
# La medicina diventa un film



La necessità di fare bene i "conti"



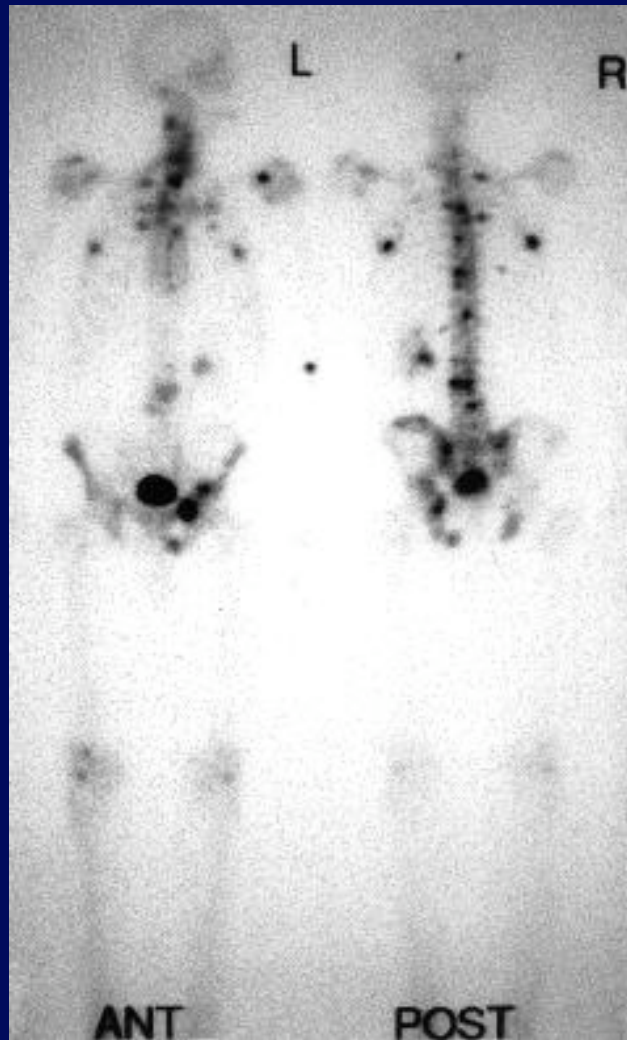
# Nel sottoscala della "evidenza"



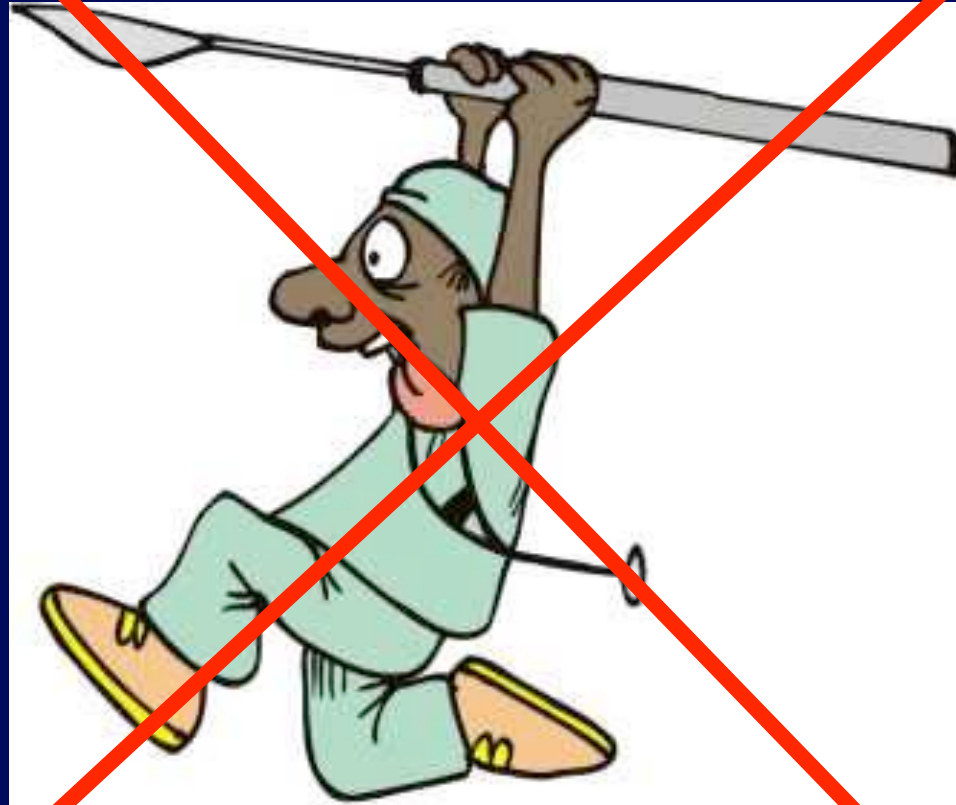
# Per chi non è razionale il debulking?

- 1) Quando i rischi dell'intervento superano i vantaggi
- 2) Quando non possiamo "affrancare" il paziente almeno dal "tumore primitivo"
- 3) Quando la malattia è "biologicamente" aggressiva

# Sul piano pratico (II)

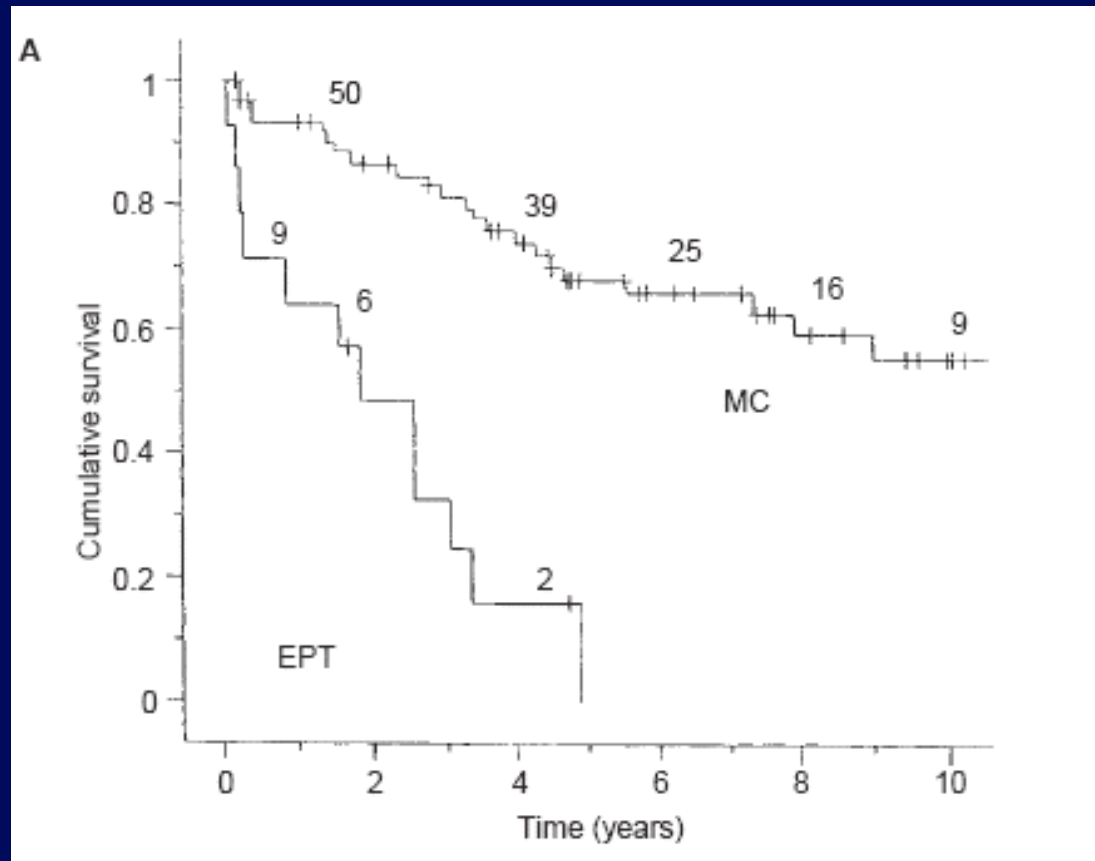


Aggressivo uguale a....



# La sede correla con l'aggressività?

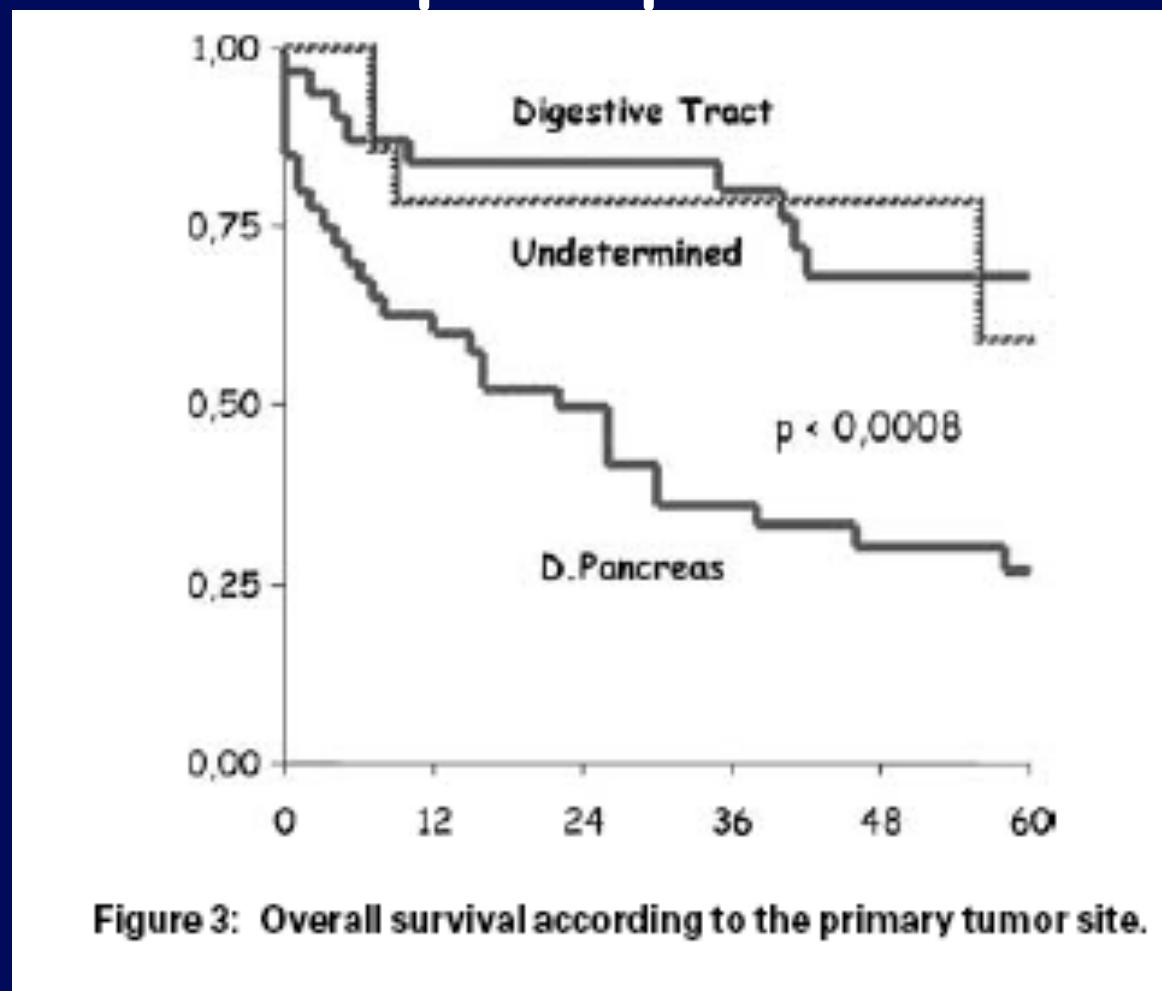
Dopo resezione



Johanson V, et al. Br J Cancer (1999) 80(8), 1259-61

# La sede correla con l'aggressività?

Dopo trapianto



Le Treut YP et al. Am J Transplant 2008; 8: 1205-13



# La sede correla con l'aggressività?

Dopo debulking?



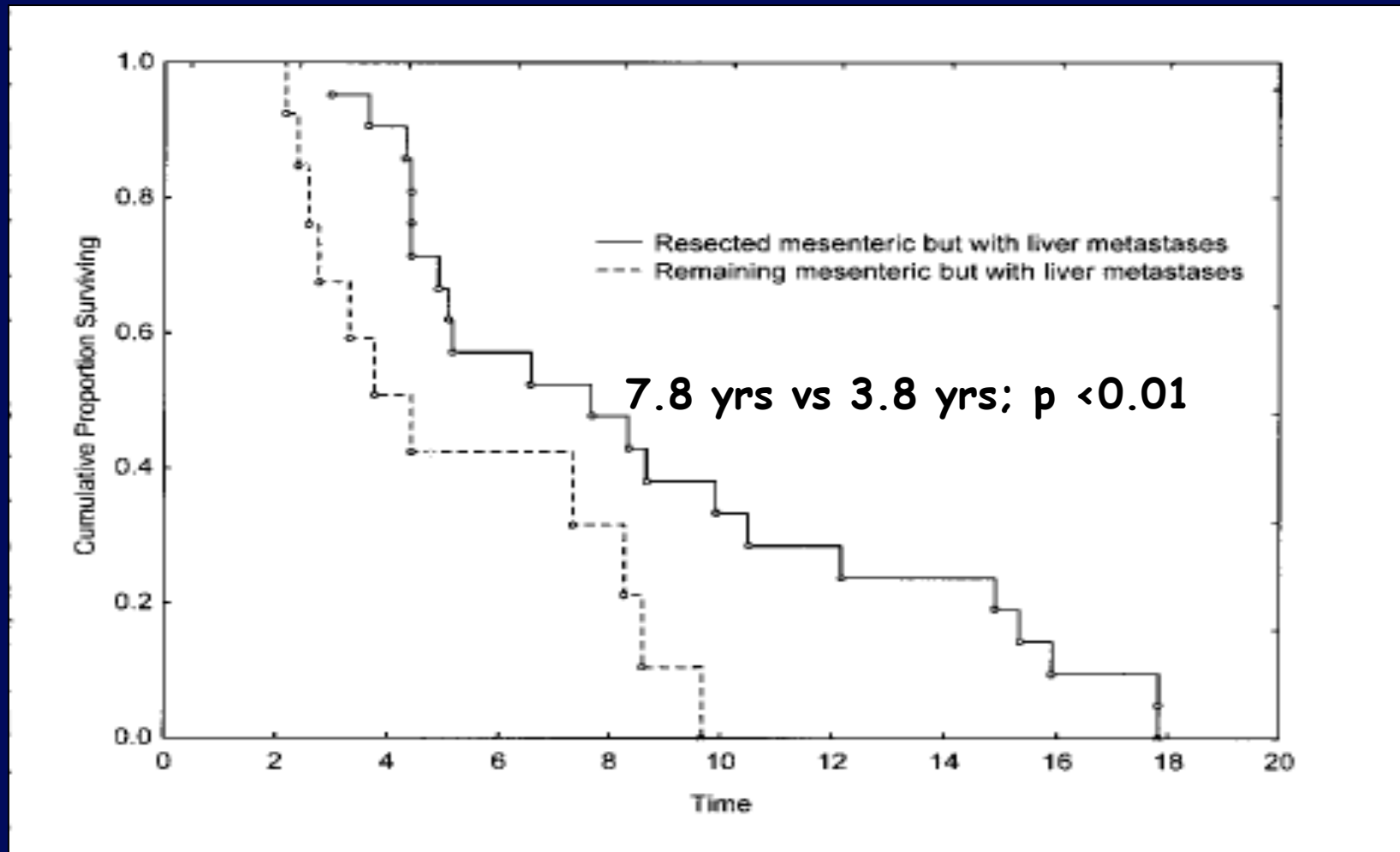
Le strade si dividono anche qui?

Carcinomi  
del "midgut"



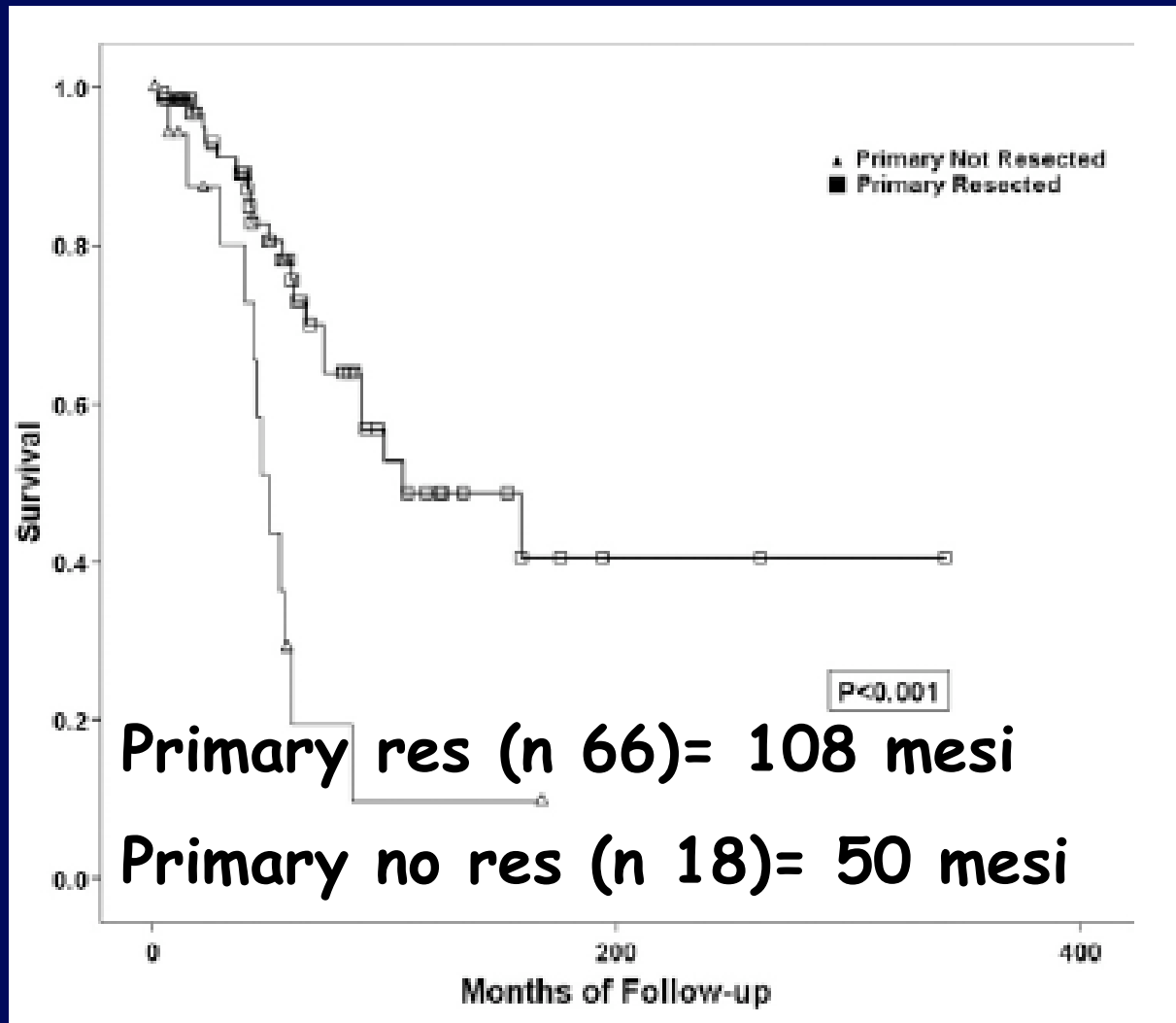
Carcinomi  
pancreatici

# Un primo dato retrospettivo (midgut)



Helman, et al World J Surg 2002

# Un dato più recente (midgut)

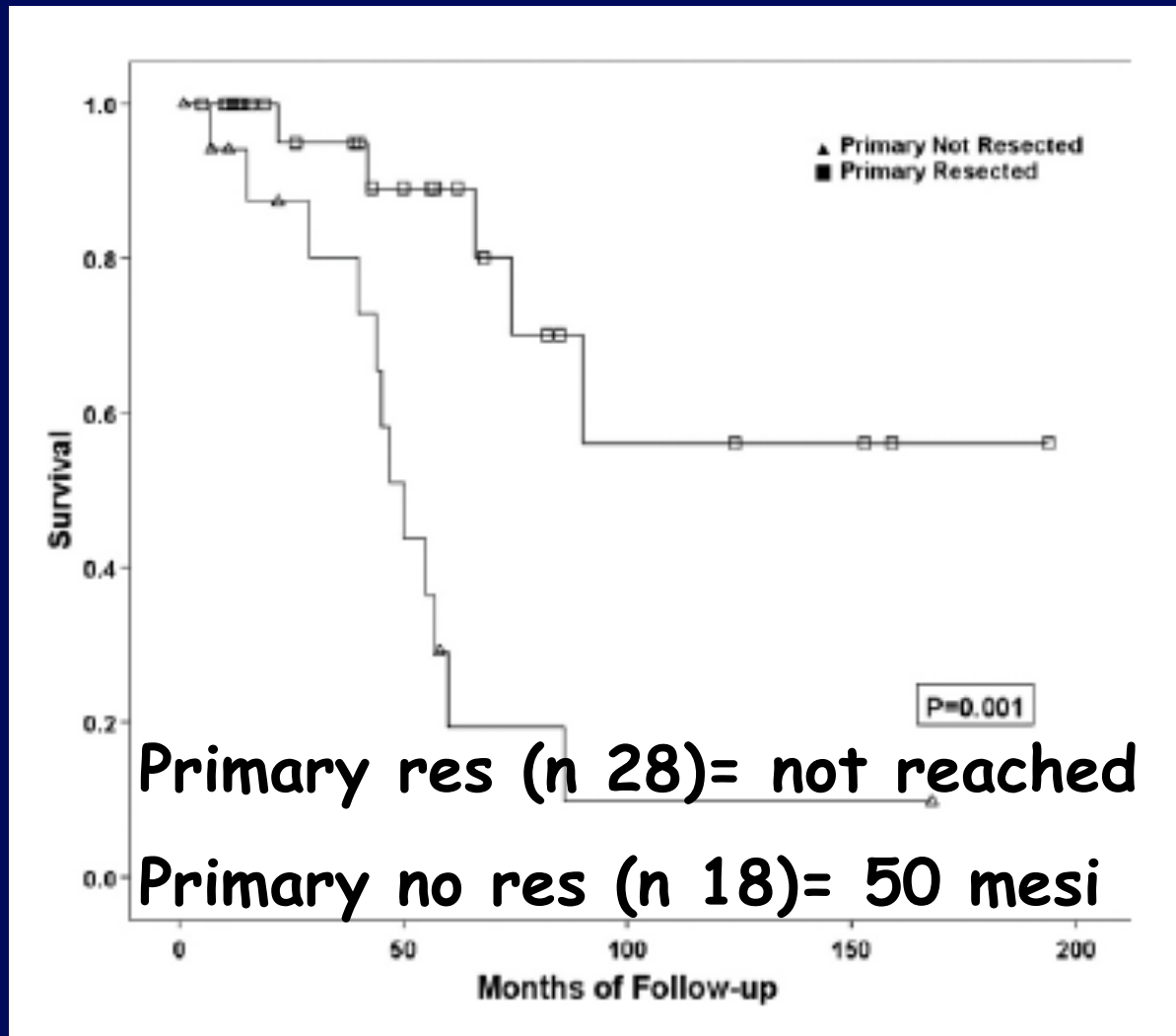


Givi, et al. Surgery 2006;140:891-8.

Allora "midgut" uguale a ....



# Anche se asintomatici?



Givi, et al. Surgery 2006;140:891-8.

# Debulking in caso di carcinomi avanzati del "midgut"

- ✓ Incrementiamo la sopravvivenza
- ✓ Riduciamo i sintomi:
  1. Meccanici
- ✓ Non riduciamo i sintomi:
  1. Da iperсекреzione ormonale
- ✓ Rendiamo possibili altre terapie fino al trapianto

# Le strade si dividono anche qui?

Carcinomi  
del "Midgut"



Carcinomi  
pancreatici



# Un contributo personale



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



Digestive and Liver Disease xxx (2008) xxx–xxx

---

---

**Digestive and  
Liver Disease**

---

---

[www.elsevier.com/locate/dld](http://www.elsevier.com/locate/dld)

Liver, Pancreas and Biliary Tract

## Primary tumour resection in metastatic nonfunctioning pancreatic endocrine carcinomas

R. Bettini<sup>a</sup>, W. Mantovani<sup>b</sup>, L. Boninsegna<sup>a</sup>, S. Crippa<sup>a</sup>, P. Capelli<sup>c</sup>,  
C. Bassi<sup>a</sup>, A. Scarpa<sup>c</sup>, P. Pederzoli<sup>a</sup>, M. Falconi<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> *Department of Surgery, University of Verona, Verona, Italy*

<sup>b</sup> *Department of Medicine and Public Health, University of Verona, Verona, Italy*

<sup>c</sup> *Department of Pathology, University of Verona, Verona, Italy*

Received 31 January 2008; accepted 27 March 2008

# Pazienti e metodi

Dal 1990 al 2004 tutti i pazienti con metastasi epatiche non resecabili sono stati divisi in 2 gruppi

## Gruppo 1

Pazienti con tumore primitivo resecabile



Resezione del tumore primitivo

## Gruppo 2

Pazienti con tumore primitivo non resecabile



No chirurgia o chirurgia derivativa se necessario

# Gruppi non diversi

	Total (n = 51)	Group 1 (n = 19)	Group 2 (n = 32)	p value
Age (years), median (IQR)	55 (47–66)	51 (41–65)	57 (50.3–66)	ns
Gender (M/F)	24/27	10/9	14/18	ns
Primary tumour site (%)				
Head	19 (37.3)	5 (26.3)	14 (43.8)	ns
Body-tail	32 (62.7)	14 (73.7)	18 (56.3)	
Tumour size (mm), median (IQR)	45 (30–75)	35 (20–60)	54.5 (31.3–80)	ns
Tumour differentiation				
WDC	46 (90.2)	16 (84.2)	30 (93.8)	ns
PDC	5 (9.8)	3 (15.8)	2 (6.3)	
Liver involvement (%)				
<25	9 (17.6)	5 (26.3)	4 (12.5)	ns
25–50	34 (66.7)	13 (68.4)	21 (65.6)	
>50	8 (15.7)	1 (5.3)	7 (21.9)	
Symptoms (%)				
Pain	46 (90.2)	17 (89.5)	29 (90.6)	ns
Jaundice	33 (71.7)	13 (76.5)	20 (69.0)	ns
Fever	8 (17.4)	1 (5.9)	7 (24.1)	ns
Anorexia	2 (4.3)	1 (5.9)	1 (3.4)	ns
Vomiting	10 (21.7)	4 (23.5)	6 (20.7)	ns
Weight loss	9 (19.6)	3 (17.6)	6 (20.7)	ns
Diarrhoea	27 (58.7)	10 (58.8)	17 (58.6)	ns
Palpable mass (%)	8 (17.4)	4 (23.5)	4 (13.8)	ns
	7 (15.2)	1 (5.9)	6 (20.7)	ns

IQR: interquartile range; WDC: well-differentiated carcinoma; PDC: poorly differentiated carcinoma.

# Risultati: procedure

Gruppo 1 (n = 19)

14 Pancreasectomie distali

5 DCP

Mortalità 0%

Morbilità 32.1%

Gruppo 2 (n = 32)

15 No chirurgia

9 Derivative biliari e/o  
digestive

8 Laparotomie esplorative

Mortalità 0%

Morbilità 0%

# Le terapie "dopo"

	Total (n = 51)	Group 1 (n = 19)	Group 2 (n = 32)	p value
First line (%)	48 (94.1)	18 (94.7)	30 (93.8)	
SMA		6 (33.3)	25 (83.3)	
SMA + TACE		11 (61.1)	0 (0.0)	0.0001
Chemotherapy		2 (11.1)	5 (16.7)	
Second line (%)	27 (52.9)	10 (52.6)	17 (53.1)	
Chemotherapy		5 (50.0)	9 (52.9)	
PRRT		2 (20.0)	7 (41.2)	ns
TACE		3 (30.0)	1 (5.9)	
Third line (%)	5 (9.8)	4 (21.1)	1 (3.1)	
Chemotherapy		3 (75.0)	1 (100.0)	ns
PRRT		1 (25.0)	0 (0.0)	

Second and third line therapies were initiated after progression.

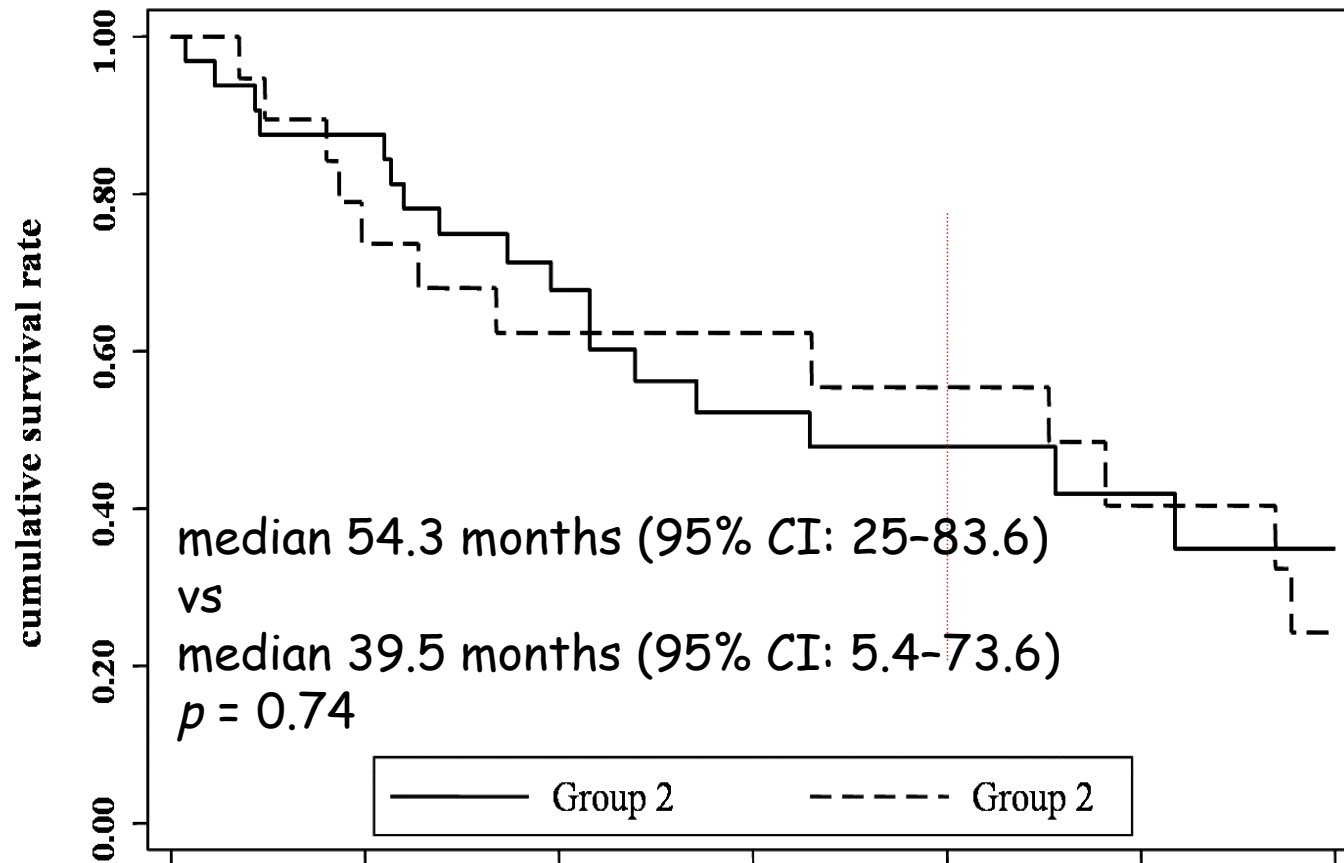
SMA: somatostatin analogues; TACE: transarterial chemoembolization

PRRT: peptide receptor radionuclide therapy.

# I sintomi prima e "dopo"

	Patients in Group 1			Patients in Group 2		
	At diagnosis	Follow-up	<i>p</i>	At diagnosis	Follow-up	<i>p</i>
Symptomatic	17	2	0.0001	29	20	0.012
Pain	13	0	0.0001	20	3	0.0001
Jaundice	1	0	ns	7	3	ns
Fever	1	0	ns	1	0	ns
Anorexia	4	0	ns	6	6	ns
Vomiting	3	0	ns	6	0	ns
Weight loss	10	0	0.002	17	17	ns
Intestinal trouble	4	0	ns	4	4	ns
Mass	1	0	ns	6	6	ns
Bleeding	0	0	ns	0	2	ns

# .... ma la sopravvivenza



N° patients at risk

Group 1	19	14	10	9	8	5	3
Group 2	32	28	19	12	8	7	4
	0	12	24	36	48	60	72

time of survival (months)

# I fattori rilevanti alla multivariata

Variables in the equation		Hazard Ratio (95% CI)	p value
Tumour differentiation	CWD (%)	1	---
	PDC (%)	3.01 (1.08 - 8.4)	0.035
Ki67% at diagnosis	< 10%	1	---
	≥ 10%	4.4 (1.2 - 16.1)	0.023

Significant predictors of survival estimated with *Cox's* proportional hazards model in 51 patients suffering from non-functioning metastatic pancreatic endocrine carcinoma.



# La letteratura su "debulking e pancreas"

Author	Type	Resected primary But no metastases				No resection both of primary and mets		
		n	5-yr (%)	Median (yr)		n	5-yr (%)	Median (yr)
Evans 1993	ICT (NF)	12	41	4.5	<i>P</i> <i>n.s</i>	22	38	3.3
Solarzano 2001	ICT (NF)	16	49	3.0	<i>P</i> <i>0.06</i>	80	16	1.8
Present series	ICT (NF)	19	40.4	4.5	<i>P</i> <i>0.07</i>	32	41.9	3.3

# Flow-chart per tumori endocrini pancreatici avanzati

DIAGNOSI DI TUMORE ENDOCRINO PANCREATICO  
METASTATICO

GRADO DI DIFFERENZIAMENTO ?

SCARSAMENTE  
DIFFERENZIATO

CHEMIOTERAPIA  
(Cisplatino + etoposide)

BEN DIFFERENZIATO

PRIMITIVO RESECABILE?

# Flow-chart per tumori endocrini pancreatici avanzati

DIAGNOSI DI TUMORE ENDOCRINO PANCREATICO  
BEN DIFFERENZIATO METASTATICO

PRIMITIVO RESECABILE

SI

NO

Ki 67 ?

Sintomi ostruttivi?

< 10%

≥ 10%

SI

NO

RESEZIONE DEL PRIMITIVO  
+  
TERAPIE COMPLEMENTARI

CHIRURGIA PALLIATIVA  
+  
TERAPIE COMPLEMENTARI

TERAPIE COMPLEMENTARI

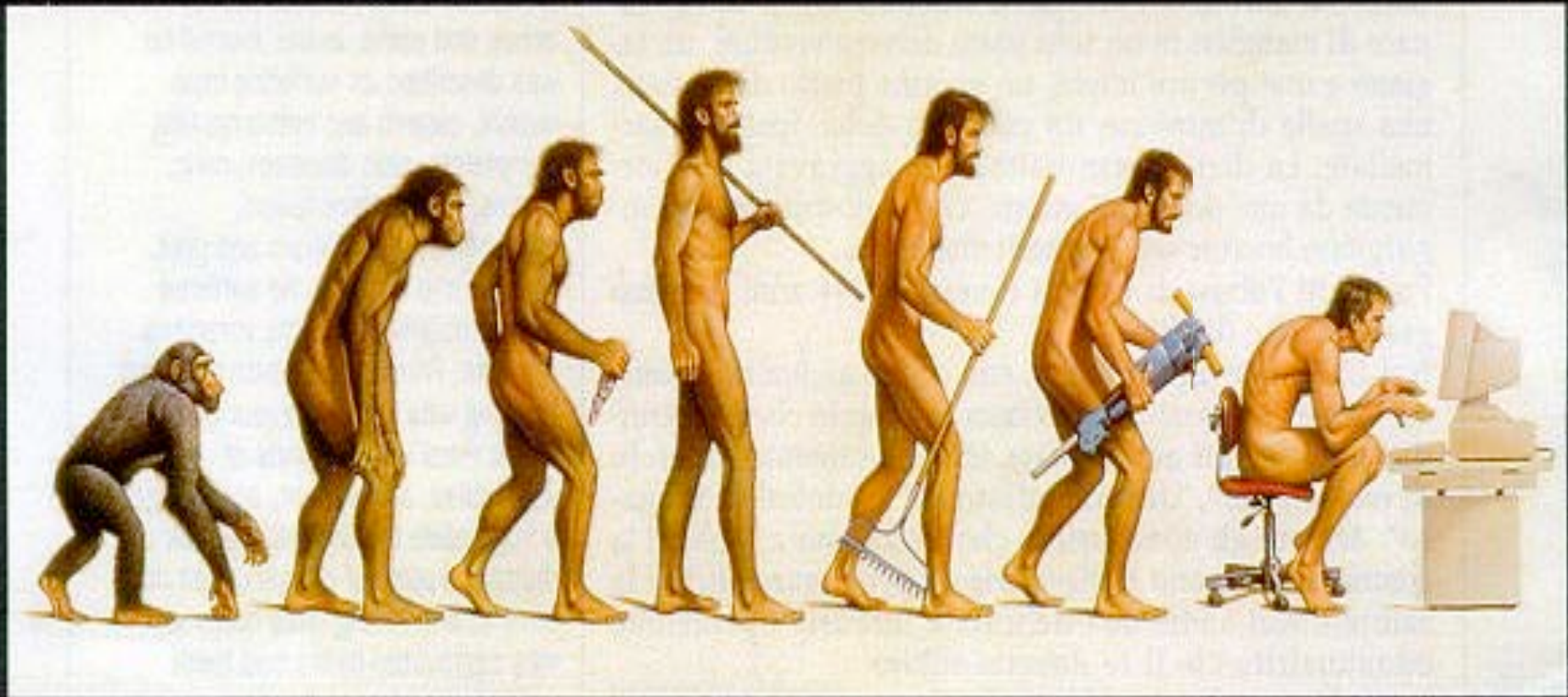
# Debulking in caso di carcinomi avanzati del pancreas

Tra cielo



e terra!

# La prova della teoria della evoluzione del chirurgo nel "debulking"



'80

dal '90 al 2000

oggi