







# Investigación en cirugía oncológica (u oncología quirúrgica)





### P Ortega Deballon

Servicio de Cirugía Digestiva Oncológica Grupo «Terapia loco-regional en oncología» INSERM 866 - DIJON (FRANCIA)



# Perogrulladas para empezar



« Ich weiss nicht » (Virchow)

« Was soll ich tun? » (Kant)



Clinical Trials.gov

EudraCT







# El pasado: pregunta 1

Seleccione el trabajo que le haya parecido la aportación mas interesante en la lucha contra el cáncer (o contra un tipo de cáncer) en los últimos años. Citar simplemente el título y la/s principal/es conclusión/es.



# Reflexionar y discutir



- 1. ¿Soy
- 2. Is it w
- 3. M&N
- 4. \$\$\$\$\$



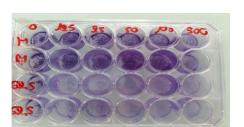
pero siempre habrá sitios donde ninguno de ellos mire

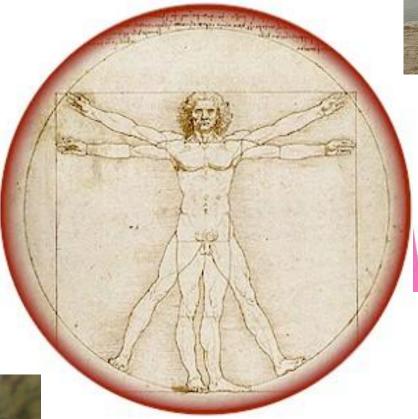


# El presente

Si hoy tuviera todos los medios técnicos y económicos a su disposición, con un volumen de pacientes suficiente para cualquier proyecto, ¿qué estudio llevaría a cabo?: enunciar simplemente el objetivo principal y el desarrollo general del estudio.















# Glosario... con perdón

**Transfert** 

## Experimental <

- Celular in vitro
- Animal in viyas
  - Fisiopart Gica
  - 51 lapéuties 1
    - Mercula amento
  - S 19 Dispositive
    - Estrategia
    - Técnica

### **Clínica**

- Retrospectivo
- Prospectivo-observación
- Ensayo clínico
  - Fase 1 4



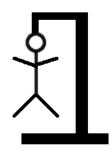
## Evidence-based medicine

**!Viva el estudio** prospectivo randomizado!





Muerte a todo lo demas!





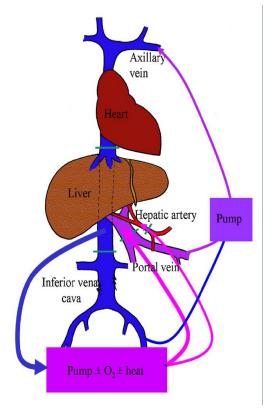
# ¿En la práctica?

A cada tipo de estudio hay que hacerle las preguntas adecuadas



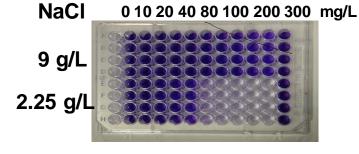
# Metástasis hepáticas no resecables

- Maximizar la dosis en las metástasis
- Minimizar la difusión sistémica

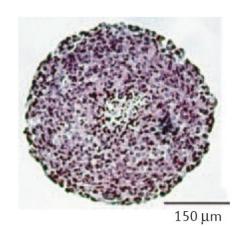




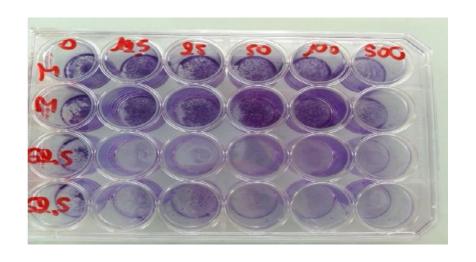
## In vitro

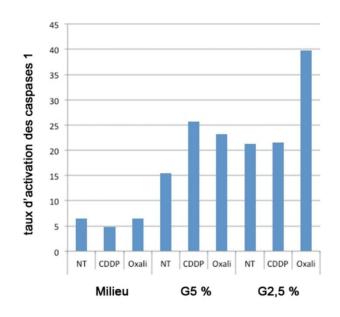


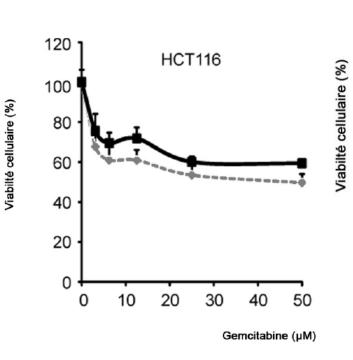
- Probar drogas o concentraciones
- Probar combinaciones terapéuticas
- Barato y rápido
- Algunos modelos reproducen muy bien el in vivo

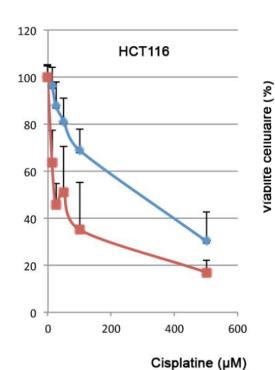


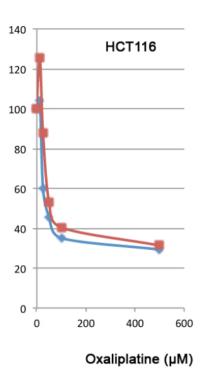
Cells growing on a permeable membrane support











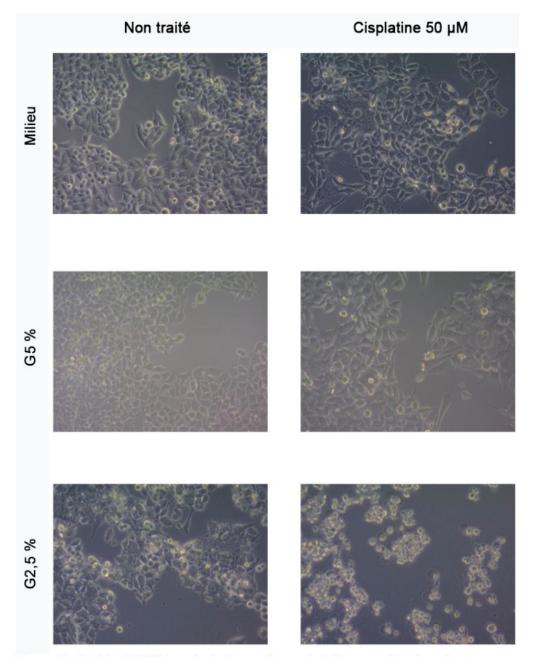


Figure 23: Cellules HCT116 après traitement par cisplatine en milieu hypotonique





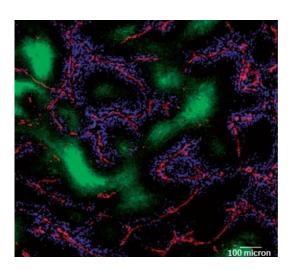
**Open Access** 

NVO High-pressure intrapleural chemotherapy: feasibility in the pig model

Olivier Facy<sup>1,2\*</sup>, Pierre-Benoit Pages<sup>3</sup>, Pablo Ortega-Deballon<sup>1,2</sup>, Guy Magnin<sup>4</sup>, Sylvain Ladoire<sup>1,5</sup>, Bernard Royer<sup>6,7</sup>,

- Estudiar fenómenos fisiológicos en órgano o sistémicos / respuesta inmune
- Farmacología
- Tolerancia
- Eficacia





Distribución de doxorrubicina (azul) en relación con los vasos (rojo) y zonas de hipoxia (verde)



50 mg/L

Ann Surg Oncol (2010) 17:898-906 DOI 10.1245/s10434-009-0775-z



SURGICAL ONCOLOGY

OFFICIAL IQUIRNAL OF THE SOCIETY OF SURGICAL ONCOLO

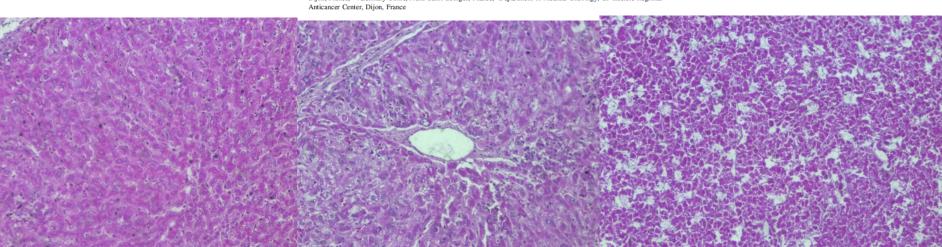
ORIGINAL ARTICLE - TRANSLATIONAL RESEARCH AND BIOMARKERS

### Hypoxic Single-Pass Isolated Hepatic Perfusion of Hypotonic Cisplatin: Safety Study in the Pig

Pablo Ortega-Deballon, MD, PhD $^{12}$ , Olivier Facy, MD $^2$ , David Consolo, MD $^3$ , Guy Magnin, MD $^3$ , Hervé Tixier, MD $^1$ , Michel Simonet, Vet Med D $^4$ , Patrick Rat, MD $^{12}$ , and Bruno Chauffert, MD $^{12}$ 

<sup>1</sup>INSERM UMR 866, School of Medicine, University of Burgundy, Burgundy, France; <sup>2</sup>Department of Digestive and Thoracic Surgical Oncology, University Hospital, Dijon, France; <sup>3</sup>Department of Anesthesiology, University Hospital, Dijon, France; <sup>4</sup>Veterinary Clinic, Nuits Saint Georges, France; <sup>5</sup>Department of Medical Oncology, GF Leclerc Regional Articancer Capter Dijon, France; <sup>5</sup>Department of Medical Oncology, GF Leclerc Regional Articancer Capter Dijon, France; <sup>5</sup>Department of Medical Oncology, GF Leclerc Regional Articancer Capter Dijon, France; <sup>5</sup>Department of Medical Oncology, GF Leclerc Regional Articancer Capter Dijon, France; <sup>5</sup>Department of Medical Oncology, GF Leclerc Regional Articancer Capter Dijon, France; <sup>5</sup>Department of Medical Oncology, GF Leclerc Regional Articancer Capter Dijon, France; <sup>5</sup>Department of Medical Oncology, GF Leclerc Regional Articancer Capter Dijon, France; <sup>5</sup>Department of Medical Oncology, GF Leclerc Regional Articancer Capter Dijon, France; <sup>5</sup>Department of Medical Oncology, GF Leclerc Regional Articancer Capter Dijon, France; <sup>5</sup>Department of Medical Oncology, GF Leclerc Regional Articancer Capter Dijon, France; <sup>5</sup>Department of Medical Oncology, GF Leclerc Regional Articancer Capter Dijon, France; <sup>5</sup>Department of Medical Oncology, GF Leclerc Regional Articancer Capter Dijon, France; <sup>5</sup>Department of Medical Oncology, GF Leclerc Regional Articancer Capter Dijon, France; <sup>5</sup>Department of Medical Oncology, GF Leclerc Regional Articancer Capter Dijon, France; <sup>5</sup>Department of Medical Oncology, GF Leclerc Regional Articancer Capter Dijon, France; <sup>5</sup>Department of Medical Oncology, GF Leclerc Regional Articancer Capter Dijon, France; <sup>5</sup>Department of Medical Oncology, GF Leclerc Regional Articancer Capter Cap





#### PERFUSION DE CISPLATINE HYPOTONIQUE DANS LE FOIE ISOLE POUR LES METASTASES HEPATIQUES NON RESECABLES D'ORIGINE COLORECTALE : ETUDE DE PHASE 1 **HYPOFIP**



Version n° 1 – 31 août (2009)

175.000 €

Version 6.1 du 15/03/2011

Version 4 approuvée le 24/08/2010 par le CPP Ouest Version 5 approuvée le 22/11/2010 par l'AFSSAPS

PROMOTEUR: CHU DIJON

Bd Jeanne d'Arc 21079 DIJON Cedex

ASSURANCE: SHAM

Police nº 129.234

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR

Pablo ORTEGA DEBALLON

Adresse: 2 bd Maréchal De Lattre De Tassigny.

21079 Dijon cedex Tel: 03 80 29 37 47

Email: pablo.ortega-deballon@chu-dijon.fr

1<sup>er</sup> paciente: agosto 2012

Isolated hepatic perfusion: Principles and results



O. Facy a,b, A. Doussot a, F. Zinzindohou c, S. Hollb, P. Rat<sup>a,b</sup>, P. Ortega Deballon<sup>a,\*,b</sup>

Available online 25 February 2014

ancérolo lie», Dijon, France ogique/hôpital européen



<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Service de chirurgie digestive et cancérologique, CHU Bocage/Central, 14, rue Gaffarel,

<sup>21000</sup> Dijon, France b Inserm 866, équipe « thérapie locorégionale 9

c Service de chirurgie digestive, générale et Georges-Pompidou, Paris, France



# La investigación experimental puede dar respuestas directas

En general para guiar el ensayo clínico a continuación







EJSO 36((2010) 324-328

www.eiso.com

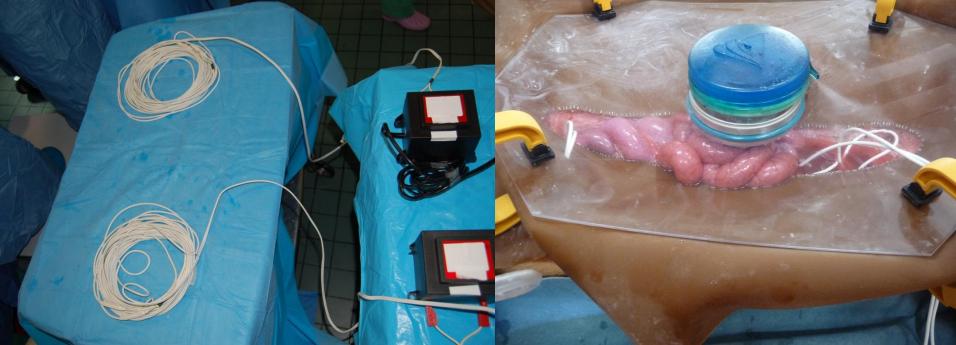
Using a heating cable within the abdomen to make hyperthermic intraperitoneal chemotherapy easier: Feasibility and safety study in a pig model<sup>★</sup>

P. Ortega-Deballon a,b,\*, O. Facy b, G. Magnin c, F. Piard d, B. Chauffert a,e, P. Rat a,b

<sup>a</sup> INSERM UMR 866, Equipe Avenir, University of Burgundy, France
<sup>b</sup> Department of Digestive and Thoracic Surgical Oncology, University Hospital, Dijon, France
<sup>c</sup> Department of Anesthesiology, University Hospital, Dijon, France
<sup>d</sup> Department of Pathology, University Hospital, Dijon, France
<sup>e</sup> Department of Medical Oncology, GF Leclerc Regional Anticancer Centre, Dijon, France

Junio 2015: inicio ensayo fase 1 8/12 pacientes incluidos







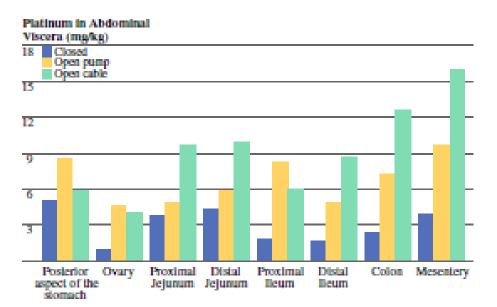
#### ORIGINAL ARTICLE TRANSLATIONAL RESEARCH AND BIOMARKERS

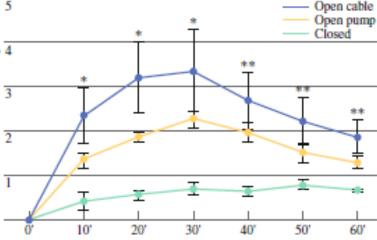
Which Method to Deliver Hyperthermic Intraperitoneal
Chemotherapy with Oxaliplatin? An Experimental Comparison Blood Concentration of Open and Closed Techniques

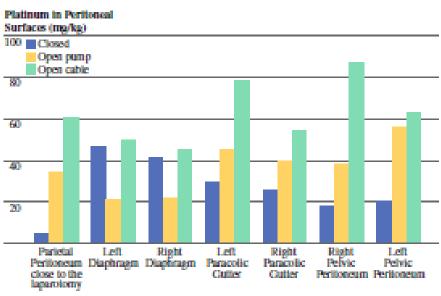
5

Pablo Ortega-Deballon, MD, PhD $^{1,2}$ , Olivier Facy, MD $^{1,2}$ , Sophie Jambet, MD $^{1,2}$ , Guy Magnin, MD $^3$ ,  $\overline{4}$  MD $^4$ , Jean L. Beltramo, PhD $^5$ , Bruno Chauffert, MD $^1$ , and Patrick Rat, MD $^{1,2}$ 

- •Calidad/homogeneidad de la hipertermia NS
- •Tiempo total
- •Distribucion térmica asimétrica











## INVESTIGACION CLINICA



# Retrospectivo: lo mas lógico

- Paciente de 31 años estudiada por infertilidad.
   Laparoscopia: PMP. CRS + HIPEC.
- 6 semanas después:
- -Doctor, ¿tengo que tomar la píldora?
- 1 año después:
- Quiero quedarme embarazada...

Ann Surg Oncol DOI 10.1245/s10434-011-1595-5



ORIGINAL ARTICLE - GASTROINTESTINAL ONCOLOGY

### Childbearing After Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Results From an International Survey

Pablo Ortega-Deballon, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Olivier Glehen, MD, PhD<sup>3</sup>, Edward Levine, MD<sup>4</sup>, Pompiliu Piso, MD<sup>5</sup>, Paul H. Sugarbaker, MD<sup>6</sup>, Andrea Hayes-Jordan, MD<sup>7</sup>, Audrey Facy, MD<sup>2</sup>, Naoual Bakrin, MD<sup>3</sup>, and Patrick Rat, MD<sup>1,2</sup>



# Retrospectivo: vivero de ideas

Ann Surg Oncol DOI 10.1245/s10434-013-3463-y

Annals of

SURGICAL ONCOLOGY

OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY

ORIGINAL ARTICLE - COLORECTAL CANCER

#### Bevacizumab Efficacy in Metastatic Colorectal Cancer is Dependent on Primary Tumor Resection

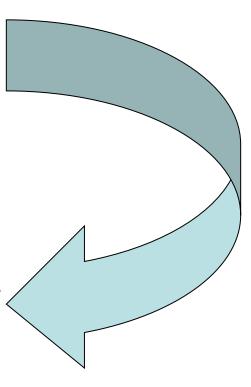
Francois Ghiringhelli, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Damien Bichard, PharmD<sup>3,4</sup>, Samuel Limat, PharmD<sup>3,4</sup>, Veronique Lorgis, MD<sup>1</sup>, Julie Vincent, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Christophe Borg, MD, PhD<sup>3,5,6</sup>, Julie Berthou, PharmD<sup>3</sup>, David Orry, MD<sup>7</sup>, Pablo Ortega-Deballon, MD, PhD<sup>2,8</sup>, Zaher Lakkis, MD<sup>9</sup>, Olivier Facy, MD, PhD<sup>2,8</sup>, Bruno Heyd, MD<sup>9</sup>, Patrick Rat, MD<sup>2,8</sup>, Virginie Nerich, PharmD<sup>3,4</sup>, and Sylvain Ladoire, MD, PhD<sup>1,2</sup>



IMPACT ON SURVIVAL OF THE PRIMARY TUMOR RESECTION IN RECTAL
CANCER WITH UNRESECTABLE SYNCHRONOUS METASTASIS

A RANDOMIZED MULTICENTRE STUDY

N° ID-RCB: 2014-A00403-44





## Retrospectivo: muchas respuestas

# Incidence, Patterns of Failure, and Prognosis of Perforated Colorectal Cancers in a Well-Defined Population

Nicolas Cheynel, M.D., Ph.D. • Marion Cortet • Côme Lepage, M.D., Ph.D. Pablo Ortega-Debalon, M.D., Ph.D. • Jean Faivre, M.D., Ph.D. Anne-Marie Bouvier, M.D., Ph.D.

Inserm U866, Registre des cancers digestifs, Dijon, France Université de Bourgogne, Dijon, France CHU Dijon, Dijon, France

DISEASES OF THE COLON & RECTUM VOLUME 52: 3 (2009)

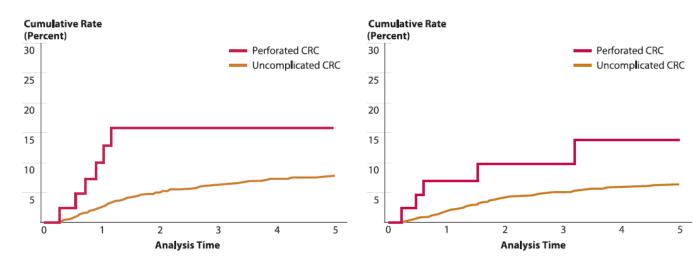


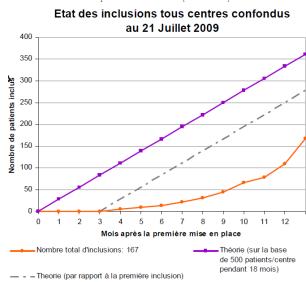
FIGURE 1. Cumulative local recurrence rate.

FIGURE 2. Cumulative peritoneal carcinomatosis rate.



# Estudio prospectivo randomizado

- Complejo de organizar: reflexionar, formalizar ideas, elegir/jerarquizar criterios, financiar
- Lento, caro
- La decepción en las inclusiones
- Las violaciones del protocolo
- A menudo responde a una pregunta trasnochada
- Genera muchas mas preguntas que respuestas





# ¿Cómo organizar esto?

A cada tipo de estudio hay que hacerle las preguntas adecuadas



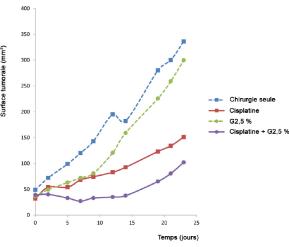
# ¿Como potenciar la quimioterapia?

- Elección de la/s droga/s
- Duración IPC vs EPIC

- Hipertermia
- « Carrier » hipo-osmolaridad



Vasoconstrictores



Surgery 2015;157:72-8. High pressure does not counterbalance the advantages of open techniques over closed techniques during heated intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin

Olivier Facy, MD, PhD, Ab. Christophe Combier, MD, Matthieu Poussier, MD, Gylvain Ladoire, MD, PhD, François Ghiringhelli, MD, PhD, B. Chauffert, MD, PhD, Ab. Chauffert, MD, PhD, Chauffert, MD, Chauffert, M Patrick Rat, MD, a,b and Pablo Ortega-Deballon, MD, PhD, a,b Dijon, France

High Pressure Enhances the Effect of Hyperthermia in Intraperitoneal Chemotherapy With Oxaliplatin

An Experimental Study

Ann Surg 2012

Olivier Facy, MD,\*† Sophie Al Samman, MD,† Guy Magnin, MD,‡ Francois Ghiringhelli, MD, PhD,\* Sylvain Ladoire, MD, PhD,\* Bruno Chauffert, MD,\* Patrick Rat, MD,\*† and Pablo Ortega-Deballon, MD, PhD\*†

Comparison of hyperthermia and adrenaline to enhance the intratumoral accumulation of cisplatin in a murin model of peritoneal carcinomatosis Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 2011, 30:4

Olivier Facy<sup>1,2</sup>, François Radais<sup>1</sup>, Sylvain Ladoire<sup>1</sup>, Delphine Delroeux<sup>3</sup>, Hervé Tixier<sup>1</sup>, François Ghiringhelli<sup>1</sup>, Patrick Rat<sup>1,2</sup>, Bruno Chauffert<sup>1,4</sup>, Pablo Ortega-Deballon<sup>1,2\*</sup>



# El futuro: pregunta 3

De entre los múltiples ámbitos de investigación que hay hoy en torno al cáncer, ¿cuál le parece el que va a representar un avance más significativo para curar a los pacientes?:

- Mejora de las técnicas de diagnóstico y estadiaje del cáncer
- Mejor comprensión de los mecanismos moleculares de la transformación maligna
- Encontrar una terapia diana selectivas y eficaz contra cada "firma molecular" ("medicina personalizada")
- Activación de la respuesta inmune frente a los tumores
- Desarrollo de nuevas moléculas de quimioterapia
- Mejora de las técnicas quirúrgicas
- Ensayos clínicos sobre combinaciones mejoradas de cirugía, quimioterapia, radioterapia y otros tratamientos locales (incluyendo quimioterapia loco regional, radioterapia estereotáxica, microondas, radiofrecuencia, electroporación, etc)

_	Otros:	



## Conclusiones

- Vaivén permanente entre laboratorio y clínica
- Hace falta paciencia
- El laboratorio puede dar muchas respuestas
- La investigación clínica de calidad es obligatoriamente cosa de « grupos »
- No hace falta un EPR « para todo »
- Todo clínico se hace preguntas... unos las contestan, otros esperan que se las contesten... y otros aprenden a convivir con sus preguntas

"That's all Folks!