



REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



Tratamiento Multidisciplinar del Carcinoma de Páncreas



La Vila, 28 de Marzo 2017



REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA

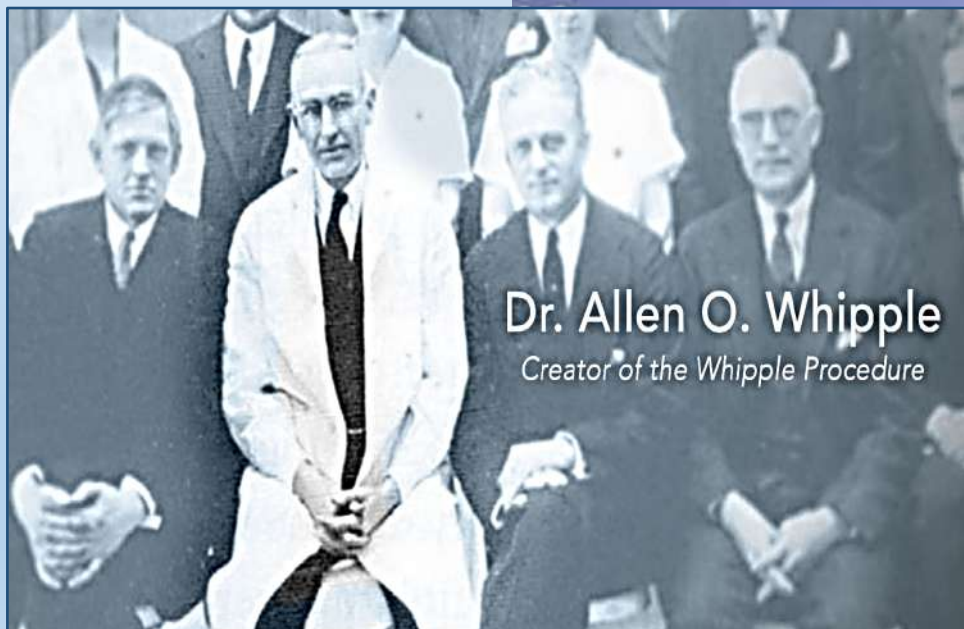




REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



Tratamiento Multidisciplinar del Carcinoma de Páncreas



Dr. Allen O. Whipple
Creator of the Whipple Procedure

Prof. Allen O. WHIPPLE

Creador del procedimiento
de **Whipple** (DPC) en **1935**.



REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA





REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



Tratamiento Multidisciplinar del Carcinoma de Páncreas



Prof. Justo MEDRANO

Pionero en la realización y desarrollo de **resecciones pancreáticas oncológicas**.
Precursor de los primeros **estudios experimentales** sobre la glándula pancreática.



REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA





REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



Tratamiento Multidisciplinar del Carcinoma de Páncreas

Prof. John Lemuel CAMERON

Chairman of the Johns Hopkins Department of Surgery [1984-2003].

1000 DPC consecutivas [1969-2003]

Ann Surg. 2006 Jul; 244(1): 10-5



REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA





REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



Tratamiento Multidisciplinar del Carcinoma de Páncreas



Prof. Joan FIGUERAS

“El hospital Josep Trueta extirpa con éxito un tumor de páncreas en una operación pionera”.
Precursor de la **cirugía pancreática extrema** con afectación vascular.



REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA





REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



Tratamiento Multidisciplinar del Carcinoma de Páncreas



Prof. Miguel PÉREZ-MATEO

Fundador del **Club Español Pancreático** en 1989.

Pionero en el estudio de las enfermedades del páncreas en España.



REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA





REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



Tratamiento Multidisciplinar del Carcinoma de Páncreas



La Vila, 28 de Marzo 2017



REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



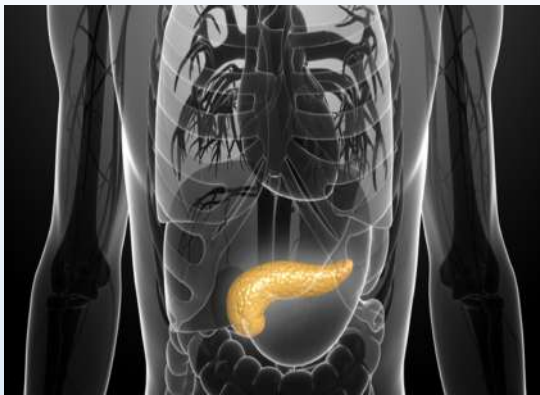


*¿Por qué el
carcinoma de
páncreas se ha
convertido en
un verdadero
problema de
salud?*



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA





CÁNCER DE PÁNCREAS

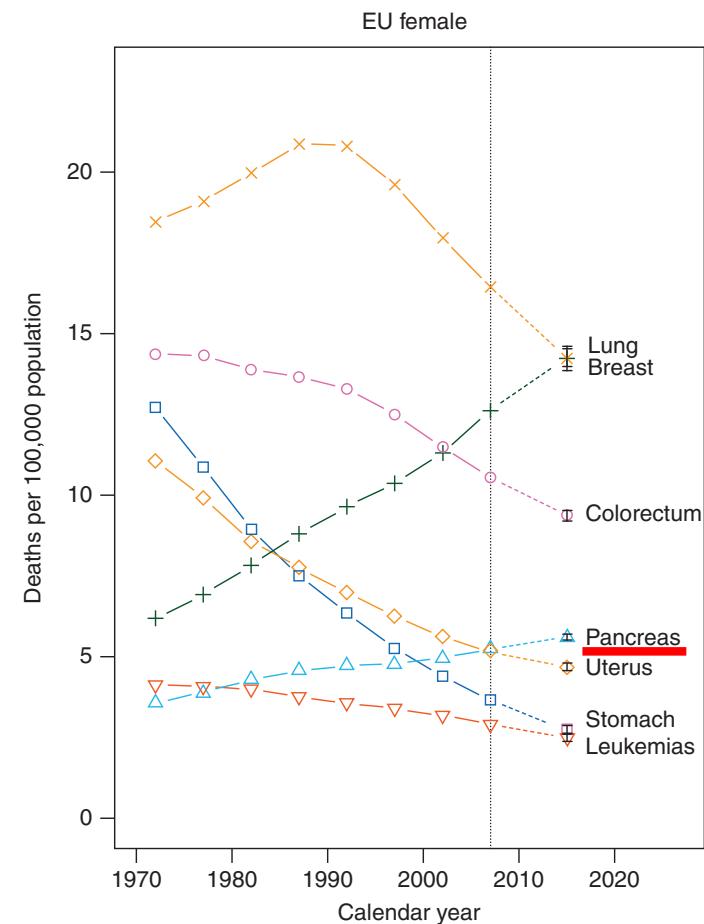
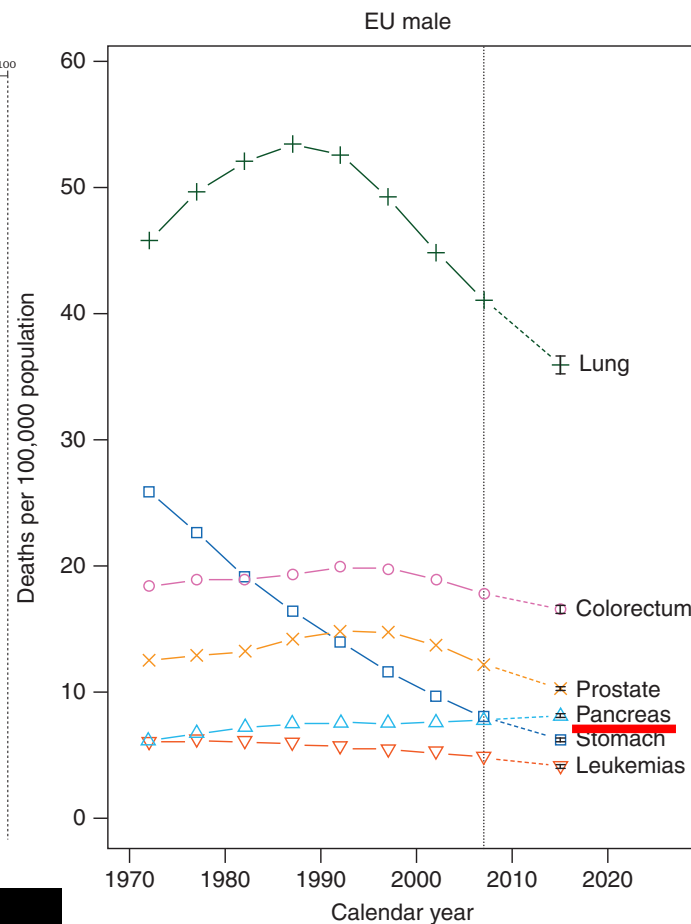
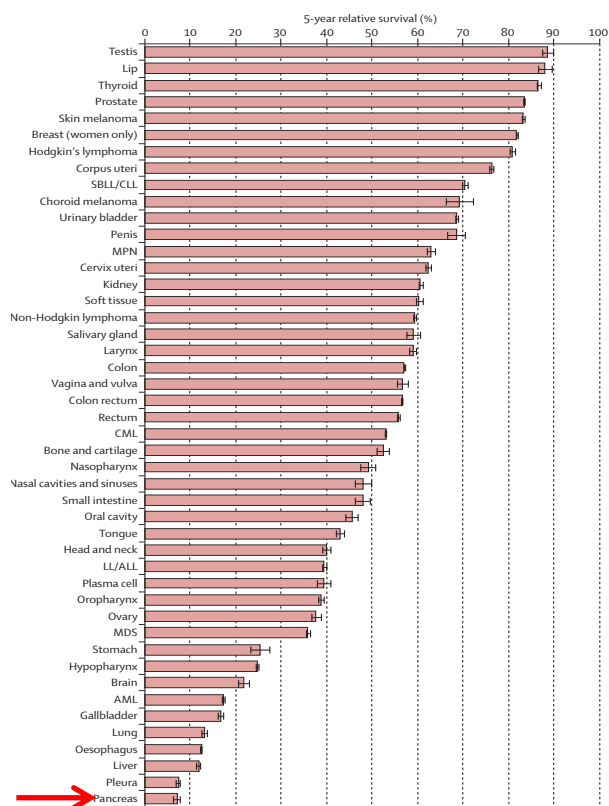
- *4ª causa de muerte por cáncer* en los países desarrollados.
- *Aumento progresivo de la incidencia* en los últimos 30 años.
- *Supervivencia a 5 años: [2-5%]*
 - *10-20% estadios iniciales* y, por tanto, susceptibles de cirugía con intención curativa.
 - *> 80% recidivan* en los dos primeros años.



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



Registro Europeo de Supervivencia por Cáncer EUROCARE



Supervivencia 5 años



Cáncer Páncreas Europa

INCIDENCIA = MORTALIDAD

POR PRIMERA VEZ, SE DEDICA UN DÍA MUNDIAL AL CÁNCER DE PÁNCREAS

**ESTAMOS EN
LA PREHISTORIA
DEL CÁNCER
MÁS LETAL**

- ▶ Mata al 80% de los pacientes en menos de un año
- ▶ Todavía no se sabe cómo detectarlo a tiempo

Alfredo Carreto, jefe de oncología médica:
"Un 25% muere sin diagnosticar"

El **Abraxane**, una pequeña esperanza que mejora la calidad de vida de los pacientes

Manuel se emociona con su historia:
"Tenía que estar muerto hace tres años y aquí sigo, vivo, luchando"



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA





FACTORES DE RIESGO

Existen grupos de riesgo bien identificados: Nivel de evidencia: 1a

- ❖ Demográfico → edad avanzada (60-80 años)
 - ❖ Ambiental → hábito de fumar
 - ❖ Enfermedades pancreáticas → Pancreatitis crónica calcificante
 - ❖ Predisposición genética → **Factor de riesgo más importante:**
 - ✚ $\cong 10\%$ tienen ≥ 1 familiares 1^{er}/2^o grado que han padecido un CP
→ "Adenocarcinoma pancreático hereditario"
- ➡ Síndromes hereditarios: Pancreatitis hereditaria, Cáncer de mama hereditario (BRCA1 y BRCA2), MMMFA (p16) y poliposis de Peutz-Jeghers



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA





GRADOS DE RIESGO

GRADO DE RIESGO: Categorías	FACTORES ESPECÍFICOS
<u>Bajo</u> (<5 veces)	Tabaco, Portador de mutación <i>BRCA1</i> , PAF, CCHNP
<u>Moderado</u> (5-10 veces)	Portador de mutación <i>BRCA2</i> , Hª de CP en 2 familiares de 1º grado, PC y FQ
<u>Elevado</u> (>10 veces)	3 ó más familiares afectados en 1º, 2º o 3º grado, <i>BRCA1+BRCA2</i> , MMMFA con mut p16, Peutz-Jeghers y Pancreatitis hereditaria

Brand RE et al. *Gut* 2007; 56:1460-9



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



Por tanto, tenemos que reflexionar y...

1. Sospechar la enfermedad:

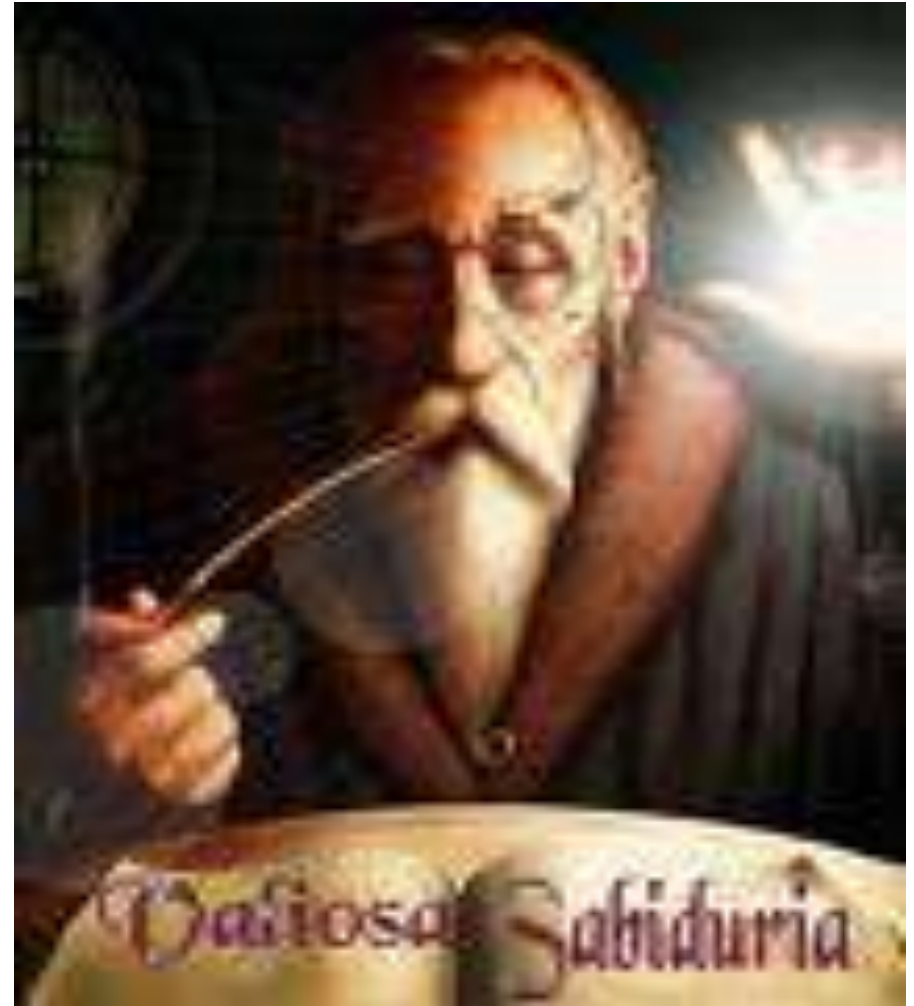
- Historia Clínica Dirigida

2. Realizar un diagnóstico correcto:

- Secuencial y dirigido

3. Estadificación precisa:

- De ella dependerá el tratamiento y pronóstico de la enfermedad



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



CLÍNICA

CLÍNICA



Síndrome constitucional
Dolor abdominal
Ictericia
Dolor de espalda
Diarrea
DM
Obstrucción intestinal

Síntomas vagos e inespecíficos

- Ictericia obstructiva
- Dor abdominal superior (em faixa) – irradiação dorsal
- Perda de peso, perda de apetite
- Pancreatite aguda
- Trombose venosa profunda
- Aumento de volume abdominal



Doença silenciosa

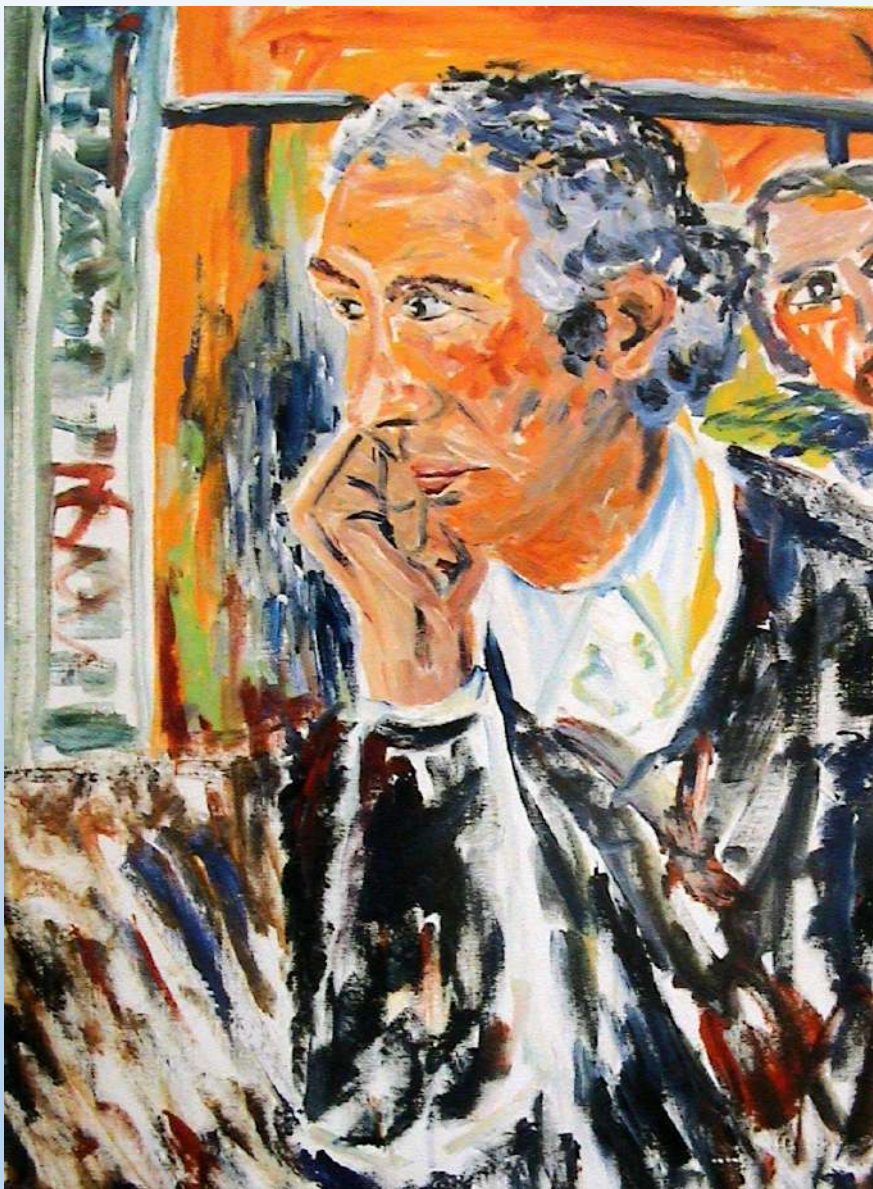


REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



DIAGNÓSTICO

Secuencial y Dirigido



Sospecha
diagnóstica

Ecografía abdominal

TC abdominal

Resonancia magnética

Ecoendoscopia

✗ ERCP

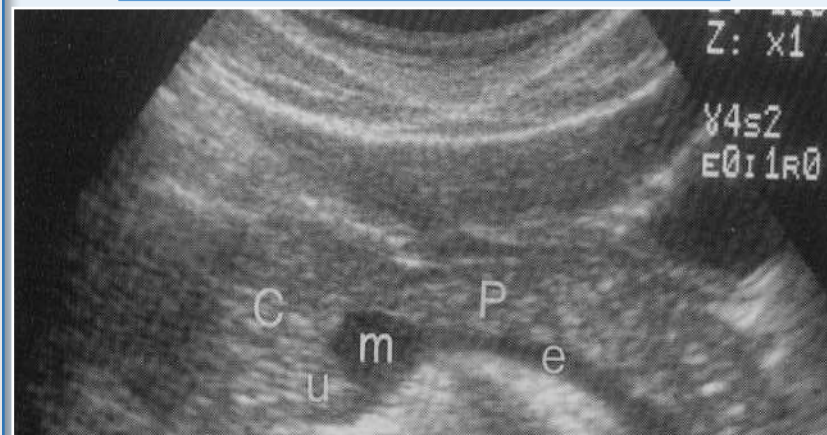
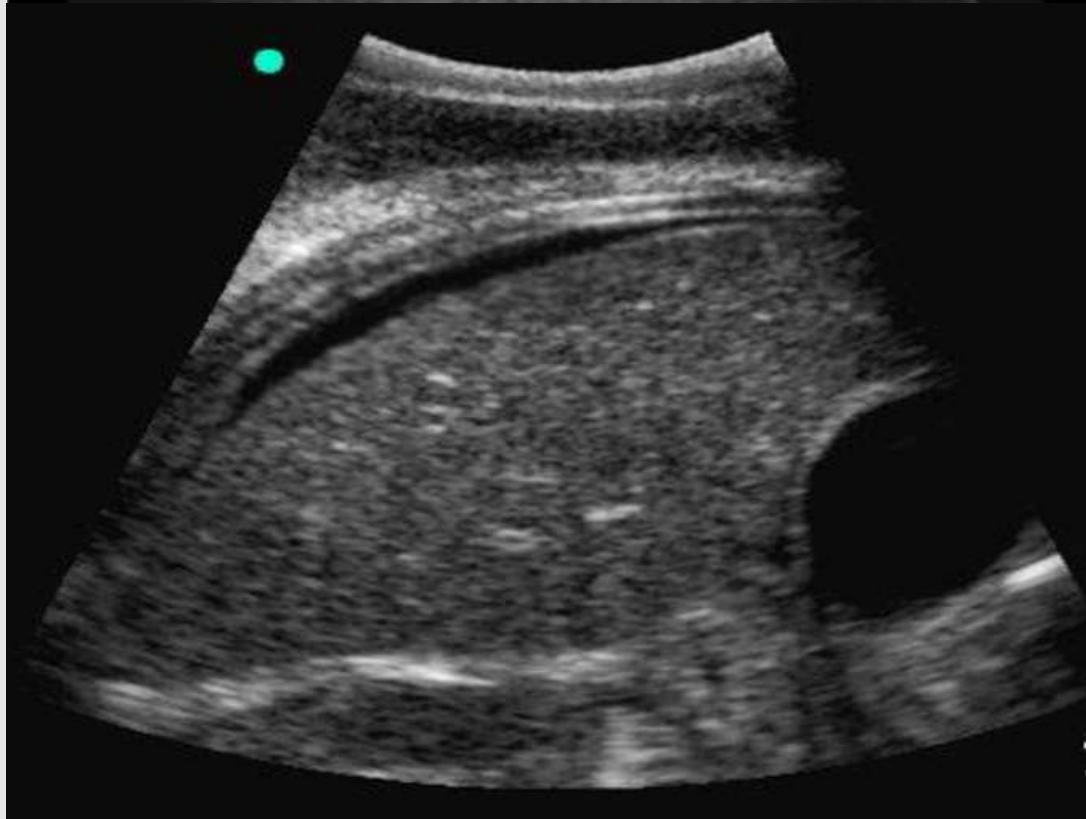
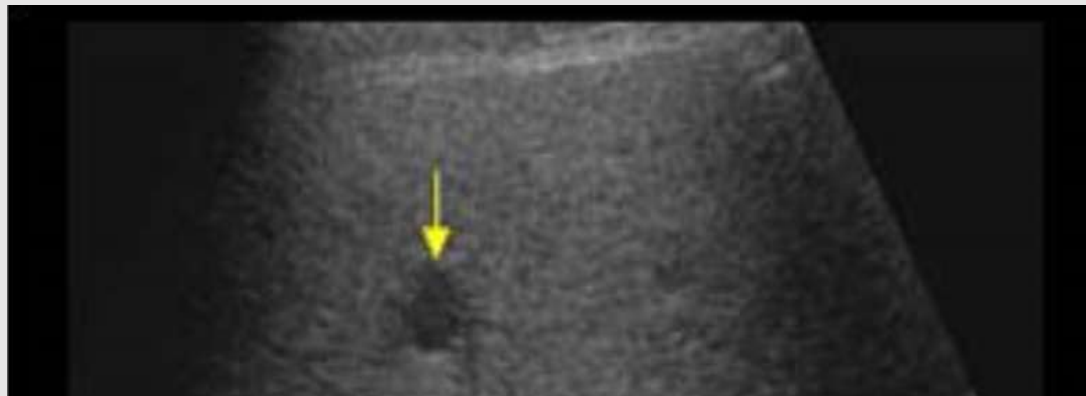
✗ PET-TC



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



ECOGRAFÍA

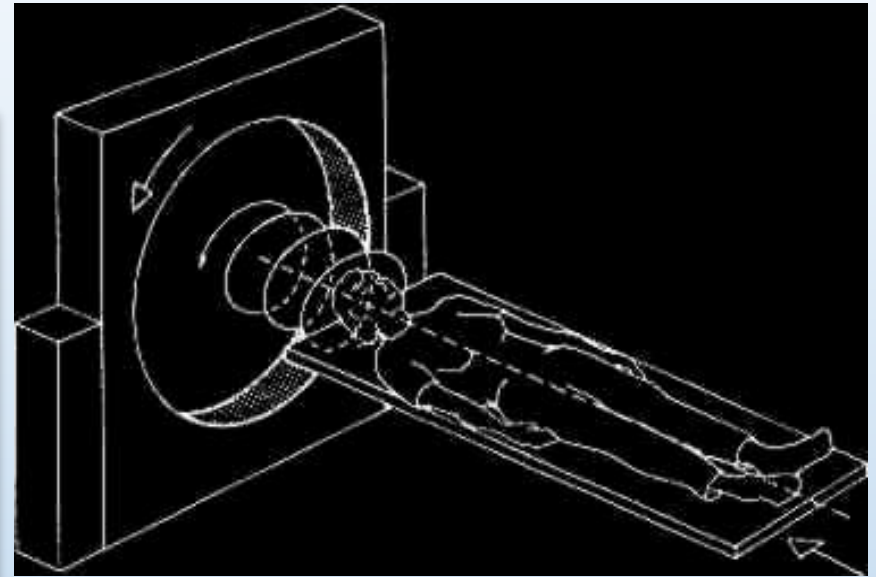


REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



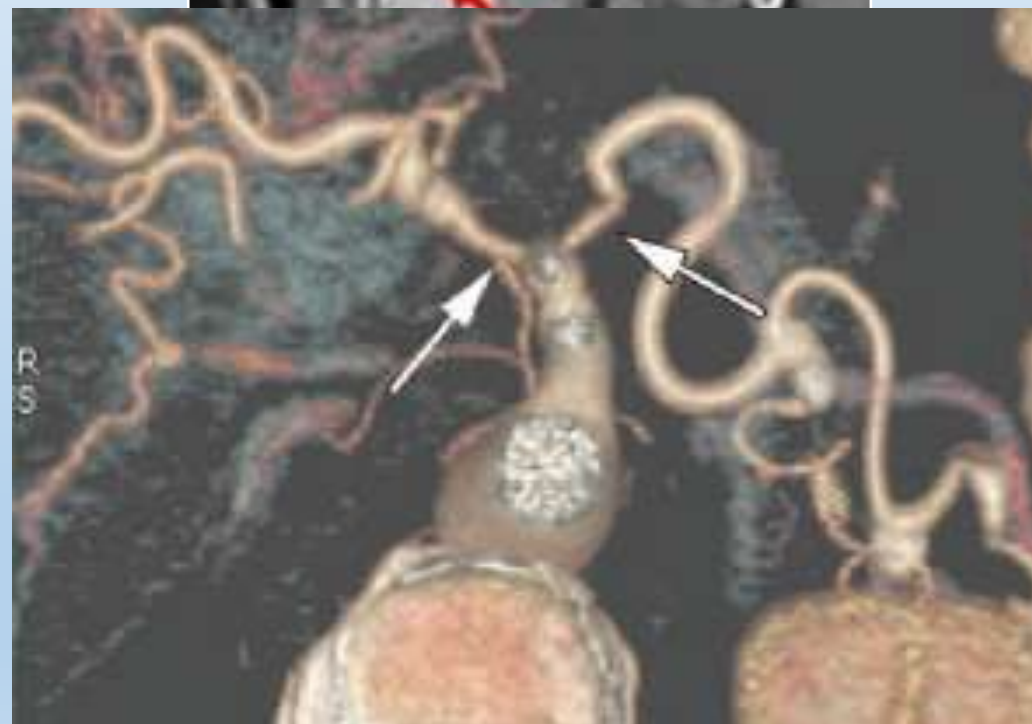
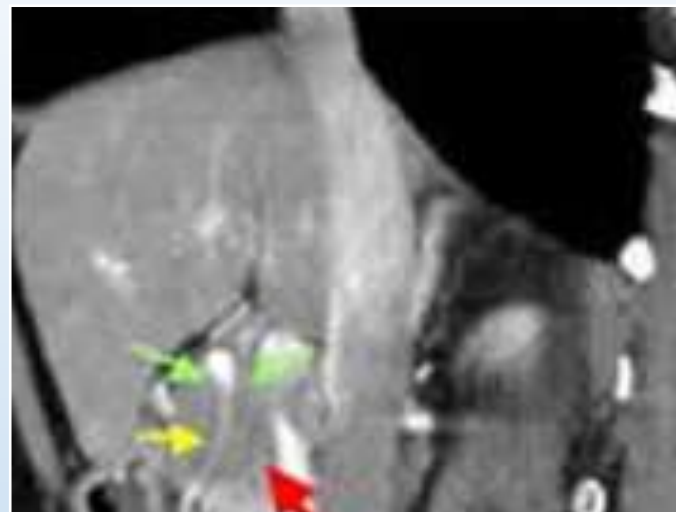
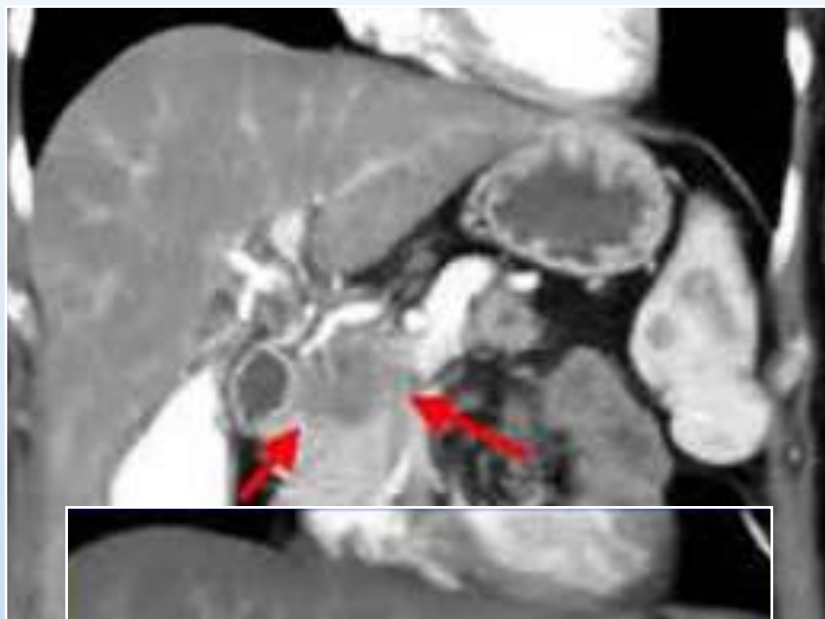
TC-MD

1. **Gold estándar.**
2. Permite fina colimación y adquisición **multifase** (arterial, portal...).
3. Capacidad multiplanar (**3D**).
4. Técnicas postprocesado muy útiles para **evaluación vascular**.
5. Permiten imágenes pancreáticas de **0,75 mm**.
6. **VP** para el diagnóstico de **irresecabilidad ($\pm 100\%$)**.

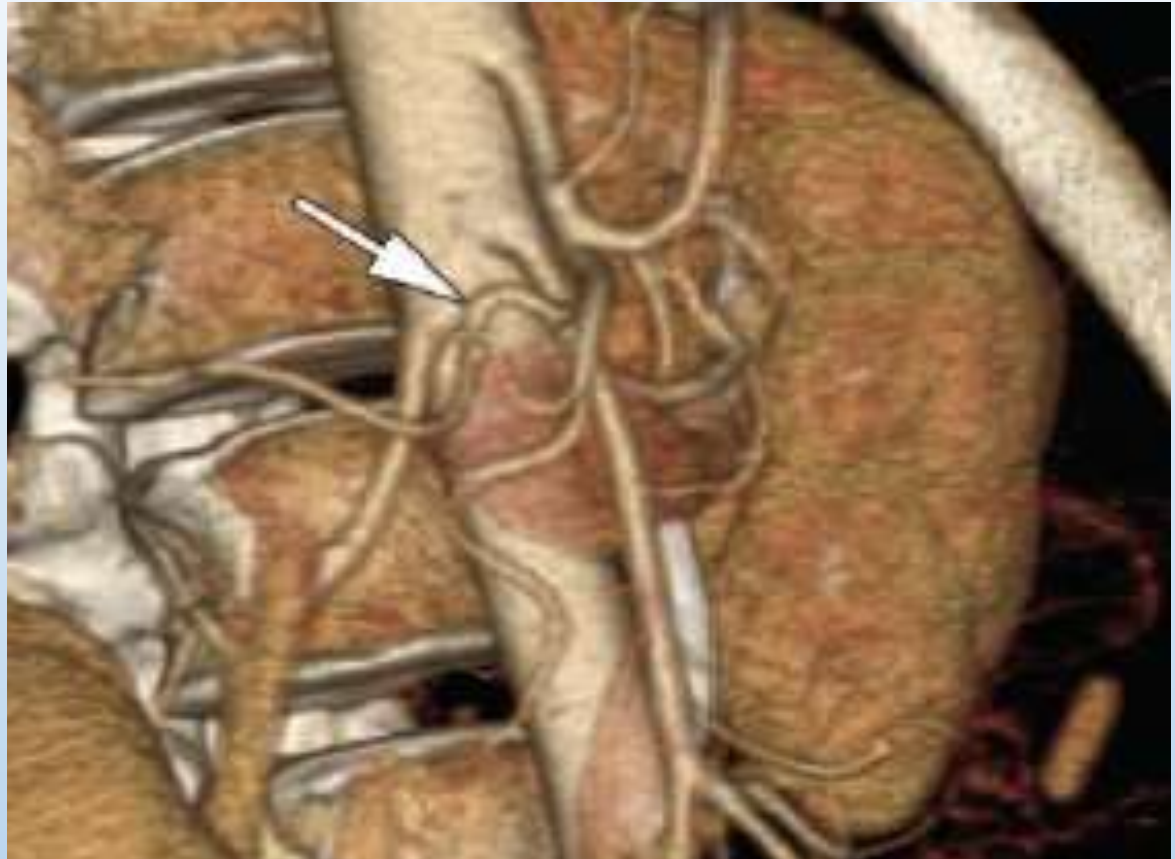
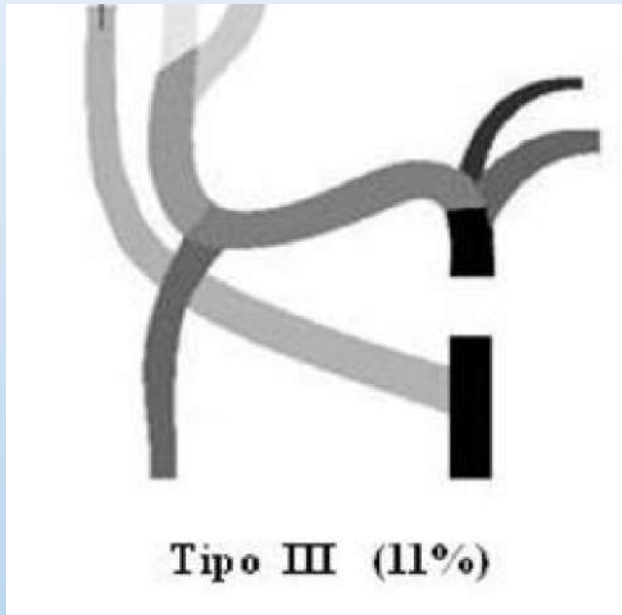


REAL ACADEMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA





RECONSTRUCCIONES VOLUMÉTRICAS



Variantes anatómicas de interés quirúrgico: Arteria hepática derecha rama de la arteria mesentérica superior que puede lesionarse inadvertidamente durante la cirugía.



REAL ACADEMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



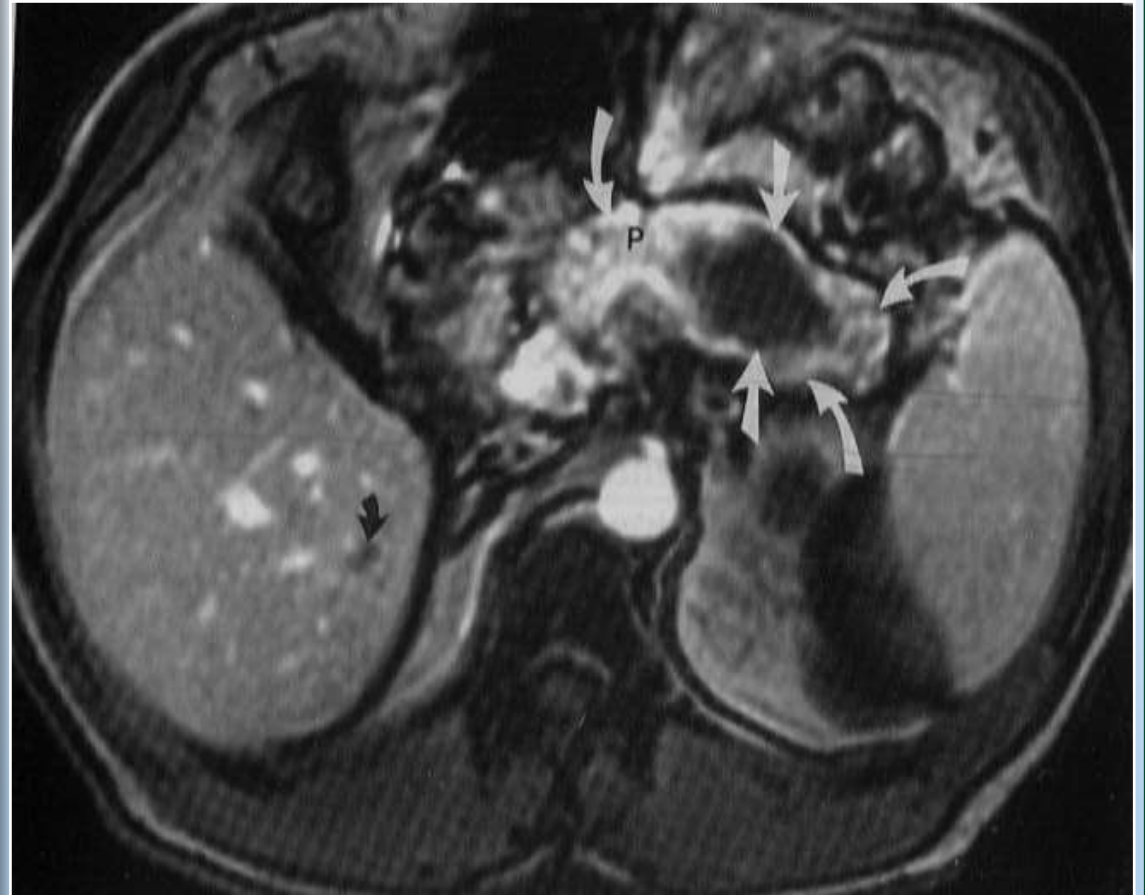
VENTAJAS

1. Mejor resolución de contraste (mangafodipir)
2. No irradia (seguimiento).
3. No contraste iodado (IR y alérgicos)
4. Estudios en fase y fase opuesta

INCONVENIENTES

1. Menos resolución espacial.
2. Limitada capacidad de apnea.
3. Disponibilidad y precio

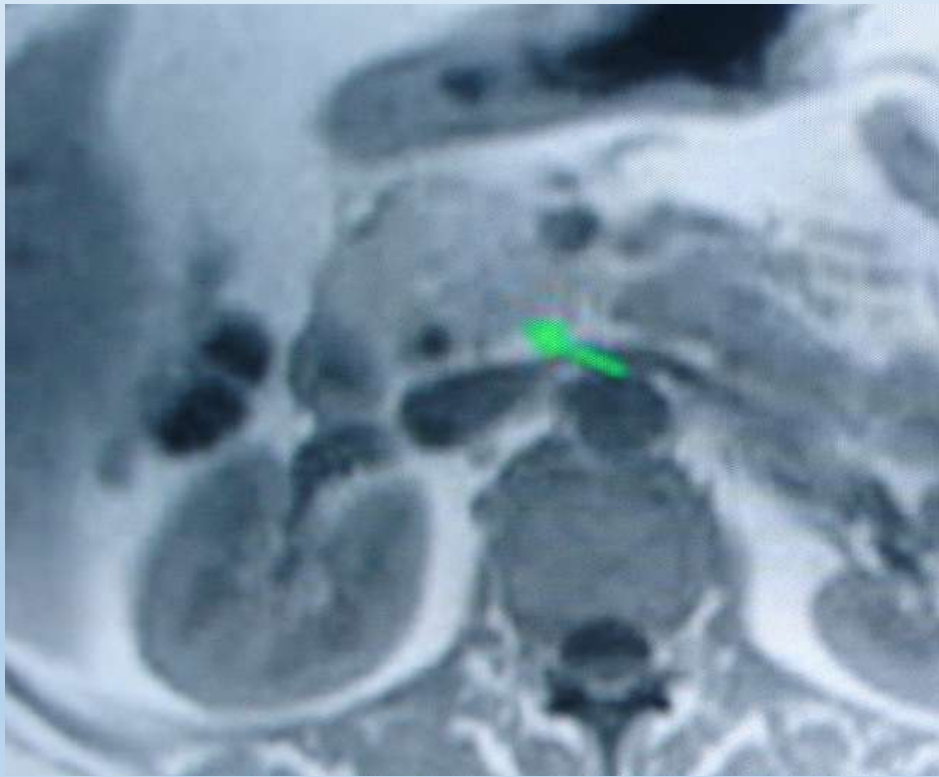
RNM



RNM: ESTUDIOS EN FASE Y EN FASE OPUESTA

Permite en **T1** el DD entre **tumor** y **grasa**.

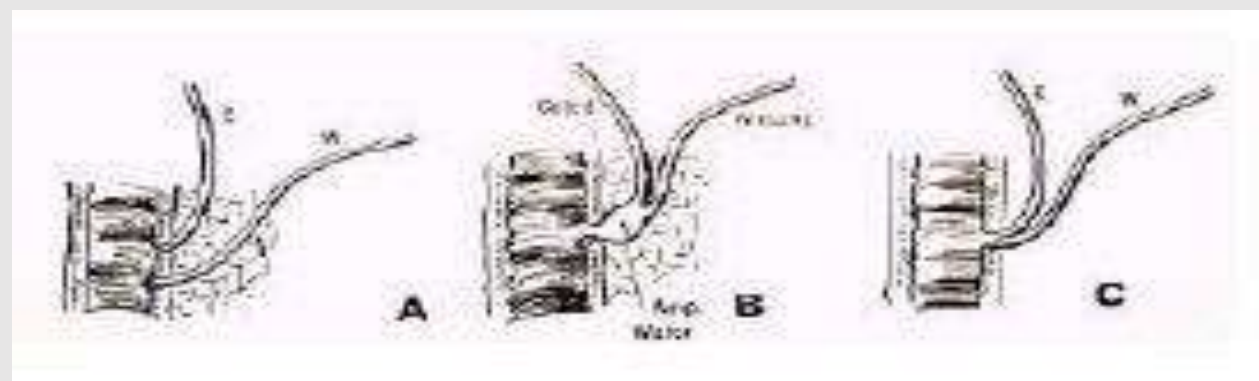
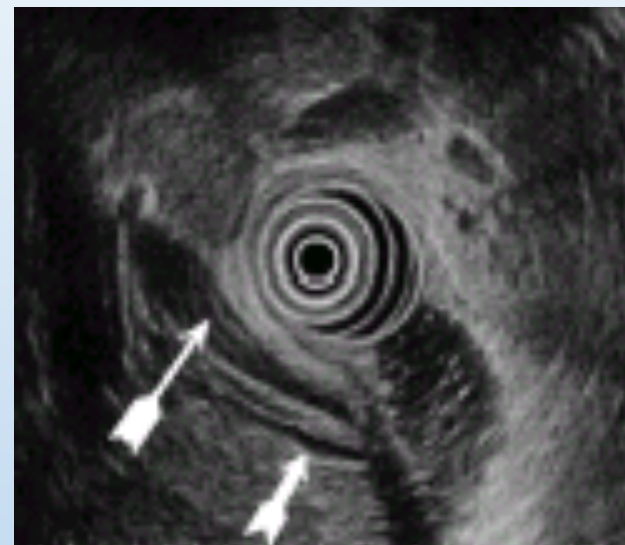
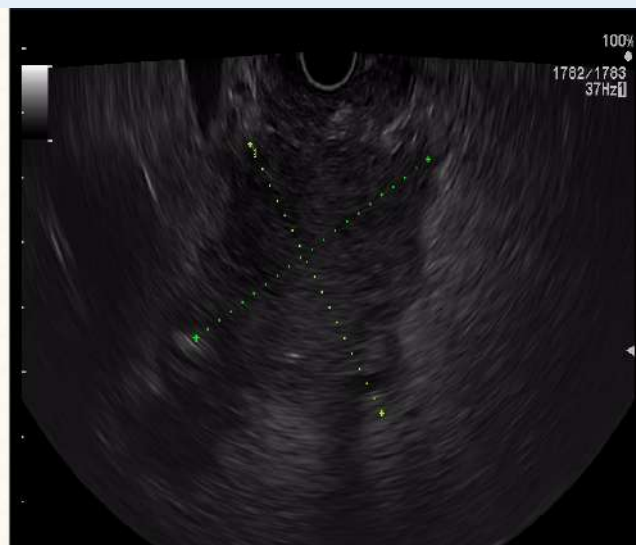
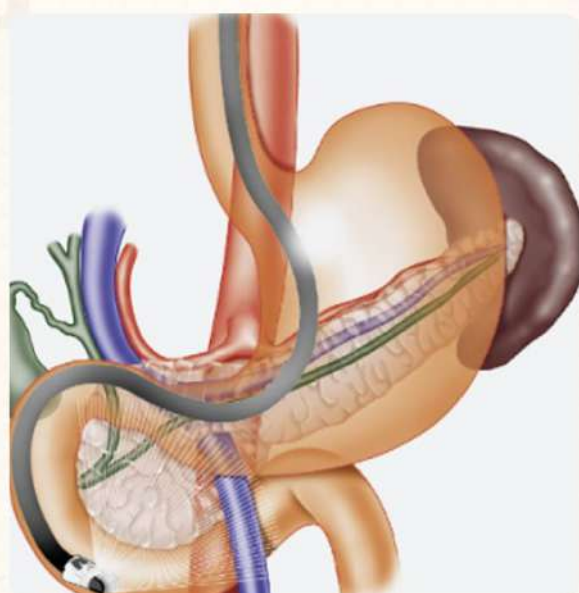
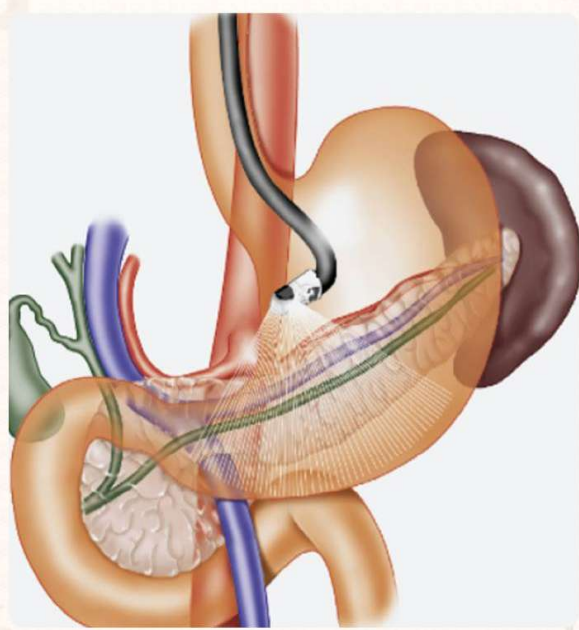
Grasa: Se aprecia **atenuación** de la **señal** en fase opuesta.



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



ECOENDOSCOPIA



- Variantes anatómicas confluencia C-W

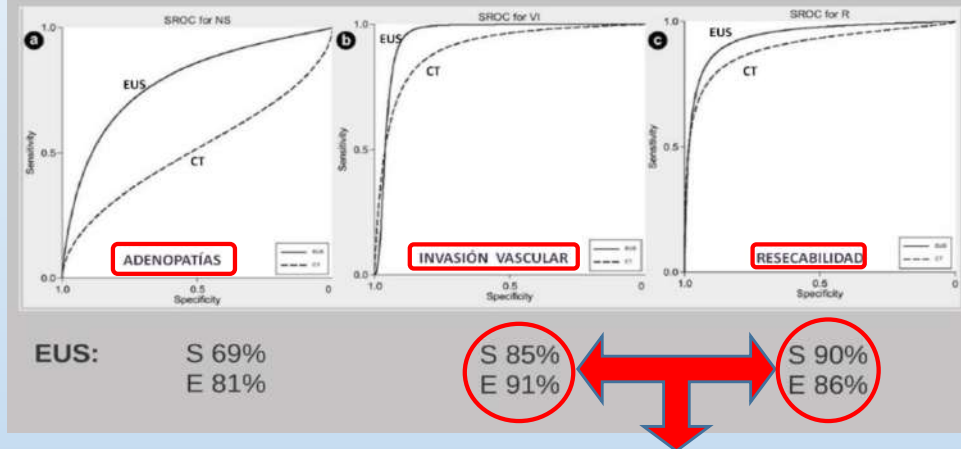


REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA

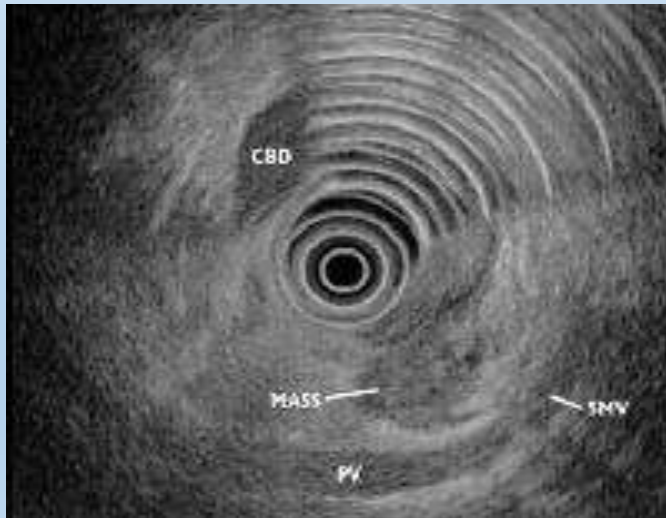


ECOENDOSCOPIA

Nawaz H. et al, Performance Characteristics of Endoscopic Ultrasound in the Staging of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. JOP 2015



- Sugiere infiltración la pérdida del hilio graso central de la adenopatía y su **morfología redondeada** (y no elíptica)



- Detecta mejor la invasión portal que el TC.
- Mejor información **resecabilidad vascular**.
 - Indicando invasión vascular:
 - Oclusión vascular
 - Vaso rodeado
 - Irregularidad interfase tm-vaso
 - Pérdida del anillo ecogénico de la pared venosa en al menos 5 mm.



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



ECOENDOSCOPIA

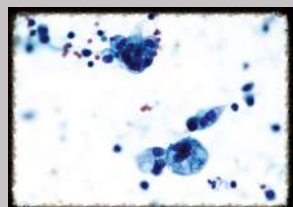
- Permite **dco. Histológico** (punción dirigida):

1

- S y E: 92 y 96 %
- < Riesgo siembra tumoral
- VPN: 55-65 %

INDICACIONES ECO-PAAF

2



Previo a
Quimioterapia

Enf. metastásica
Enf. locoregional
No candidatos Qx

Lesiones no
caracterizables
por TAC/RM

Sospecha de
metástasis
hepáticas en LHI

Demostración de
carcinomatosis

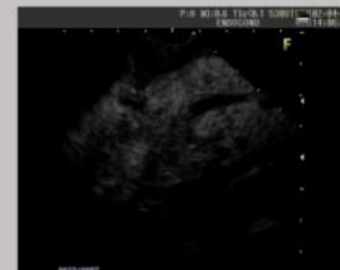
Factores limitantes

3

Pancreatitis crónica



Pancreatitis aguda
reciente (<4sem)



Stent biliar o
pancreático



Estudios recientes con medios de contraste ecográfico demuestran que los **nódulos de PC**, presentan una **vascularización aumentada** comparada con el carcinoma de páncreas.

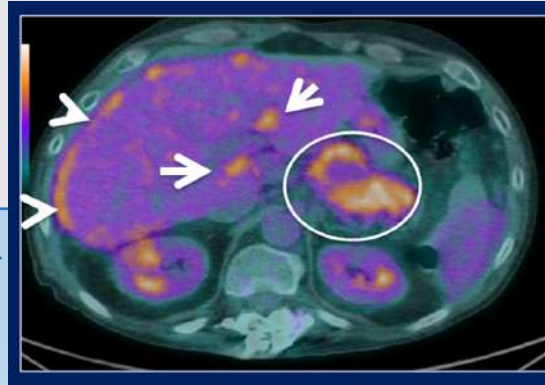


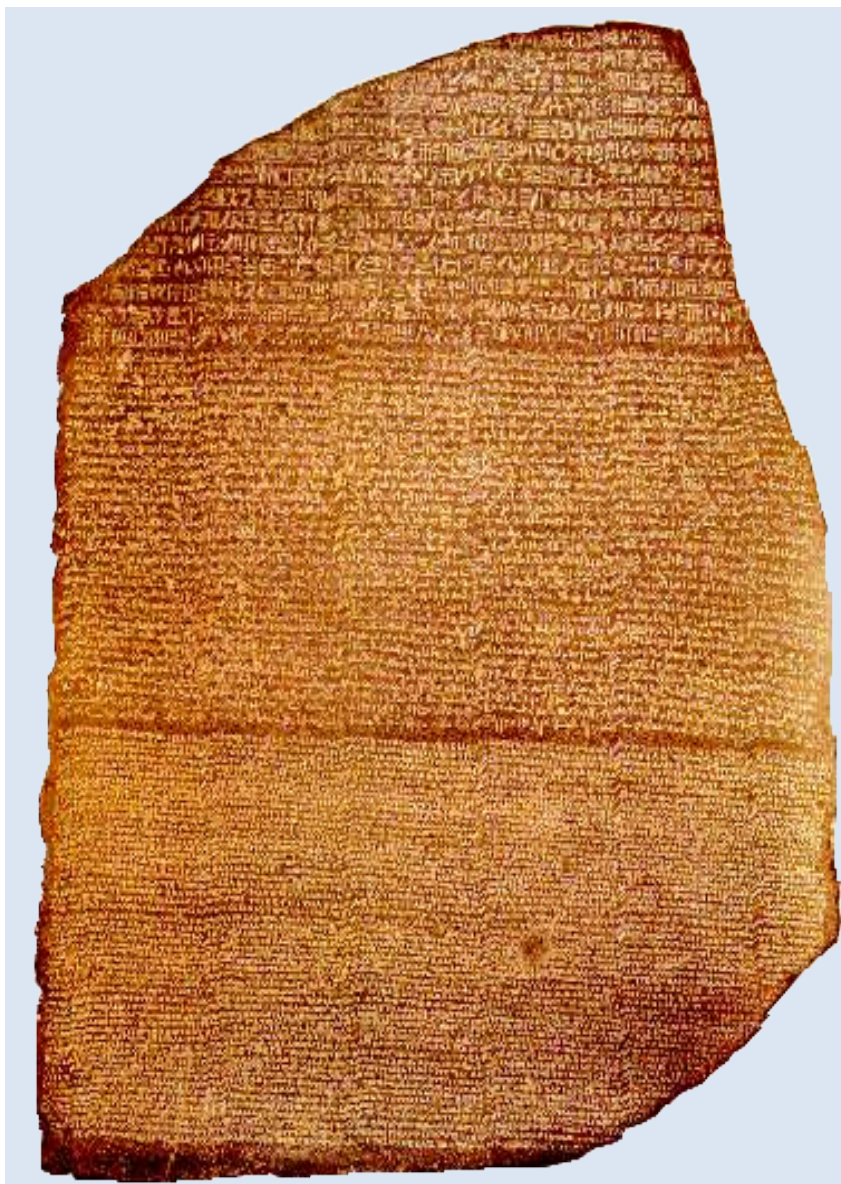
REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



PET

- **Complementario** a TC y RNM
- Capacidad para distinguir lesiones benignas y malignas (S: 94% y E: 82%): nivel de **SUV**
 - < 2,20: benignas
 - > 2,20: malignas
- El inconveniente del PET es la **falta de exactitud topográfica** en comparación con TC y RM. Pero su utilidad aumenta si se combina con el TC
- Detecta **metástasis a distancia** insospechadas
- Útil en la **monitorización** de la respuesta al tto. y seguimiento.





***Poniendo la
estaficación
clínica
sobre la
mesa de
trabajo***



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



American Joint Committee on Cancer Pancreas Cancer Staging* 7th EDITION

Definitions

Primary Tumor (T)

- TX Primary tumor cannot be assessed
- T0 No evidence of primary tumor
- Tis Carcinoma in situ**
- T1 Tumor limited to the pancreas, 2 cm or less in greatest dimension
- T2 Tumor limited to the pancreas, more than 2 cm in greatest dimension
- T3 Tumor extends beyond the pancreas but without involvement of the celiac axis or the superior mesenteric artery
- T4 Tumor involves the celiac axis or the superior mesenteric artery (unresectable primary tumor)

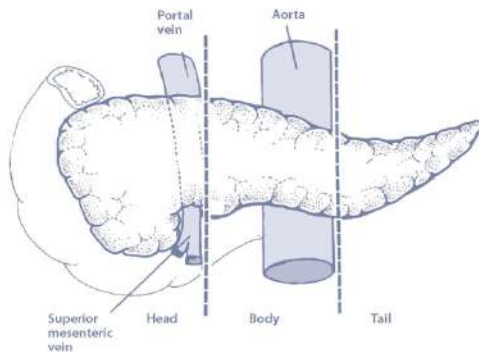
Regional Lymph Nodes (N)

- NX Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0 No regional lymph node metastasis
- N1 Regional lymph node metastasis

Distant Metastasis (M)

- M0 No distant metastasis
- M1 Distant metastasis

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T2	N0	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
Stage IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stage III	T4	Any N	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1



Tumors of the head of the pancreas are those arising to the right of the superior mesenteric-portal vein confluence.



Financial support for AJCC 7th Edition Staging Posters provided by the American Cancer Society



Copyright 2009 American Joint Committee on Cancer • Printed with permission from AJCC

ESTADIFICACIÓN

stage	TNM classification	clinical classification (in terms of treatment)	median survival (months)
0	Tis, N0, M0	resectable	
IA	T1, N0, M0	resectable	24.1
IB	T2, N0, M0	resectable	20.6
IIA	T3, N0, M0	resectable	15.4
IIB	T1/2/3, N1, M0	locally advanced potentially resectable	12.7
III	T4, N0/1, M0	locally advanced unresectable	10.6
IV	T1/2/3/4, N0/1, M1	metastatic	4.5

- La correcta **estadificación** permite seleccionar el grupo al que se le puede ofrecer un **tratamiento** potencialmente curativo, que hoy en día es la resección quirúrgica.
- Son **irresecables** los **T4** (afectación vascular arterial) y los **M1**



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



stage	TNM classification	clinical classification	median survival
-------	--------------------	-------------------------	-----------------

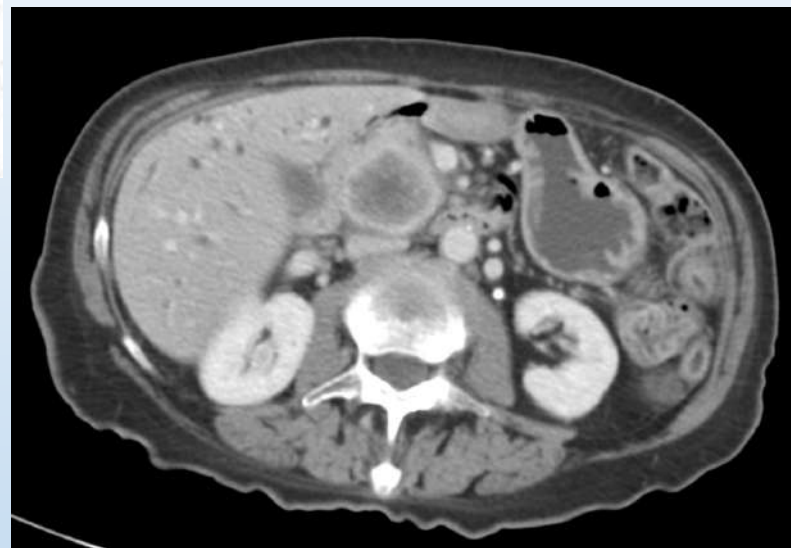
ESTADIOS RESECABLES:

- No diseminación a distancia
- Claro plano graso de clivaje con AMS y TC
- VP /VMS patente

Hay que tener en cuenta que **la detección de un ADC de pequeño tamaño no implica necesariamente que esté en un estadio precoz**. El **37%** de los **ADC < de 2 cm** tienen **mtx ganglionares** al diagnóstico.

(Registro Nacional de la Sociedad japonesa para el estudio del páncreas).

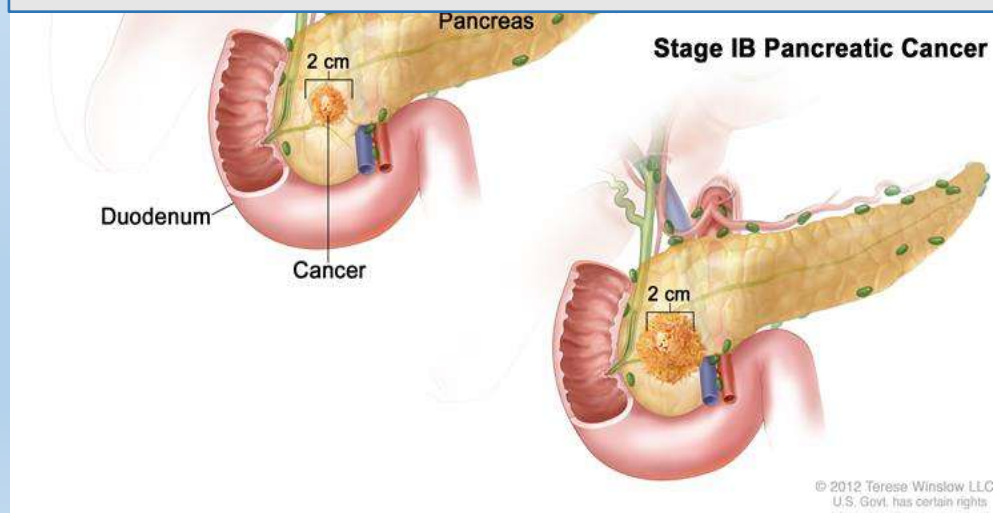
ESTADIOS RESECABLES



IB



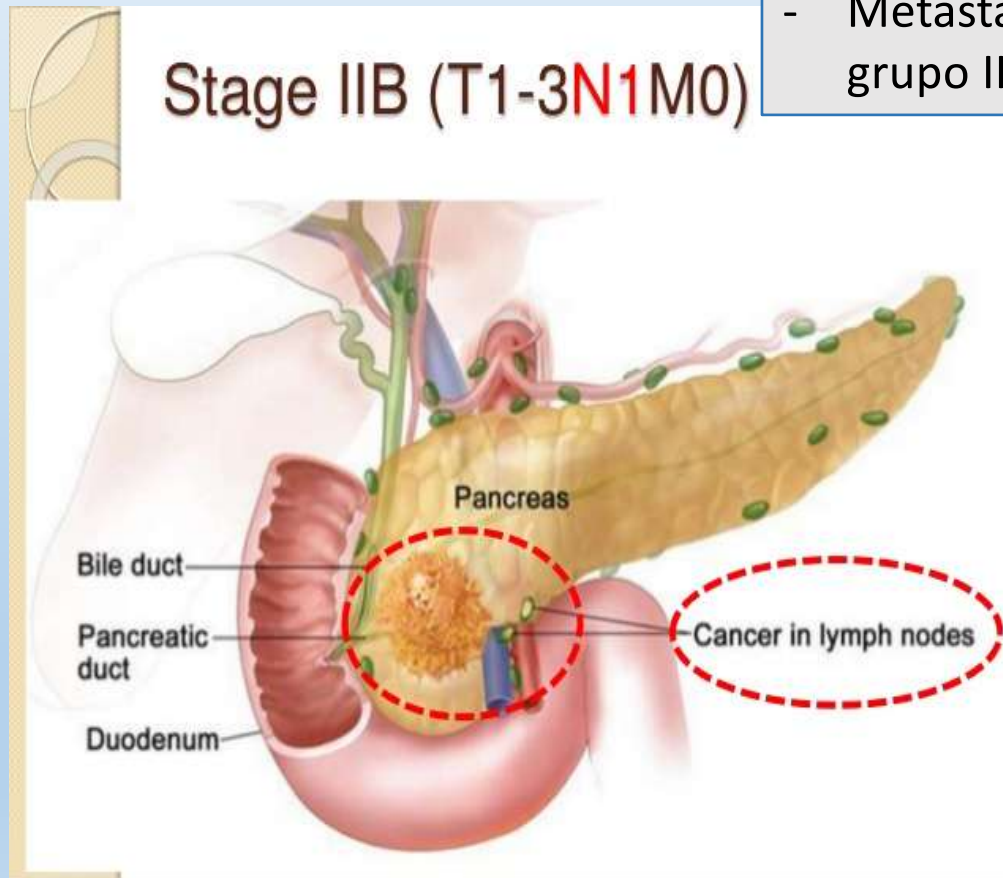
IIA



ESTADIOS LOCALMENTE AVANZADOS Y POTENCIALMENTE RESECABLES

- Múltiples **adenopatías retroperitoneales**.
- Metástasis ganglionares en ganglios mas allá del grupo III se deben clasificar como M1

Stage IIB (T1-3**N1**M0)

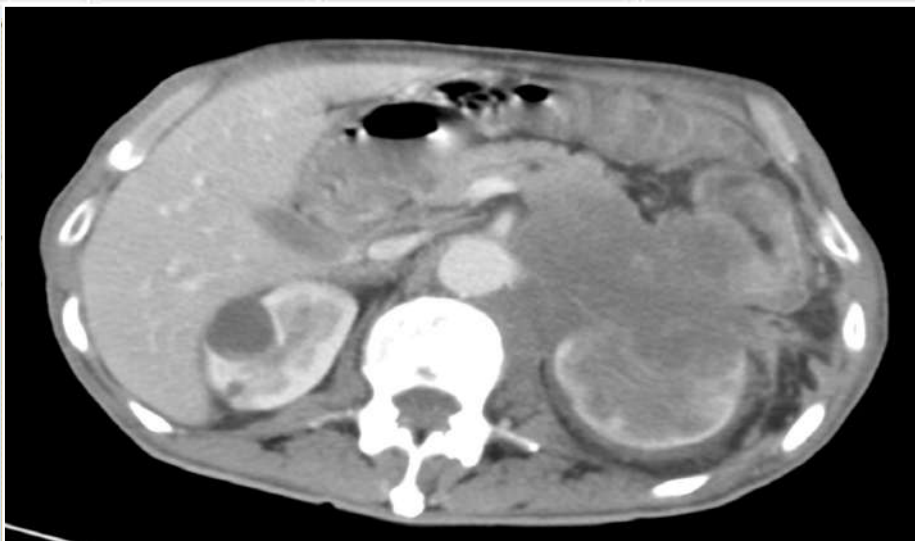


REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



III	T4, N0/1, M0	locally advanced unresectable	10.6
IV	T1/2/3/4, N0/1, M1	metastatic	4.5

ESTADIOS IRRESECCABLES



ESTADIOS IRRESECCABLES:

- Atrapamiento de vasos principales
- Metástasis a distancia (hipopascuales)
- Invasión mesocolon transverso
- Metástasis peritoneales



El TC puede infravalorar este tipo de metástasis. Necesidad de **laparoscopia diagnóstica** previa a cirugía en pacientes potenciales operables.



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA





*Tras el
estadiaje es
el momento
de tomar la
decisión
terapéutica*



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



Tenemos 3 escenarios:

1. Enfermedad localizada resecable: 20%

- Mediana de SG $\pm$ 22 meses

2. Enfermedad localmente avanzada: 40%

- *Resecable*: Mediana de SG $\pm$ 20 meses

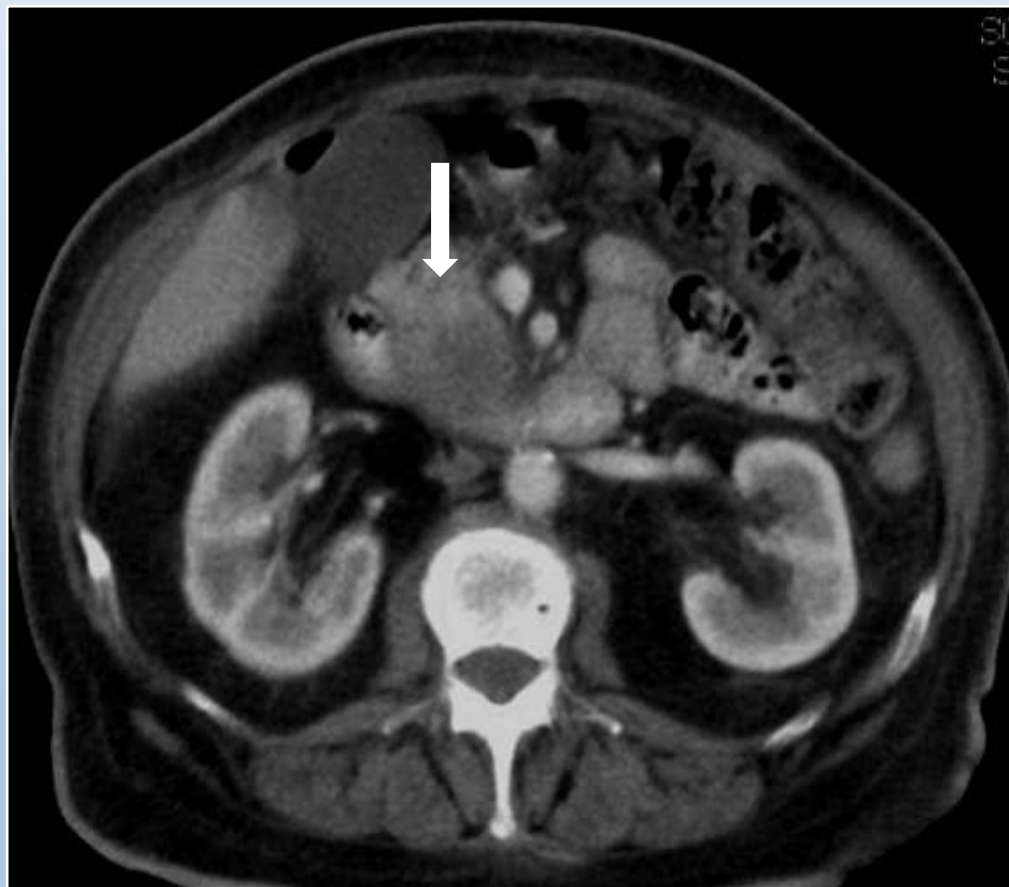
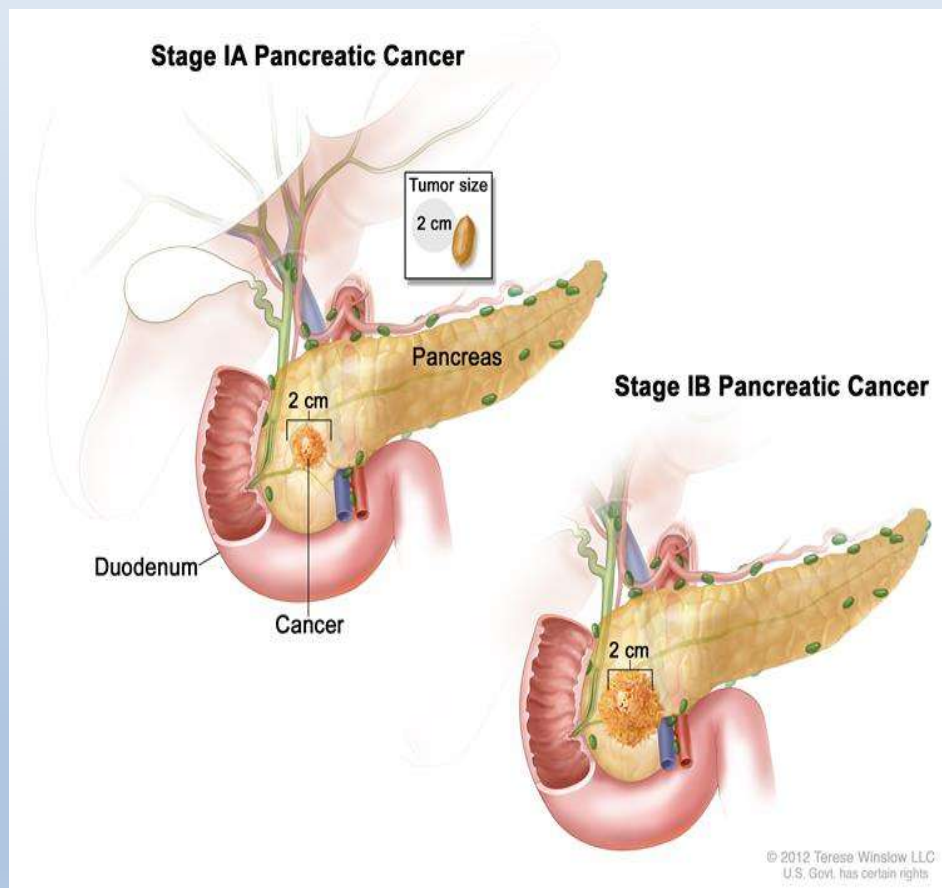
- *No resecable*: Mediana de SG $\pm$ 12 meses

3. Enfermedad metastásica: 40%

- Mediana de SG $\pm$ 3-6 meses



1. Enfermedad localizada resecable

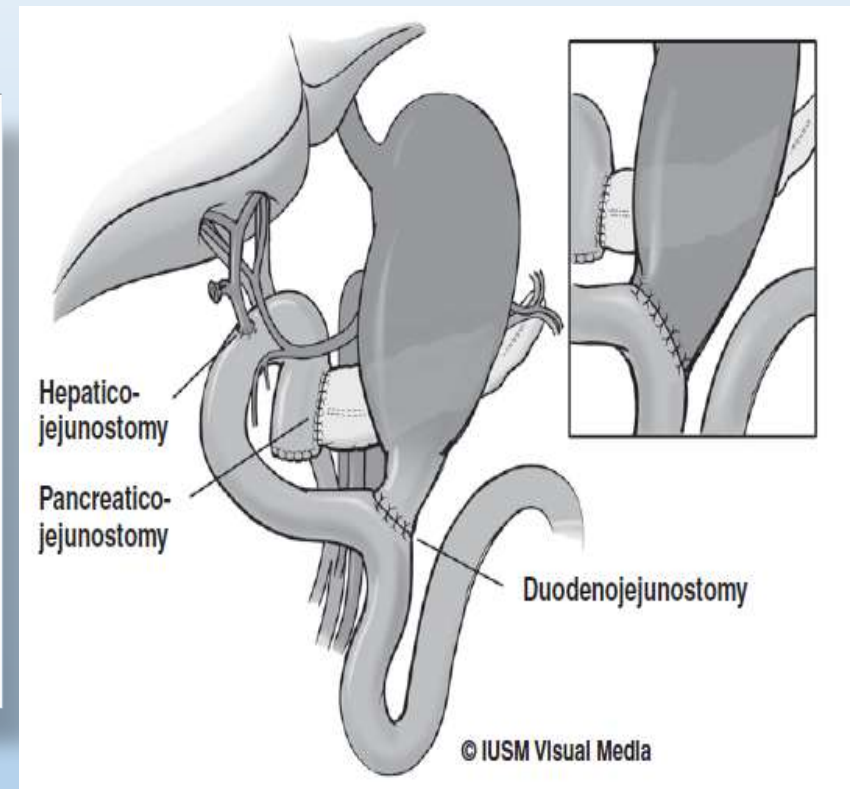


REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



ABORDAJE DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA RESECABLE

- **CIRUGÍA (DPC)**
+
 - **QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE**
 - QUIMIO-RADIOTERAPIA ADYUVANTE



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA

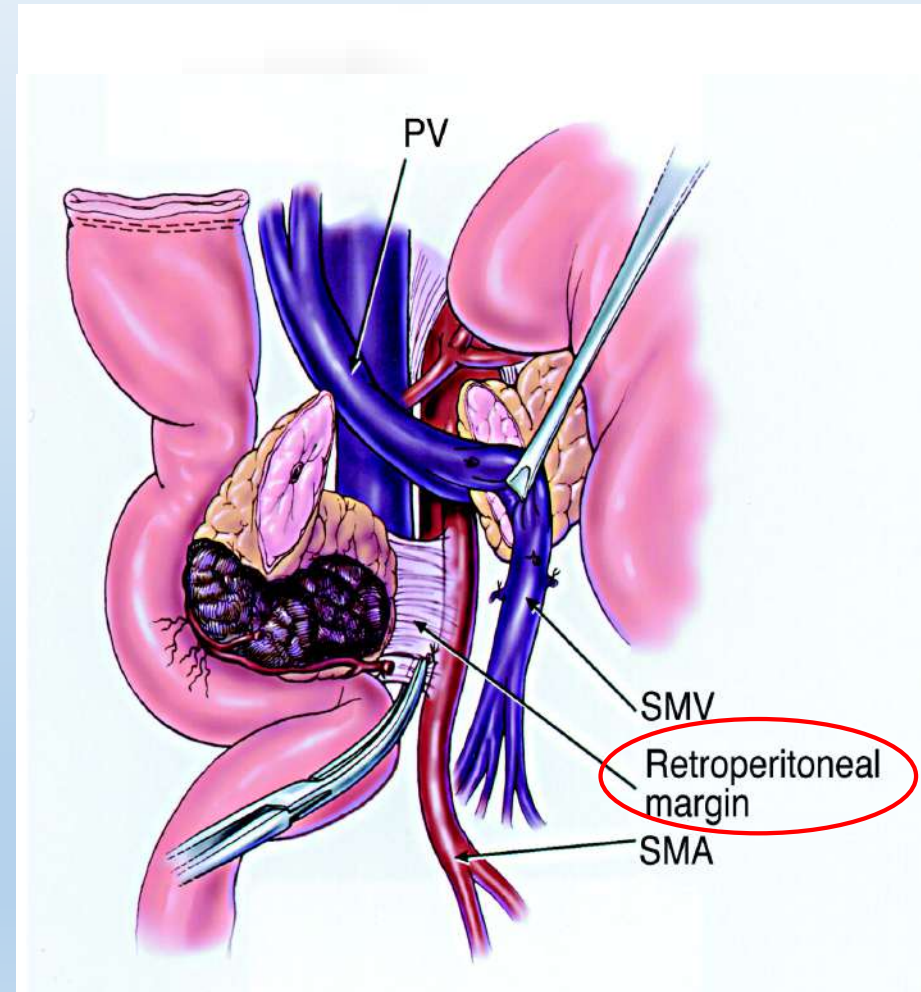




DPC

Allen Oldfather Whipple (September 2, 1881–April 6, 1963) was an **American surgeon** who is known for the pancreatic cancer operation which bears his name (the Whipple procedure).

He received his M.D. from the Columbia University College of Physicians and Surgeons in 1908, and was licensed to practice medicine in the state of New York on February 4, 1910. He became **professor of surgery at Columbia University** where he served from 1921 to 1946. In **1940**, he shortened the procedure into a one-stage process.



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA

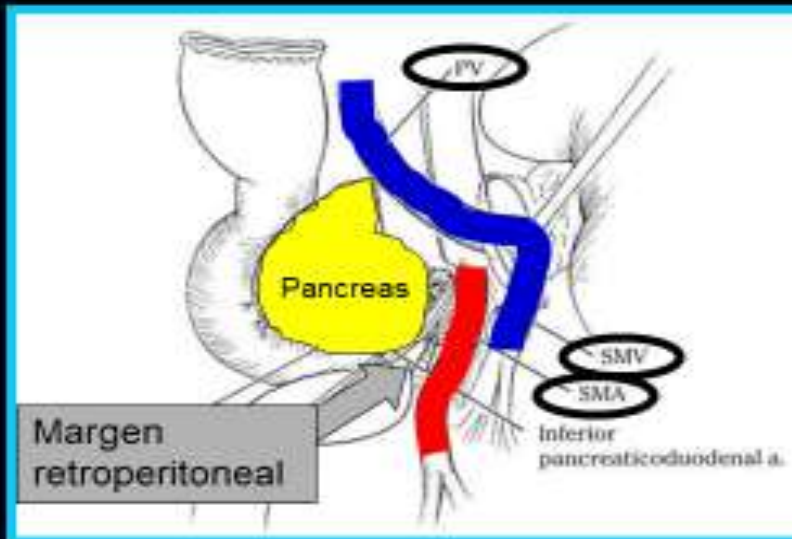


DUODENO-PANCREATECTOMÍA-CEFÁLICA

Resección terapéutica

Duodeno-pancreatectomía cefálica (Whipple)

Importancia del margen de resección



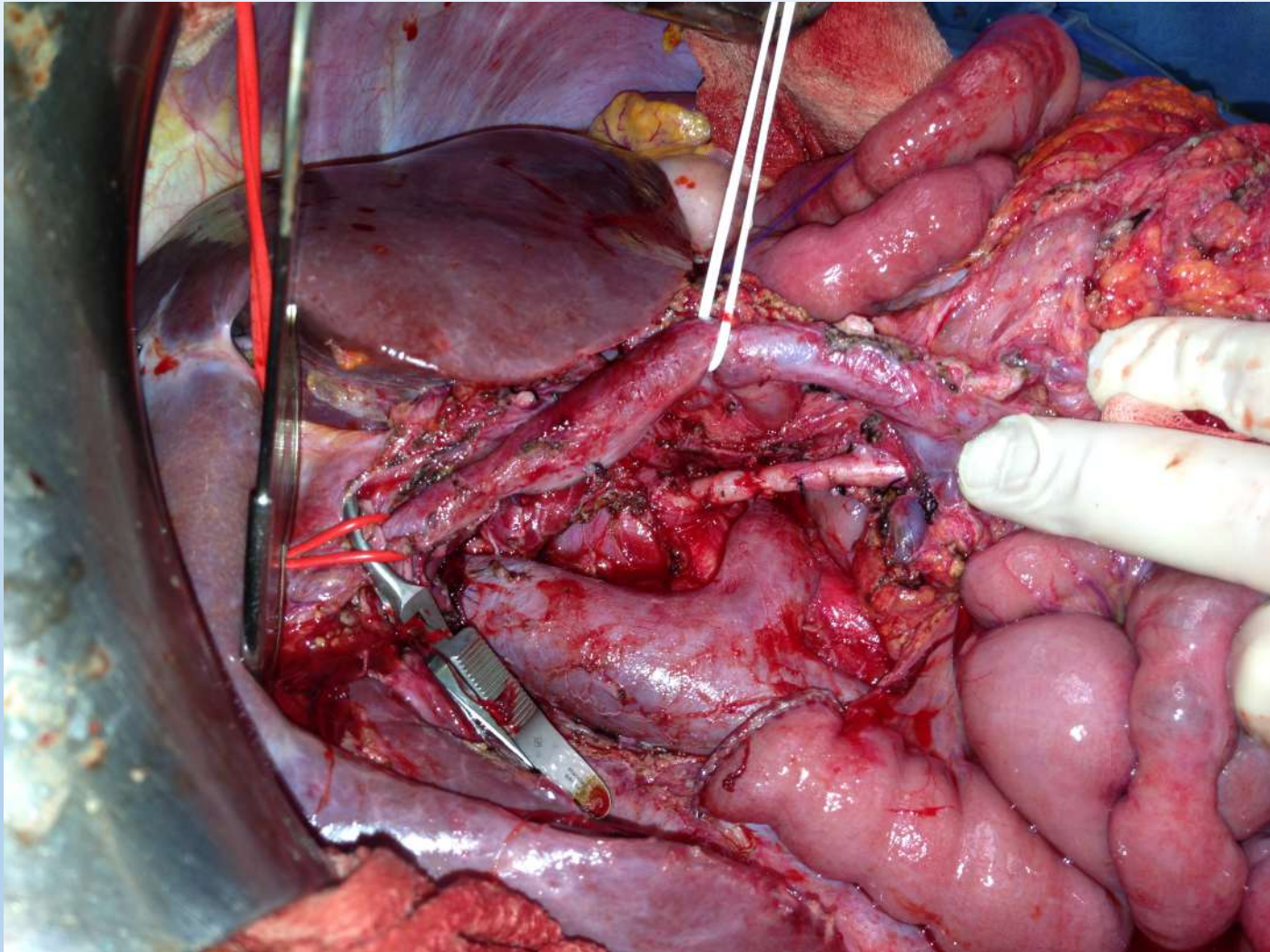
Los pacientes con margen retroperitoneal positivo tienen una supervivencia entre 8-12 meses, similar a los pacientes con enfermedad avanzada.



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



DUODENO-PANCREATECTOMÍA-CEFÁLICA



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



Pero... ¿Cómo realizar el estudio de los márgenes de resección:

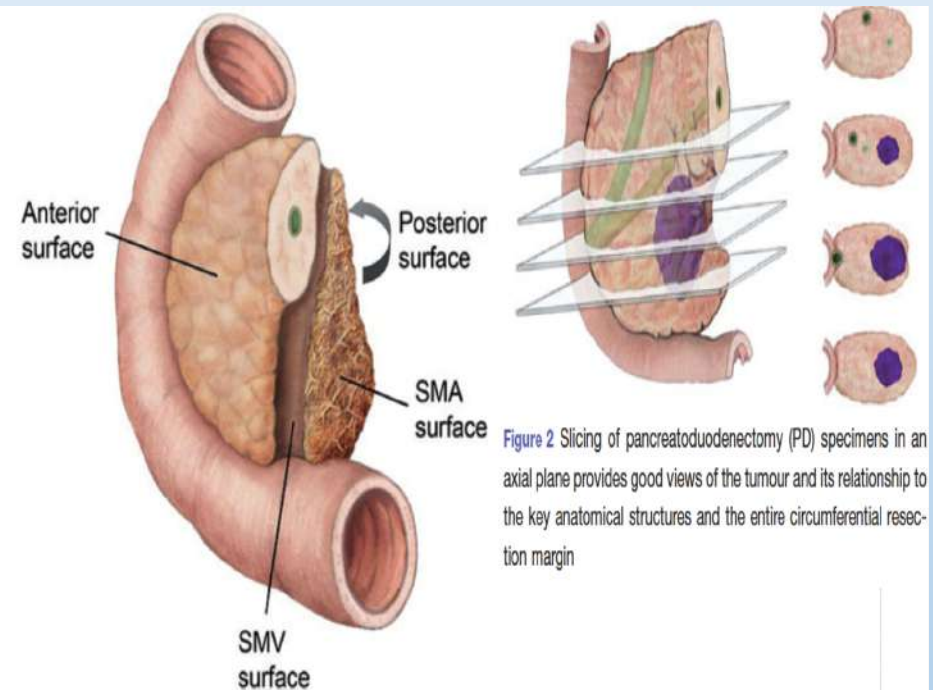


Figure 1 The circumferential resection margin in pancreatoduodenectomy (PD) specimens consists of the anterior surface, the medial surface facing the superior mesenteric vein (SMV), the surface flanking the superior mesenteric artery (SMA) and the posterior surface

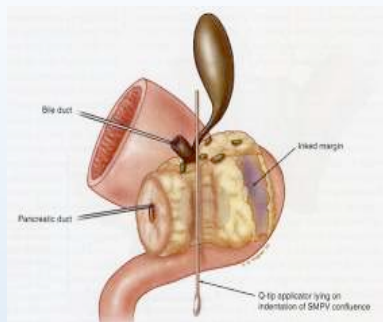
Figure 2 Slicing of pancreatoduodenectomy (PD) specimens in an axial plane provides good views of the tumour and its relationship to the key anatomical structures and the entire circumferential resection margin

Verbeke CS, et al HPB 2009



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA





PROTOCOLO DE TALLADO PARA EL ESTUDIO DE LOS MÁRGENES DE RESECCIÓN

Rev Esp Patol. 2018;61(4):207-214



Patología

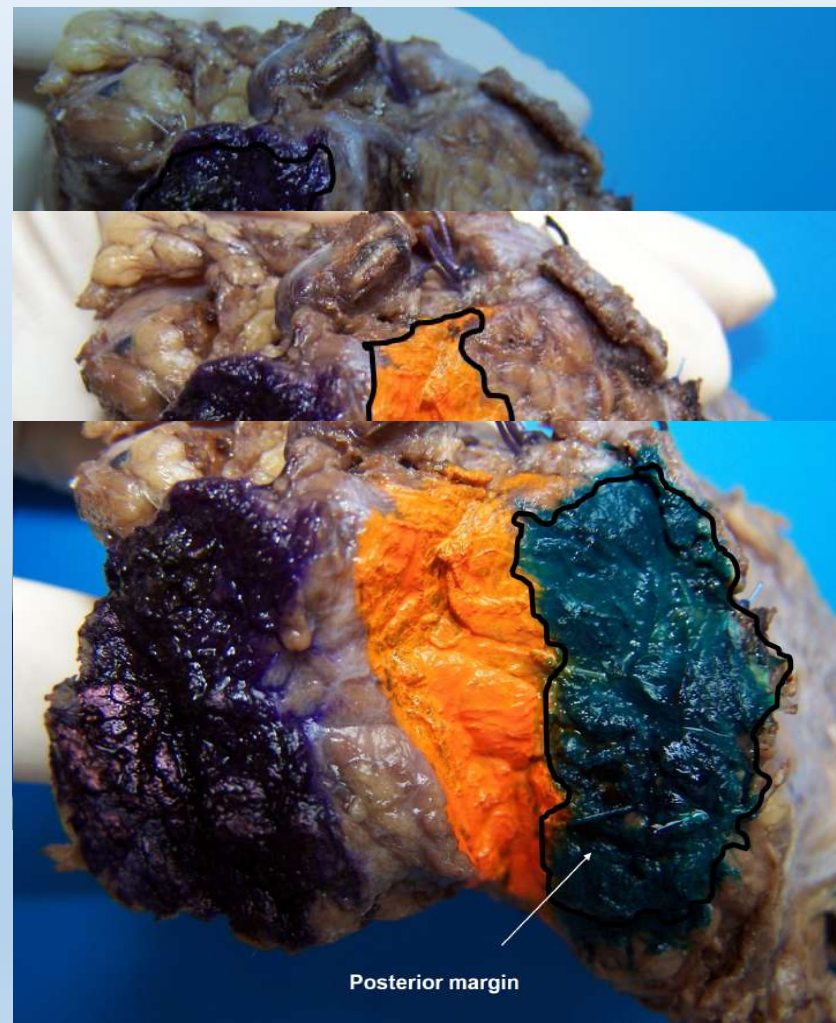
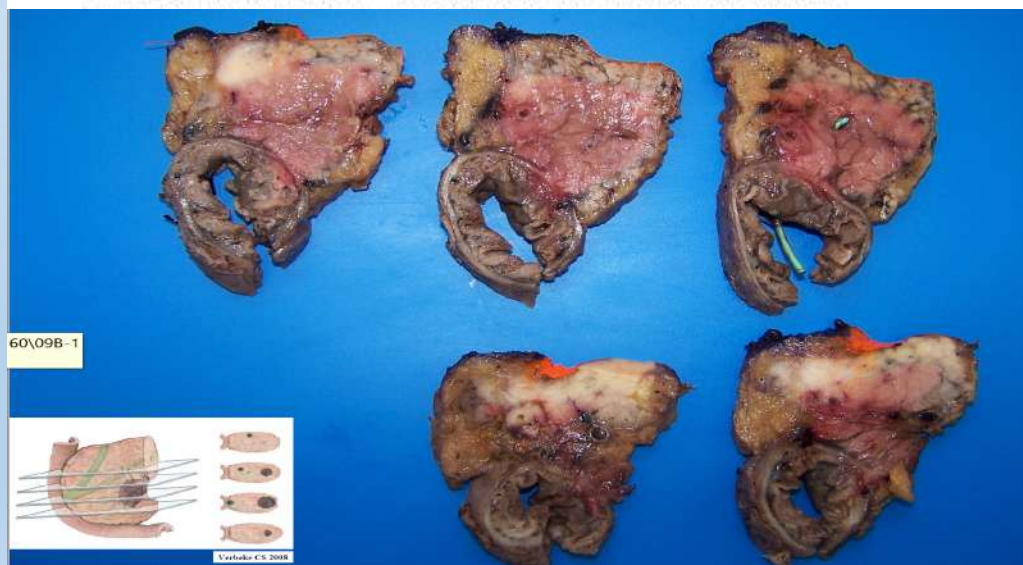
www.elsevier.es/patologia



Revisión

Protocolo de tallado, estudio e informe anatomopatológico de las piezas de duodenopancreatectomía cefálica por carcinoma de páncreas

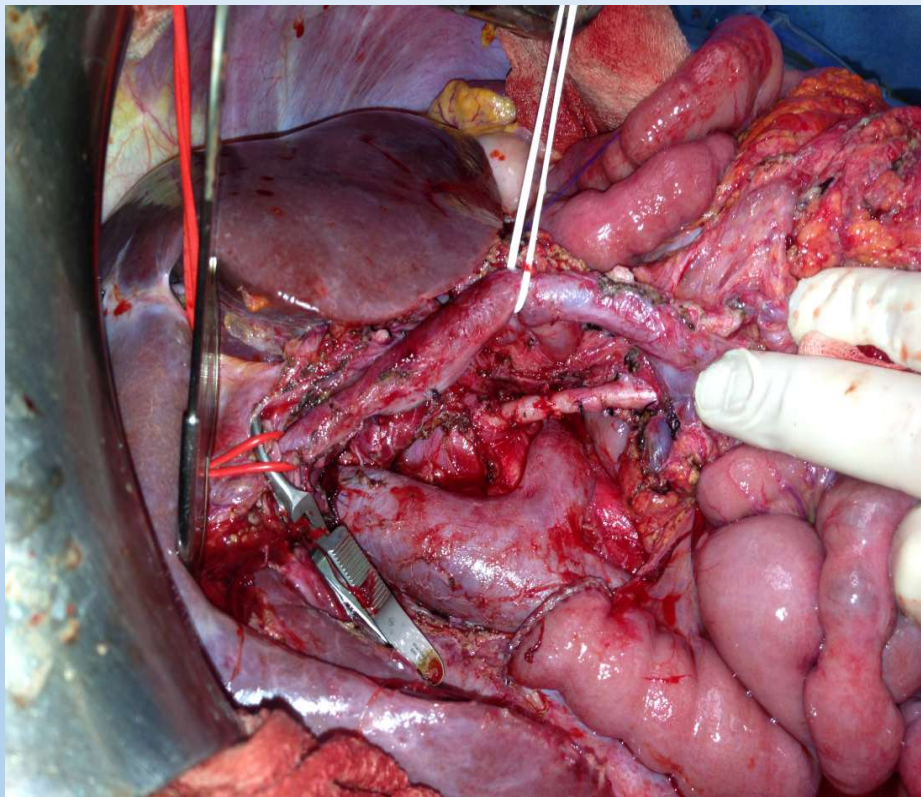
María del Carmen Gómez Mateo^{AA}, Luis Sabater Ortí^b y Antonio Ferrández Izquierdo^{AC}



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



*Por tanto, si la cirugía ha sido
óptima....*

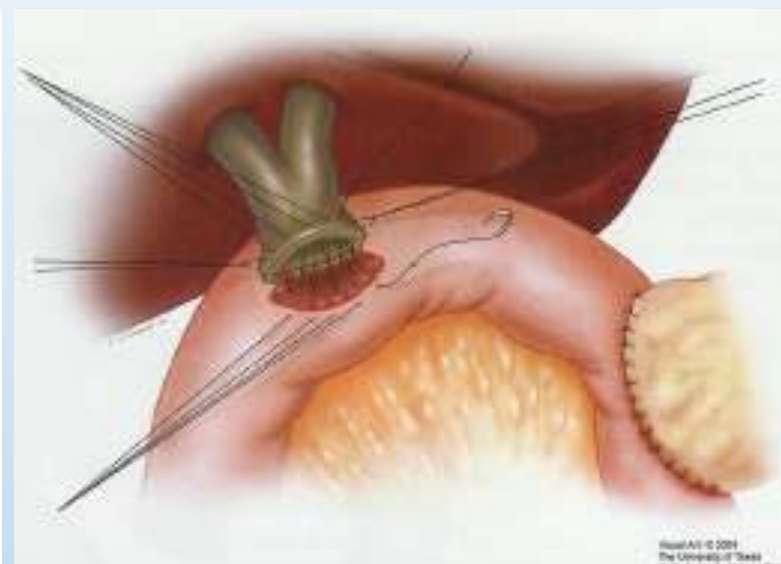


REAL ACADEMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA

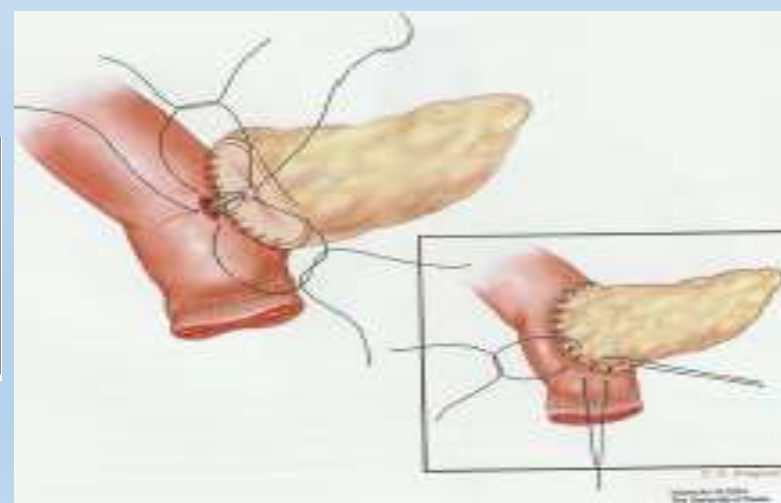


RESULTADOS DE LA DPC

	Standard (Media)	99.8% Intervalo Confianza	95 % Intervalo Confianza	Límite Crítico Inferior	Muestra (nº pacientes)
Resecabilidad	76%	59% – 92%	65% – 88%	<59%	2740
DPC Morbilidad	45%	35% – 55%	38% – 51%	>55%	6650
DPC Fístula	10%	4% – 16%	6% – 14%	>16%	7116
DPC Mortalidad	2%	0 – 5%	0 – 4%	>5%	7126



Adenopatías (media)	19	15 – 23	17 – 21	<15	3093
Margen R1	36%	26% – 46%	29% – 42%	>46%	5645



REAL ACADEMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA





***Pero, sólo con
la cirugía...
¿es suficiente
para
controlar la
enfermedad
reseccable?***



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



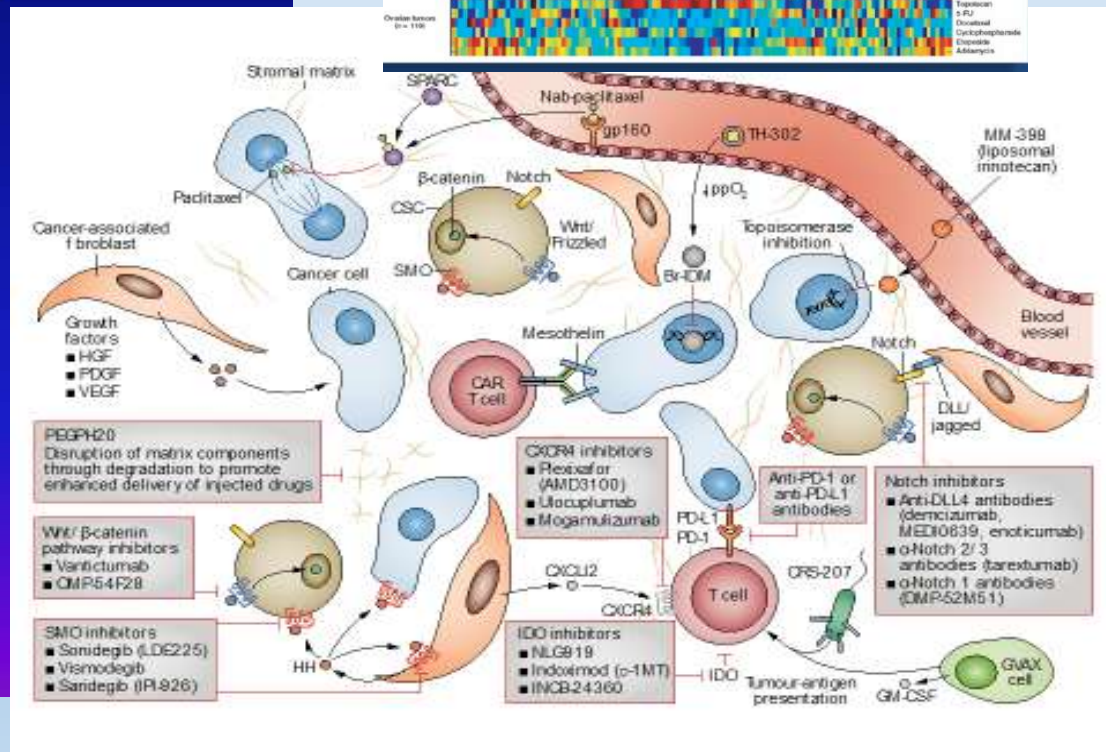
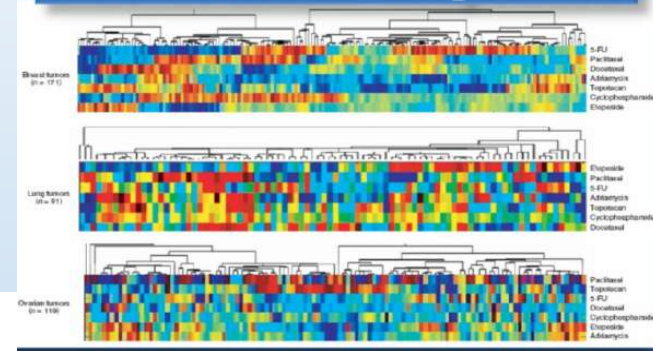


TRATAMIENTO ADYUVANTE

- Considerado tratamiento estándar tras resección R0/R1 del cáncer de páncreas
- Estudios fase III

- ESPAC-1
- GONKO-01
- JASPAC-01
- ESPAC-3
- ESPAC-4

Nuevas dianas terapéuticas



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



CONCLUSIONES

Quimioterapia Adyuvante

1. Beneficio en SLE y Supervivencia Global.
2. Monoterapia:
 - Equivalencia GMZ o fluoropirimidinas (5-FU)
3. Combinaciones:
 - GEM-CAP (Gemcitabina + Capecitabina)
 - Estudios prospectivos
 - GMZ-Abraxane
 - Folfirinox



Quimioradioterapia Adyuvante

1. Papel poco definido.
2. No beneficio en meta-análisis.
3. Beneficio marginal en resección R1 (en todos los estudios y estudios poblacionales).
4. Estudios prospectivos en marcha.



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA





***Pero, ¿Qué
hacer cuando
la enfermedad
está
localmente
avanzada?***



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



Not All Patients Benefit From Surgery....



"Let's just start cutting and see what happens."



**REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA**





***Por tanto, lo
primero es
diferenciar
localmente
avanzado
resecable de
no resecable***



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



	Potentially Resectable	Borderline Resectable	Locally Advanced
Portal Vein/ SMV	TVI <180°	TVI ≥180° and / or <u>reconstructable</u> occlusion	Unable to reconstruct
Hepatic Artery	No TVI	<u>Reconstructable</u> short-segment TVI of any degree	Unable to reconstruct
Superior Mesenteric Artery	No TVI	TVI <180°	TVI ≥180° TVI ≥180°
Celiac Trunk	No TVI	TVI <180°	

TVI, tumor-vessel interface

Katz M, Marsh R, Herman JM et al [Ann Surg Oncol](#). 2013 Feb



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINS
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



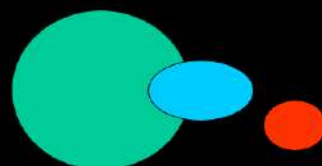
Patient Selection Remains a Priority



Borderline Resectable?

Tipo D: 40% requiere resección venosa.

47% irresecable

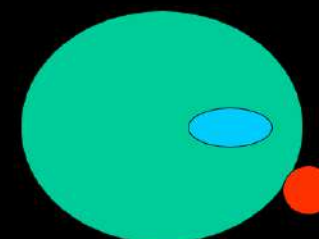


Loyer EM, et al: Abdom Imaging 21:202, 1996

- Tumor **abuts** the SMA
- Surgery possible (curative)

Locally Advanced (Unresectable)

Tipo E,F: 100% irresecable



Loyer EM, et al: Abdom Imaging 21:202, 1996

- Tumor **encases** the SMA
- Surgery not possible? (**palliative?**)

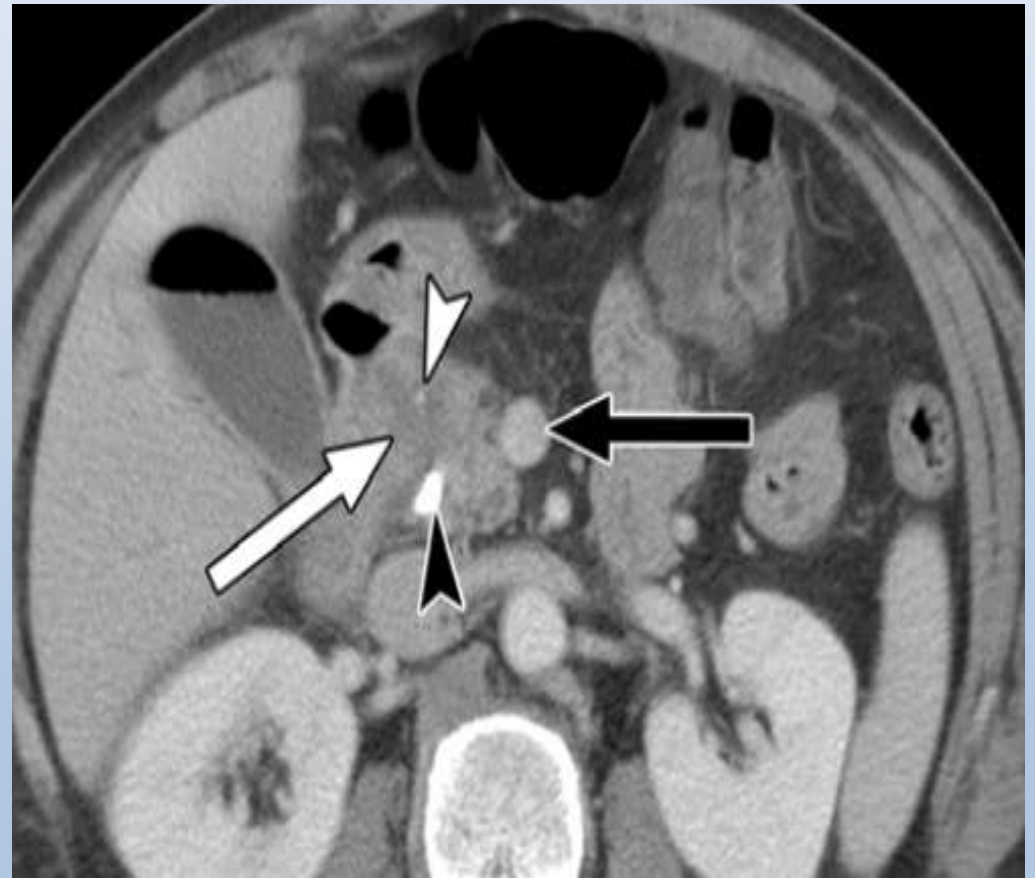
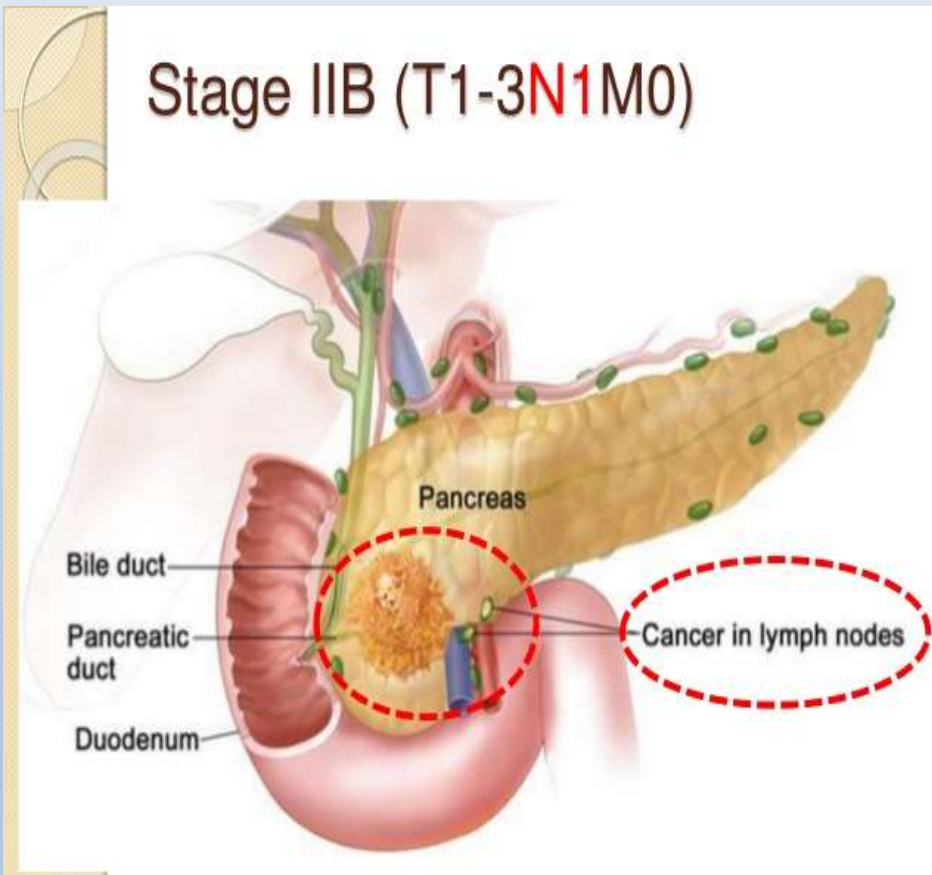


REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



2. *Enfermedad localmente avanzada resecable*

Stage IIB (T1-3N1M0)

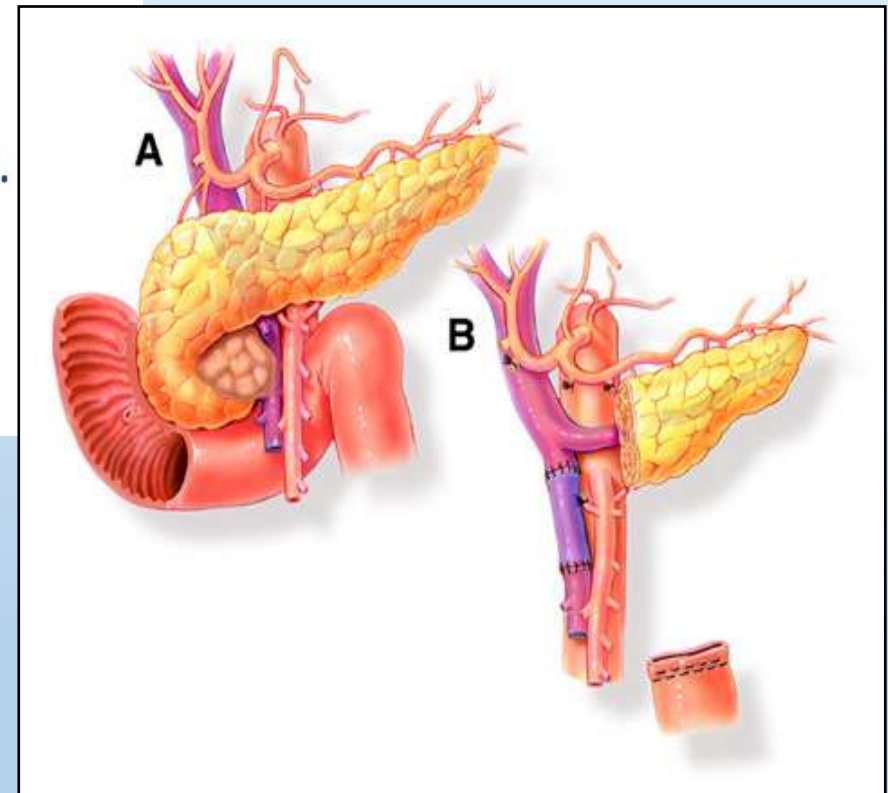


REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



ABORDAJE DE LA ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA RESECABLE

- Tto. neo-adyuvante (QT, QT-RT o ambas) y re-evaluación diagnóstica por imagen.
- La mejor forma de tto. de inducción no está clara.
- Exploración quirúrgica tras tto. neo-adyuvante.
- Completar tratamiento con QMT adyuvante.



JAMA Surgery | Original Investigation

Preoperative Modified FOLFIRINOX Treatment Followed by Capecitabine-Based Chemoradiation for Borderline Resectable Pancreatic Cancer Alliance for Clinical Trials in Oncology Trial A021101

Matthew H. G. Katz, MD; Qian Shi, PhD; Syed A. Ahmad, MD; Joseph M. Herman, MD; Robert de W. Marsh, MD; Eric Collisson, MD; Lawrence Schwartz, MD; Wendy Frankel, MD; Robert Martin, MD; William Conway, MD; Mark Truty, MD; Hedy Kindler, MD; Andrew M. Lowy, MD; Tanios Bekaii-Saab, MD; Philip Philip, MD, PhD; Mark Talamonti, MD; Dana Cardin, MD; Noelle LoConte, MD; Perry Shen, MD; John P. Hoffman, MD; Alan P. Venook, MD

JAMA surg 2016 Aug 17



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



Por tanto, mucho cuidado porque...

- Potencialmente resecable pero con alto riesgo de márgenes de resección positivos.
- Requiere una cirugía más compleja (resección y reconstrucción vascular).
- Mayor riesgo de enfermedad metastásica oculta.



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



Y todo ello para...

Table 2 Largest studies in borderline resectable pancreatic cancer

Author	Year	Study type	Study size	Number with borderline resectable (definition)	Neoadjuvant	Resected	Negative margins	Median OS (mo)
Chuong <i>et al</i> ^[92]	2013	Single institution retrospective	73	57 (NCCN)	Majority gemcitabine based induction chemotherapy, SBRT	56%	96%	16.4
Katz <i>et al</i> ^[97]	2012	Single institution retrospective	129	115 (AHPBA/SSAT/SSO/ NCCN) or 72 (MDA) 27 (other)	Gemcitabine based chemotherapy and chemoradiation or chemoradiation alone	84% or 78%	95% ¹	33 ¹
Barugola <i>et al</i> ^[91]	2012	Single institution retrospective	362		Gemcitabine based chemotherapy and chemoradiation or chemotherapy alone	NR	NR	NR
Kang <i>et al</i> ^[90]	2012	Single institution retrospective	202	35 (NCCN)	Gemcitabine based chemoradiation	91%	87%	26.3
Stokes <i>et al</i> ^[81]	2011	Single institution retrospective	170	40 (MDA)	Capecitabine-based Chemoradiation	46%	75%	23
Chun <i>et al</i> ^[78]	2010	Single institution retrospective	109	109 (other) 74 received neoadjuvant ²	5-FU or gemcitabine based chemoradiation	100%	59% ²	23 ²
McClaine <i>et al</i> ^[100]	2010	Single institution retrospective	29	29 (MDA+NCCN hybrid)	Gemcitabine based chemotherapy, chemoradiation or both	46%	67%	23.3
Landry <i>et al</i> ^[194]	2010	Randomized Phase II trial	21	21 (other)	Gemcitabine based	24%	60%	26.3
Turrini <i>et al</i> ^[89]	2009	Single institution retrospective	64	49 (MDA)	5-FU/cisplatin based chemoradiation	18%	100%	24
Katz <i>et al</i> ^[93]	2008	Single institution retrospective	160	160 (MDA)	Gemcitabine based chemotherapy, chemoradiation	41%	94%	40



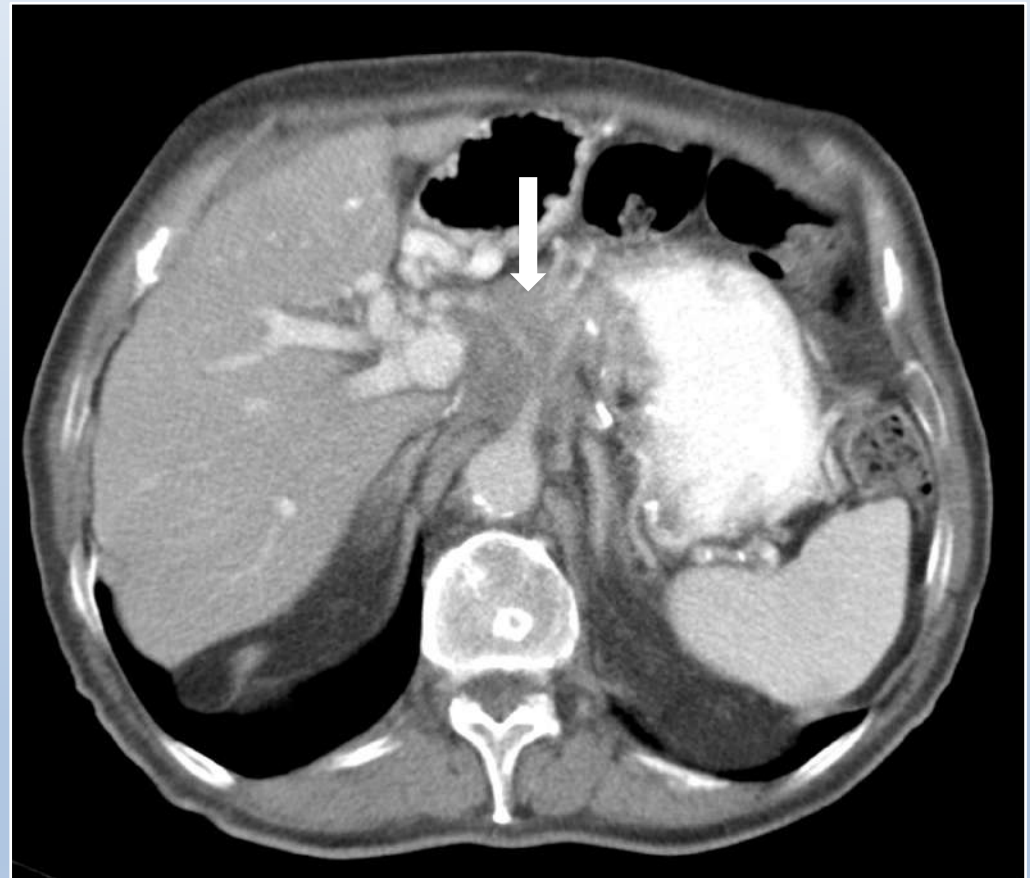
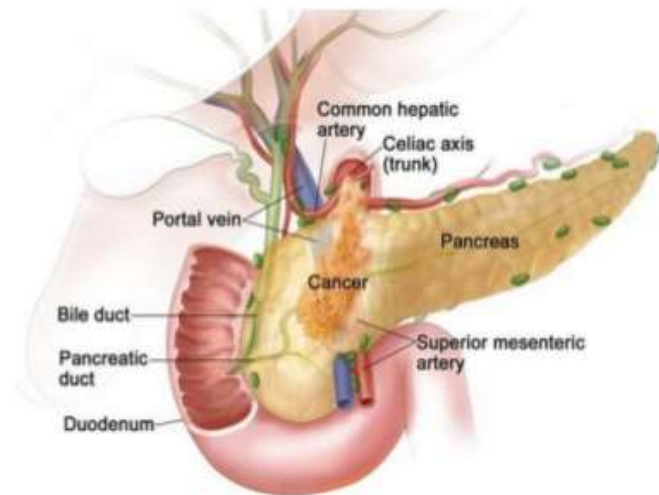
REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



3. *Enfermedad localmente avanzada no resecable*

Stage III (T4) Unresectable

Cancer has spread to the major blood vessels near the pancreas. These include the **superior mesenteric artery, celiac axis, common hepatic artery, and portal vein.**



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



ABORDAJE DE LA ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA NO RESECABLE

Quimioterapia

QT-RT

Radioterapia

- Valoración inicial (PS y comorbilidad), síntomas del tumor, estatus psicológico y apoyo social.
- Objetivos del tratamiento.
- Preferencias del paciente.
- Colaboración multidisciplinar.

- < 5% pacientes serán resecables.
- SG $\pm$ 12 meses.

APROXIMACION TERAPEUTICA

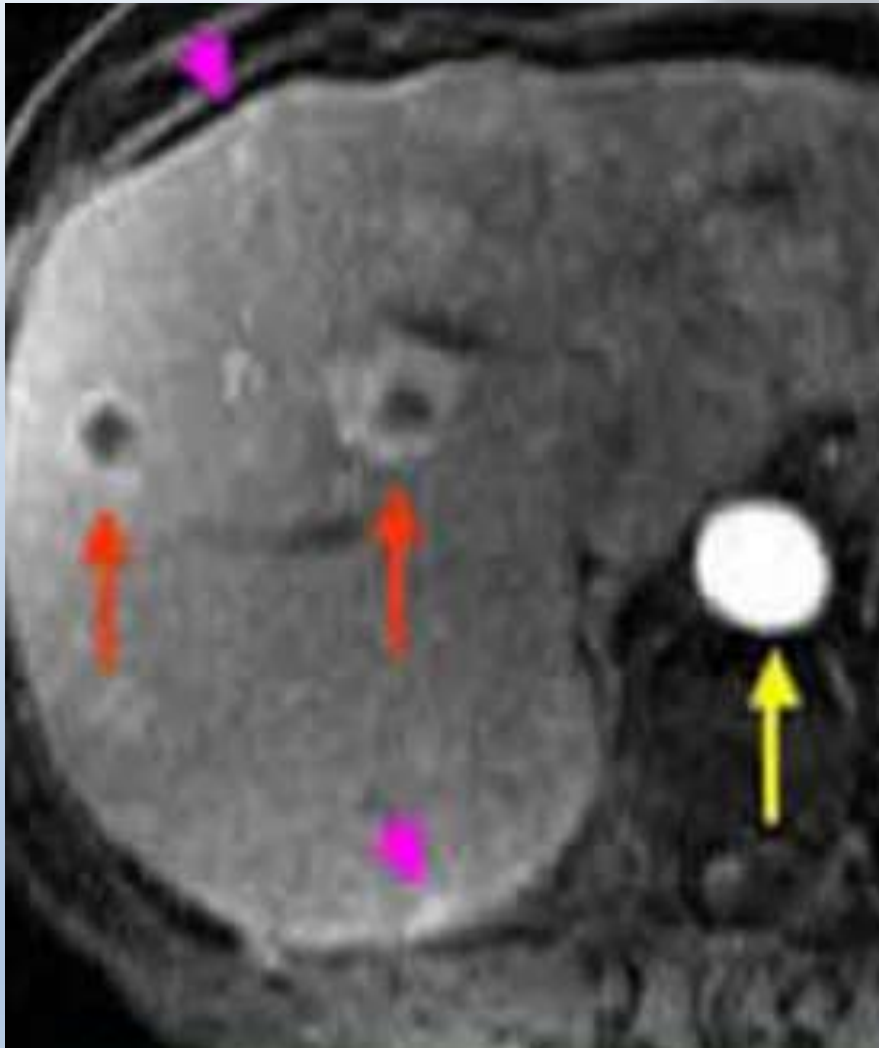
- Periodo inicial de Quimioterapia basada en Gemcitabina.
- Respuesta o Enfermedad Estable:
 - QT
 - QT-RT
 - SBRT (RDT esterotáxica)



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



4. *Enfermedad metastásica*



*Y, ¿el
tratamiento
del cáncer de
páncreas
metastásico?*



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA

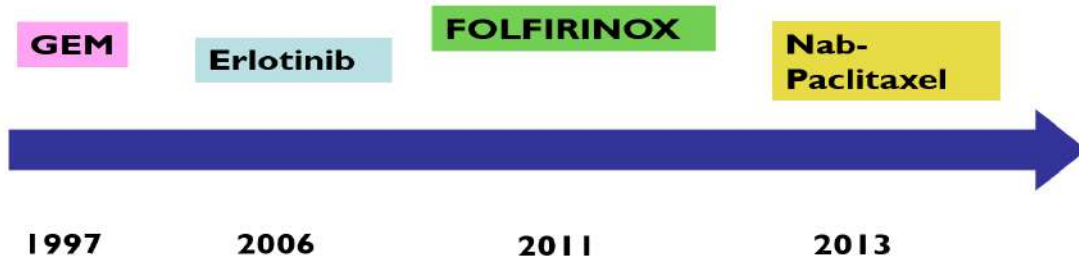


Cáncer de páncreas

- 20% enfermedad potencialmente resecable.
- 40% enfermedad localmente avanzada irresecable.
- 40% metástasis a distancia.



Agentes en cáncer de páncreas metastásico



Burris, et al *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-2413
Von Hoff DD, et al. *N Engl J Med*. 2011;369:1691-1703.
Conroy T, et al. *N Engl J Med*. 2011;364:1817-1825.
Moore MJ, et al. *J Clin Oncol*. 2007;25:1960-1966.



REAL ACADEMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA

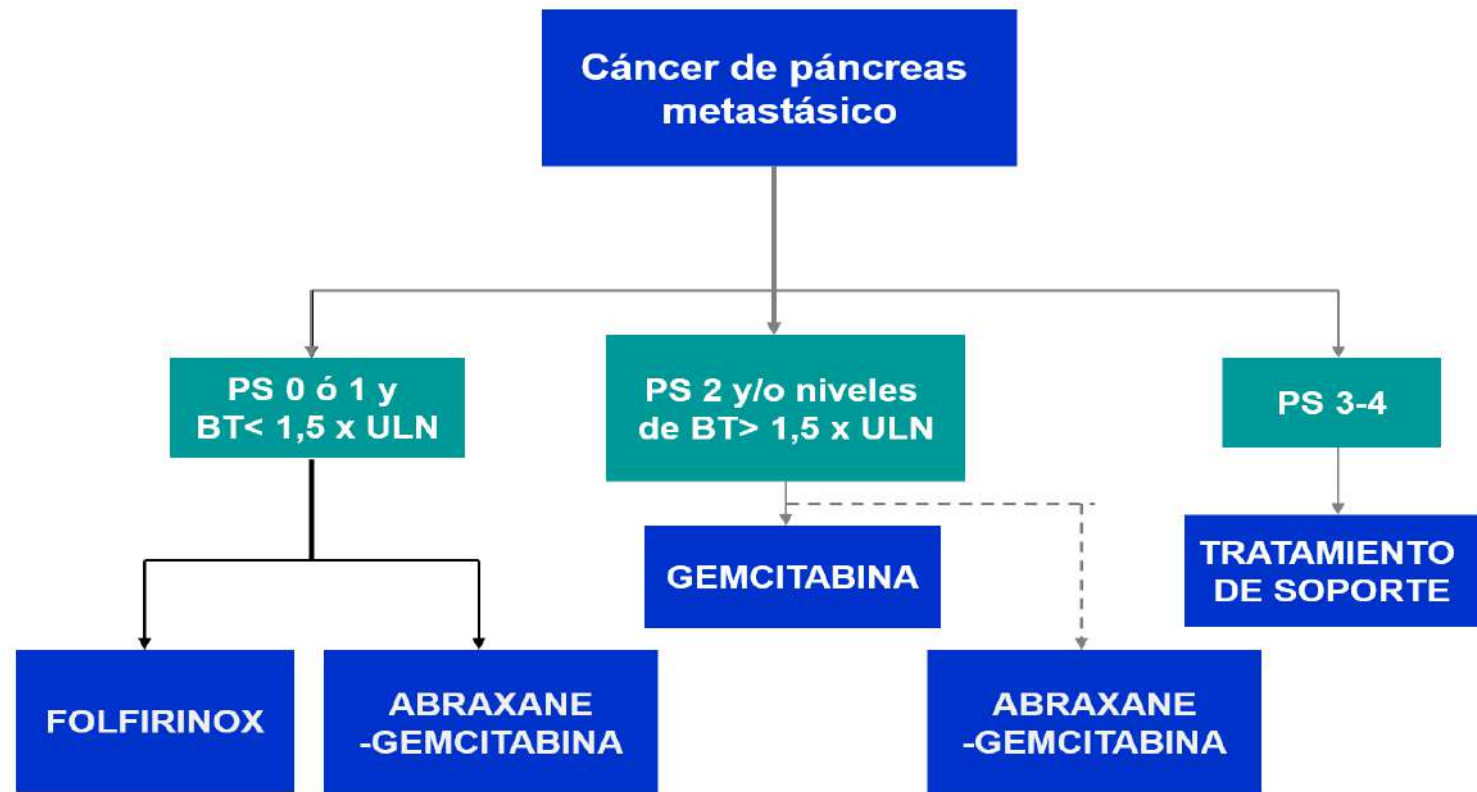


¿Qué factores influyen en la decisión del tratamiento?

Recomendación guías

Oncólogo
(experiencia, conocimiento del esquema, manejo de toxicidad)

Tratamiento



Ducreux, M et al. Ann Oncol 26(suppl 5):v56-68, 2015



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA





Estrategias de futuro en el tratamiento oncológico del carcinoma de páncreas

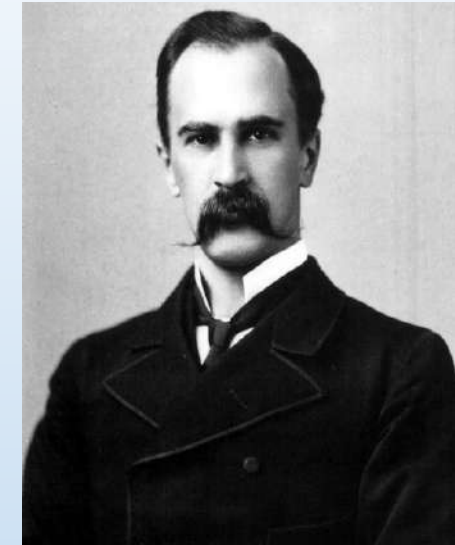


REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
 I CIÈNCIES AFINES
 DE LA COMUNITAT VALENCIANA



"La variabilidad es la ley de la vida. No hay dos rostros ni dos cuerpos iguales ni dos individuos reaccionan del mismo modo y responden igual en esa condición anómala que conocemos como enfermedad".

Sir William Osler, considerado "padre de la Medicina moderna".



Del "uno para todos" a los tratamientos personalizados:

Encuesta internacional presentada en ESMO 2012

La mayoría de pacientes de cáncer estarían dispuestos a retrasar el tratamiento para beneficiarse de una terapia personalizada

La experiencia ha demostrado que un gran número de medicamentos no consiguen los beneficios esperados en muchos pacientes.

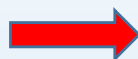


REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



Medicina personalizada

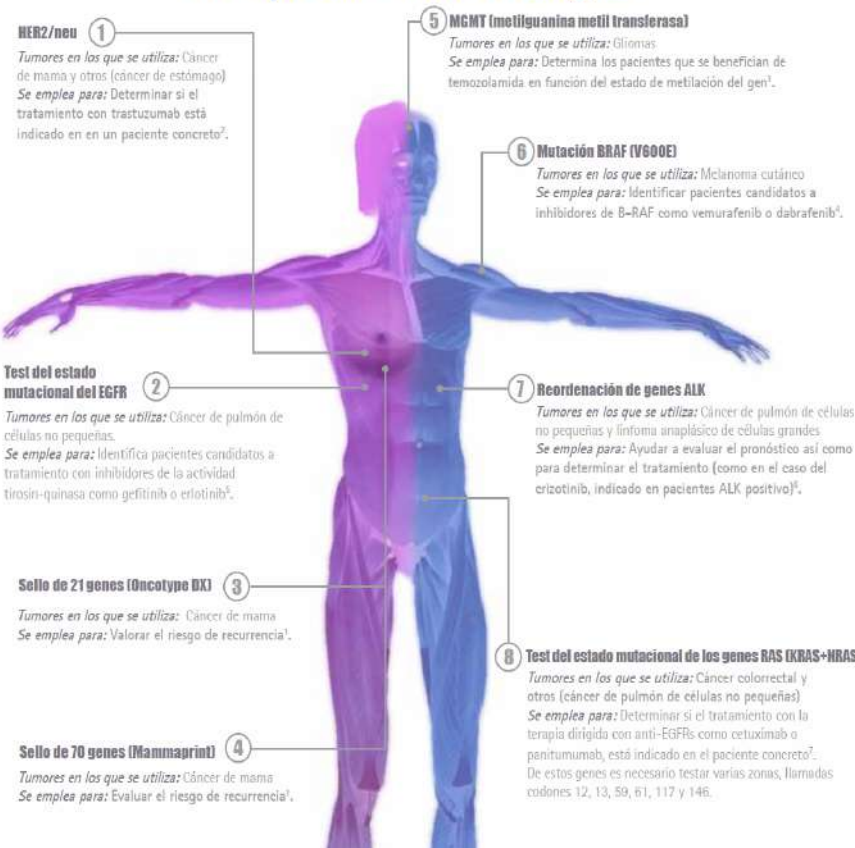
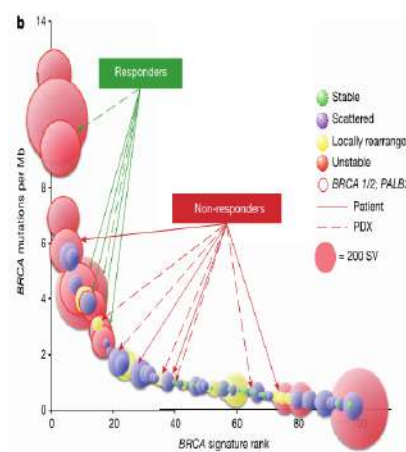
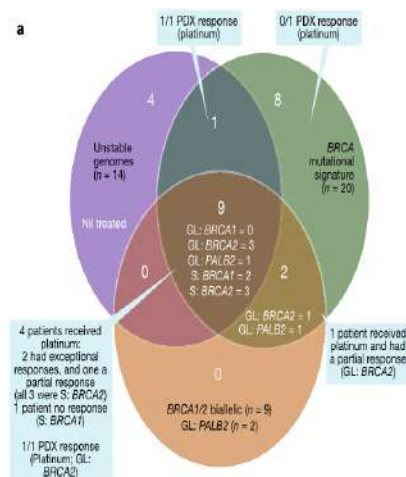
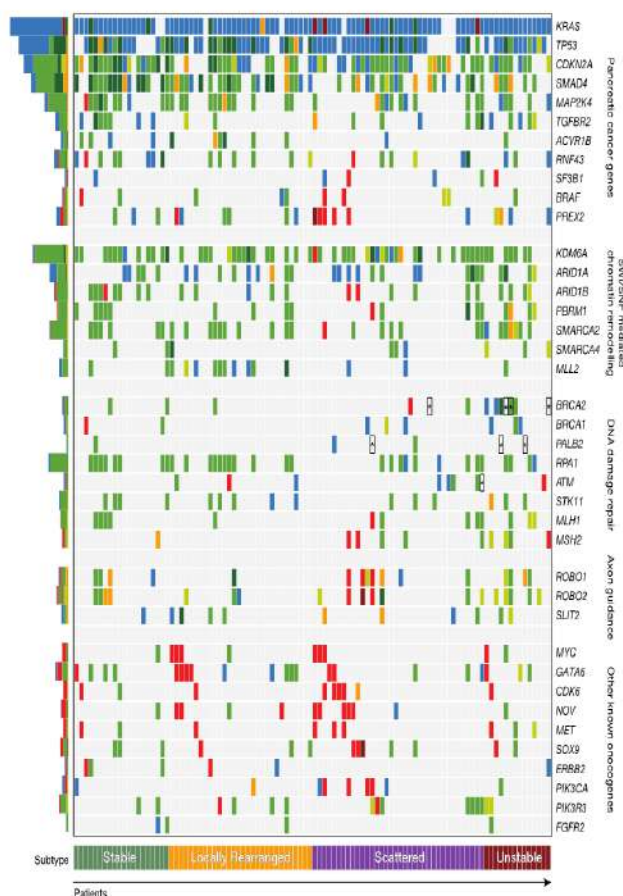
No hay dos tumores iguales
ni dos pacientes iguales



El problema: El Cáncer es una enfermedad genética e individual

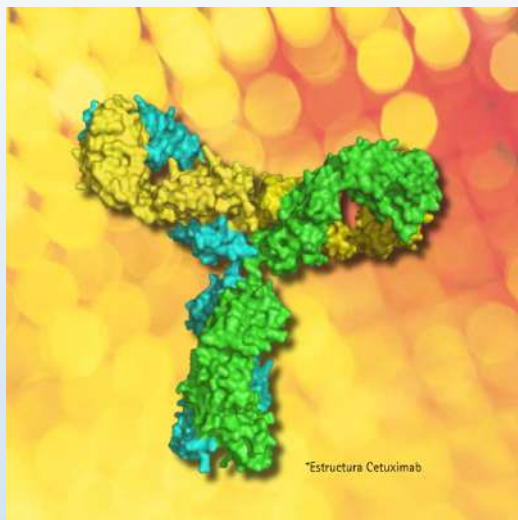
La solución: personalizar el tratamiento oncológico utilizando biomarcadores

Algunos de los **biomarcadores clave** en la práctica diaria oncológica



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA





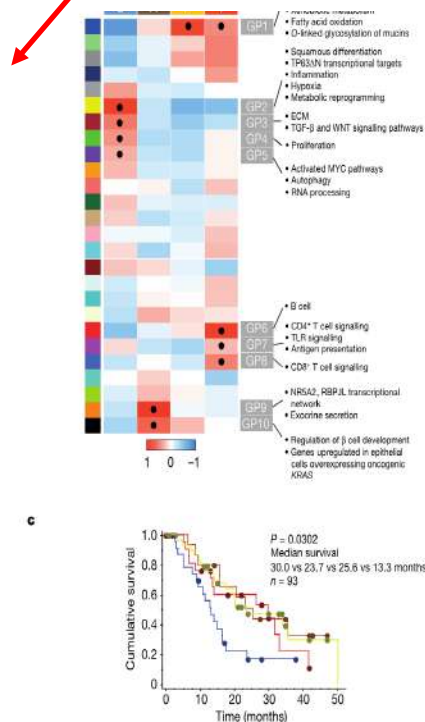
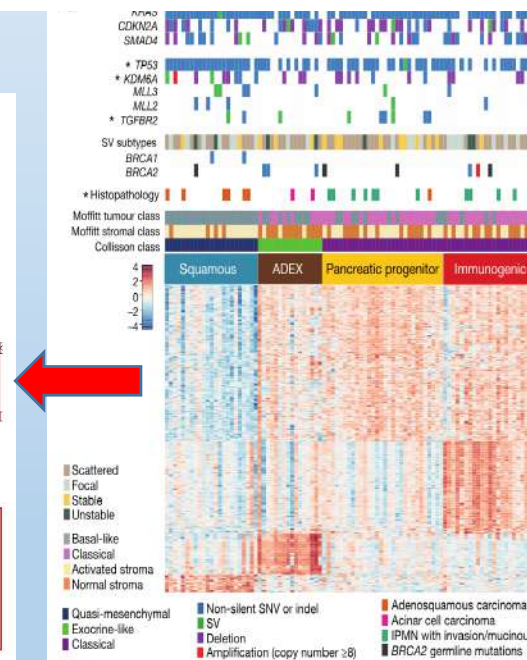
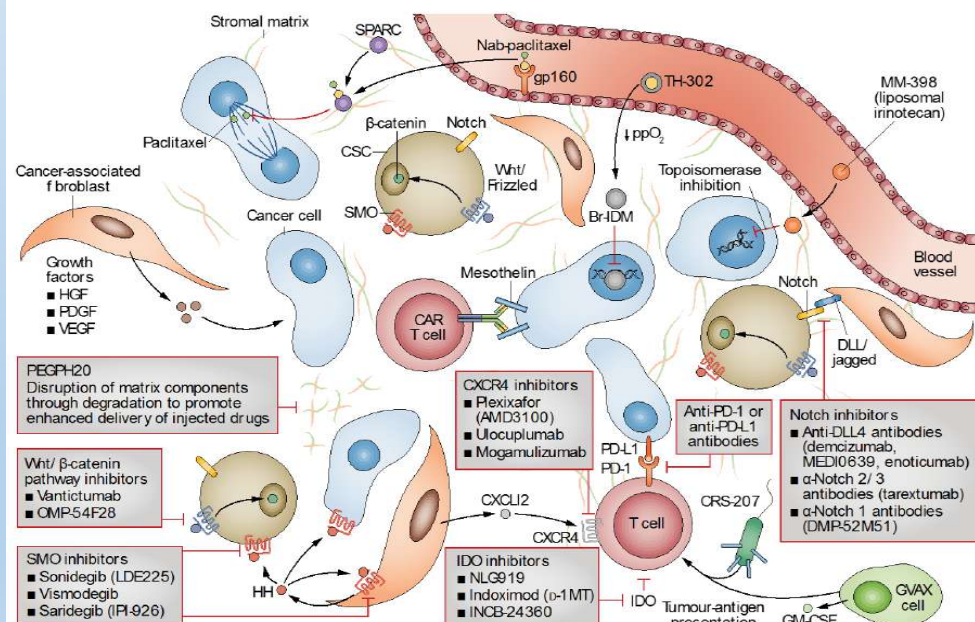
adicional "Uno para todos"



Medicina Personalizada



DIANAS TERAPÉUTICAS

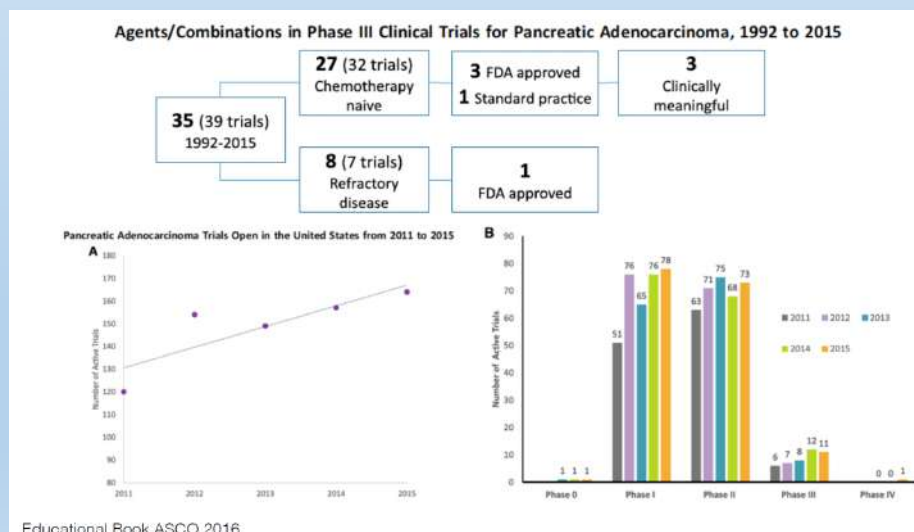


REAL ACADEMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



Por tanto, ¿qué se ha hecho hasta ahora?

- **Aumento del número de ensayos clínicos globales:**
 - A expensas sobre todo de fases iniciales
- **Aumento de estudios en neo-adyuvancia y enfermedad refractaria:**
 - Menos estudios en primera línea
- **Ensayos con:**
 - RT en neo-adyuvancia
 - Tratamientos dirigidos en enfermedad refractaria



REAL ACADEMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



¿Cómo podemos mejorar los resultados?

NUEVOS AGENTES

CLASE	EJEMPLOS
Nuevos citotóxicos	TH-302 (EC negativo para SG)
Agentes que afectan al estroma	PEGPH20 (hialuronidasa recombinante) Análogos de la Vit D Necuparamib
Inhibidores de señal de transducción	Inhibidores de JAK (ruxitinib): negativo MM-141 (anticuerpo antiIGFR/HER3) Inhibidores BTK (ibrutinib) Inhibidores de Notch (deltamizumab, tarextumab): negativos Inhibidores de PARP (olaparib)



¿Cómo podemos mejorar los resultados?

**AÑADIENDO
FÁRMACOS
DIRIGIDOS LAS
COMBINACIONES
MÁS ACTIVAS**

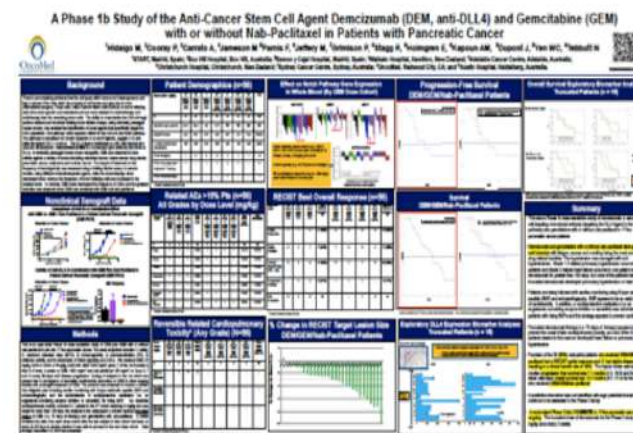
- Fase IB: Demcizumab + gemcitabina +/- nabpaclitaxel

- Demcizumab: vía notch

- Combinación: Beneficio clínico: 89% (50% RP + 39% EE)

- PFS 7,1 meses

- SG 12,7 meses



Ensayo clínico fase II en marcha
YOSEMITE

Dosis demcizumab: 3,5 mg/kg/14 d

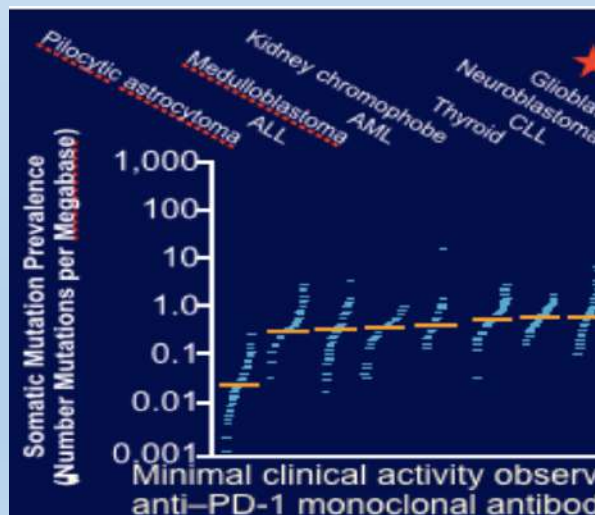


REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



¿Cómo podemos mejorar los resultados?

INMUNOTERAPIA



CATEGORÍA	AGENTES
Vacunas	CRS-207 (Listeria que expresa mesotelina), combinaciones con GVAX Algenpantucel-L (Vacuna hiperaguda) Resolysin: negativo
Inhibidores de checkpoint inmunes	AntiPD1 (nivo, pembro) y anti PD-L1 (atezolizumab) Anti-CTLA4: tremelimumab Inhibidos IDO: indoximod
Anticuerpos anti CD40	Múltiples agentes
Inhibidores CCR2	PF-04136309



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



¿Cómo podemos mejorar los resultados?

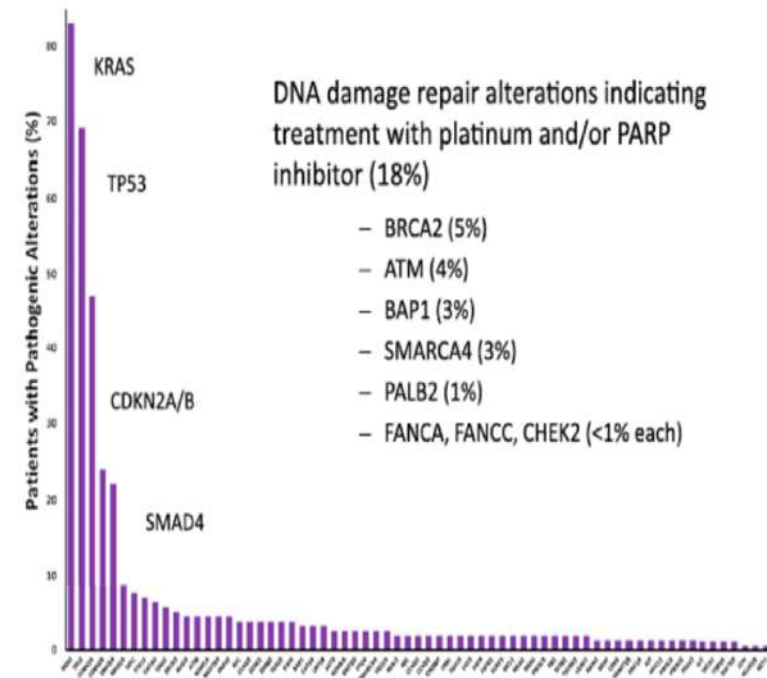
ENSAYOS CLÍNICOS DIRIGIDOS

- Portadores mutaciones BRCA o PALB2
 - Olaparib
 - Veliparib
- dMMR o MSI
 - Pembrolizumab

1. Kaufman, et al. J Clin Oncol. 2015;33:244-250.
2. Lowery, et al. ASCO 2015. Abstract 358.
3. Le D, et al. ASCO 2015. Abstract 195.

- Estudios no seleccionados: elevado número de pacientes y resultados “diluidos”

- ¿Pero es posible realizar en una enfermedad tan heterogénea estudios dirigidos molecularmente?



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



Por tanto, ante estos resultados...

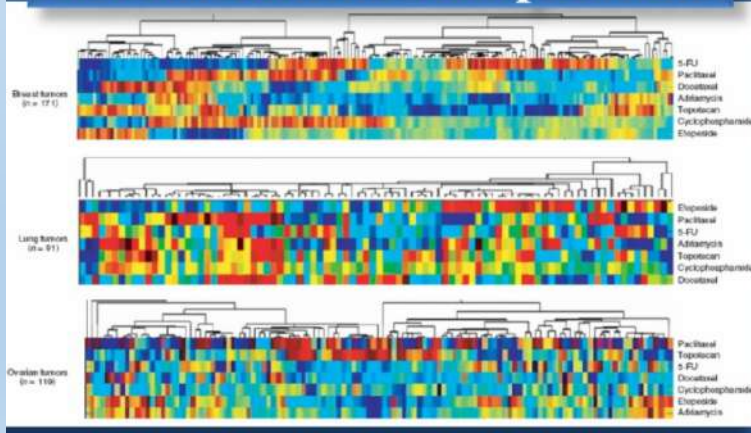
We need better chemotherapy
AND radiation therapy!



Team Approach to Oncologic Therapy



Nuevas dianas terapéuticas



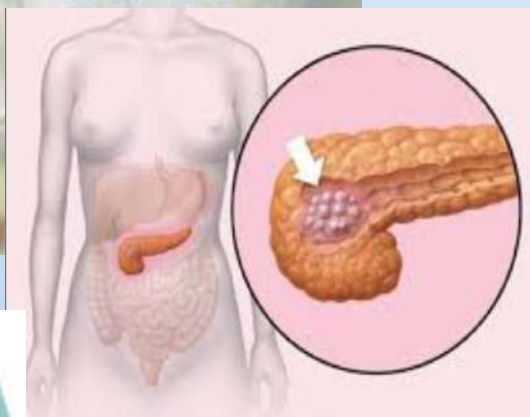
Y...algo más:



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



Estamos obligados al diagnóstico precoz



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



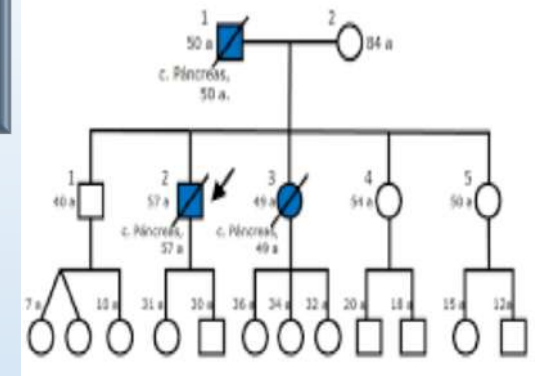
¿Es factible el cribado del CP precoz?

2 estudios publicados recientemente muestran resultados convincentes:

- ✦ Identificar individuos de alto riesgo
- ✦ Realizar cribado con las técnicas existentes: US o USE
- ✦ Tratar lesiones precursoras: TMPI o Neoplasia intraepitelial pancreática

Clin Gastroenterol Hepatol. 2004; 2:606-21

Clin Gastroenterol Hepatol. 2006; 4:766-81



¿Qué candidatos?

Pacientes incluidos en el grupo de riesgo elevado (> 10 veces), en los que existe una base genética

Nivel de evidencia: 3 y Grado de recomendación: B

Elevado (>10 veces)

3 ó más familiares afectados en 1^{er}, 2^o o 3^{er} grado, BRCA1+BRCA2, MMFA con mut p16, Peutz-Jeghers y Pancreatitis hereditaria

Brand RE et al. *Gut* 2007; 56:1460-9



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



¿Cómo realizar el cribado?

No existe en la actualidad un método ideal

Los más utilizados han sido el marcador tumoral CA 19.9 y la USE

La conclusión final, es que el CA 19.9 no es una buena opción para el cribado (VPP=0.1%) y la USE es el sistema con mayor sensibilidad y especificidad

Nivel de evidencia: 5 y Grado de recomendación: D

Kim et al. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 19:182-6
Canto et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4:766-81

¿Cuándo empezarlo?

Se debe iniciar a los 45 años o 15 años antes que el caso más joven aparecido en la familia

Nivel de evidencia: 4 y Grado de recomendación: C

En el caso de ser fumador, debería iniciarse antes

No parece recomendable iniciar el cribado antes de los 40 años teniendo en cuenta la relación C/E

McFaul et al. *Gut* 2006; 55:252-8
Lowenfels et al. *JAMA* 2001; 286:169-70



REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



¿Con qué frecuencia debe realizarse el cribado?

No acuerdo al respecto

Las recomendaciones varían entre 1 y 3 años → adecuar la frecuencia a: nivel de preocupación del paciente, la hª clínica y los protocolos de estudio

Nivel de evidencia: 5 y Grado de recomendación: D

Abstención de fumar muy recomendable en grupo alto riesgo

Nivel de evidencia: 2b y Grado de recomendación: B

Brand RE et al. *Gut* 2007; 56:1460-9

¿Evidencia actual?

El impacto que sobre la supervivencia tiene el cribado de pacientes de alto riesgo todavía no está claro

Nivel de evidencia: 2b y Grado de recomendación: B

Poley JW et al. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:2175-81

Langer P et al. *Gut* 2009; 58:1410-18



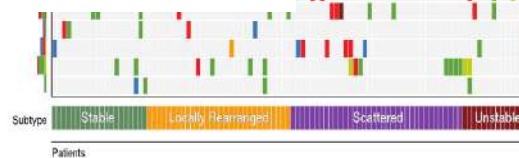
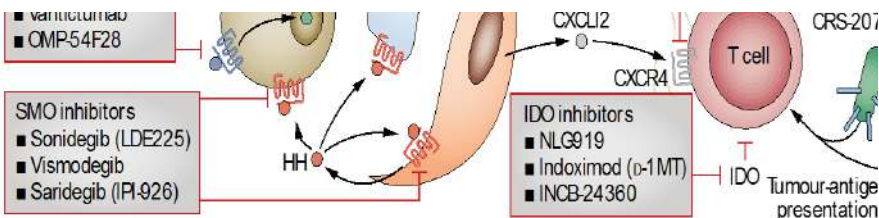
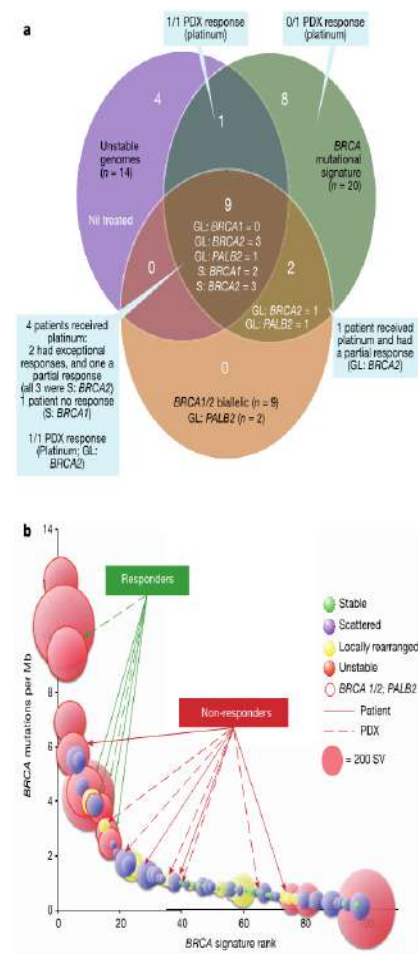
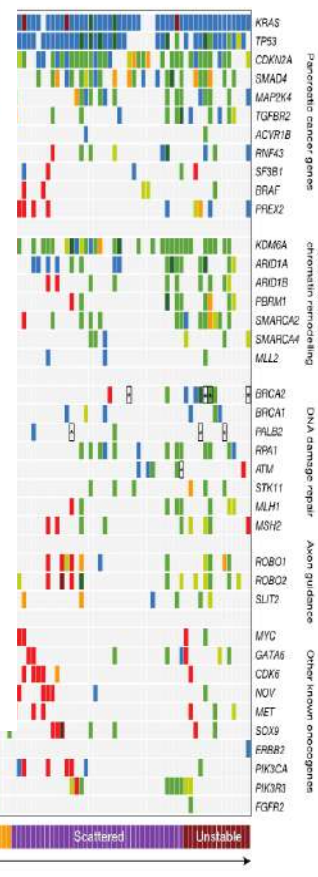
REAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



En Conclusión:

La solución: personalizar el tratamiento oncológico utilizando biomarcadores

GRADO DE RIESGO: Categorías	FACTORES ESPECÍFICOS
<u>Bajo</u> (<5 veces)	Tabaco, Portador de mutación <i>BRCA1</i> , PAF, CCHNP
<u>Moderado</u> (5-10 veces)	Portador de mutación <i>BRCA2</i> , Hª de CP en 2 familiares de 1º grado, PC y FQ
<u>Elevado</u> (>10 veces)	3 ó más familiares afectados en 1º, 2º o 3º grado, <i>BRCA1+BRCA2</i> , MMMFA con mut p16, Peutz-Jeghers y Pancreatitis hereditaria



Muchas gracias



REAL ACADEMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA

