



Área de formación virtual SEOM

## TUMORES HEPATO-BILIO-PANCREÁTICOS

*Dra. Elena María Brozos Vázquez  
Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña  
Servicio de Oncología Médica*

# ÍNDICE

## HEPATOCARCINOMA

Avanzado → estadio BLCB C

## TUMORES DE LA VÍA BILIAR

Colangiocarcinoma extra- e intra-hepáticos

Tumores de la vesícula biliar

Ampulomas

## CÁNCER DE PÁNCREAS

Adenocarcinoma de páncreas

Resecables/Borderline/Localmente avanzado/Metastásico

## TUMORES NEUROENDOCRINOS

### CARACTERÍSTICAS COMUNES

Tumores de mal pronóstico

Diagnóstico en estadio avanzado

Cirugía única opción curativa

Equipos quirúrgicos especializados

Afectan más a varones que mujeres

Mediana edad (60-70 años)

Afectan a órganos vitales

FFRR relacionados con estilos de vida

# HEPATOCARCINOMA

## GENERALIDADES:

- Tumor primario hepático más frecuente (85-90%)
- Metástasis de otro origen es el tumor secundario más frec
- Importante causa de muerte por cáncer en el mundo
- Opciones curativas aportan SG 50% a los 5 años (cirugía, trasplante, ablación), con recaídas del 80% a los 5 años.

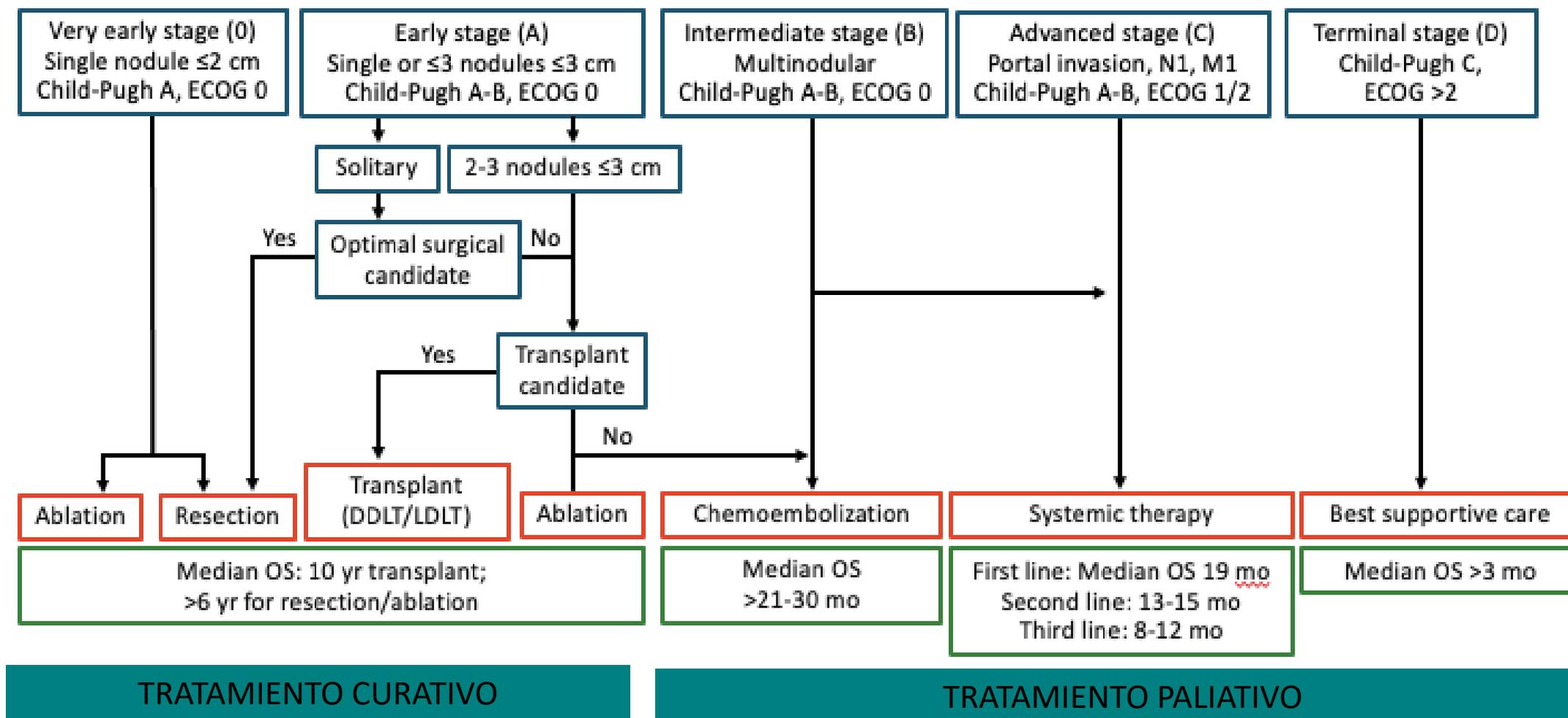
## FACTORES DE RIESGO (hígado con cirrosis)

- Abuso de alcohol
- Etiología viral: VHC, VHB (ADVP) → en descenso, endémico
- Origen metabólico (obesidad, DM, HTA) → en ascenso
- Autoinmune: cirrosis biliar primaria

## DIAGNÓSTICO

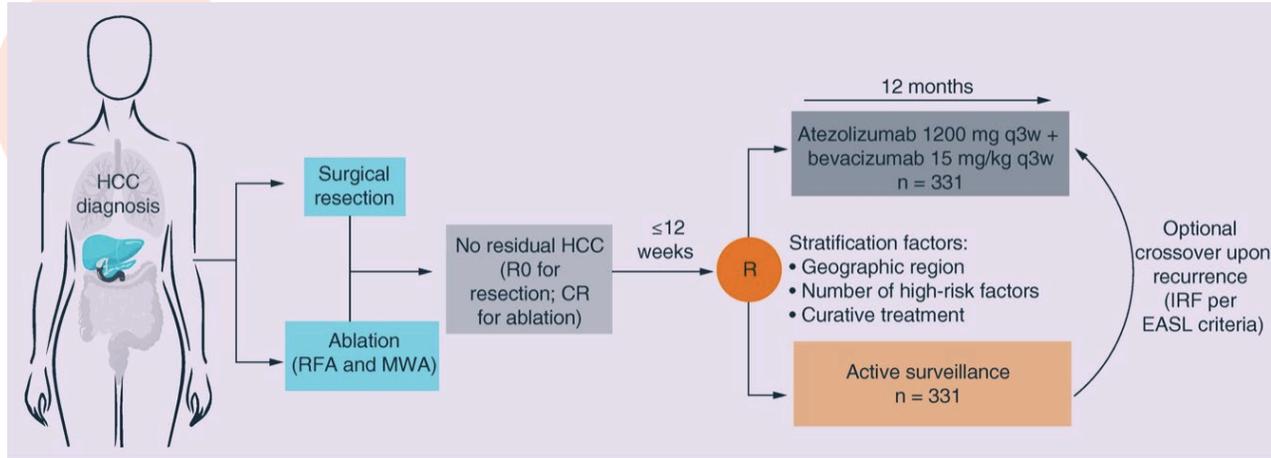
- PS y estado nutricional como factores a tener en cuenta para plantear tratamiento
- A/S con función hepática (Child/ALBI), AFP es el marcador tumoral específico
- RMN hepática y TC tap: metástasis óseas!!!
- EDA: varices esofágicas/gastropatía portal para plantear opciones de tratamiento
- Biopsia: tradicionalmente no se hacía, cada vez más importante para estudio molecular o en caso con hígado no cirrótico

# HEPATOCARCINOMA



# HEPATOCARCINOMA localizado

ESTUDIO IMBRAVE 050: Adyuvancia con ATEZO+BEVA 1 año en HCC operados con alto riesgo de recidiva



## CRITERIOS DE ALTO RIESGO

- Para los operados: 4 ó más tumores, >5 cms, invasión microvascular, pobre diferenciado.
- Para los ablacionados: tumor único 2-5 cms, hasta 4 tumores < 5cms.

Obj primario: Superv Libre Recaída

## PRIMEROS ANÁLISIS 2023:

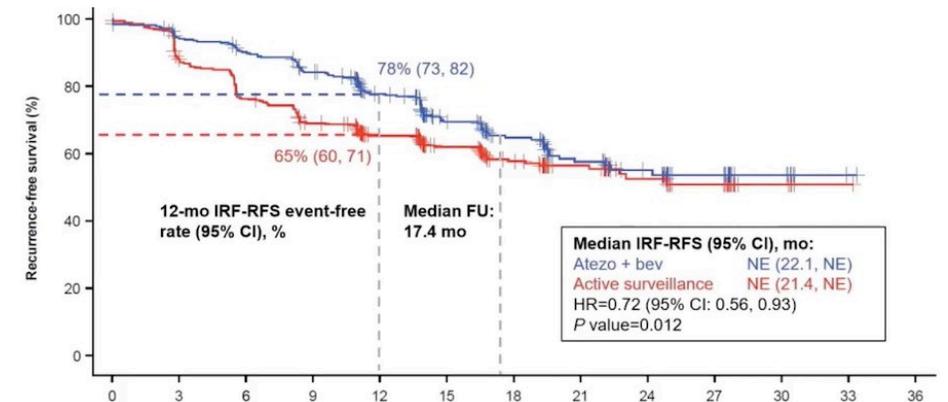
RFS por comité independiente a los 12 meses: 78% vs. 65% (HR 0.72)

SG similar (datos todavía no maduros)

2 muertes relac con tratamiento (hemorragia digestiva, ICTUS)

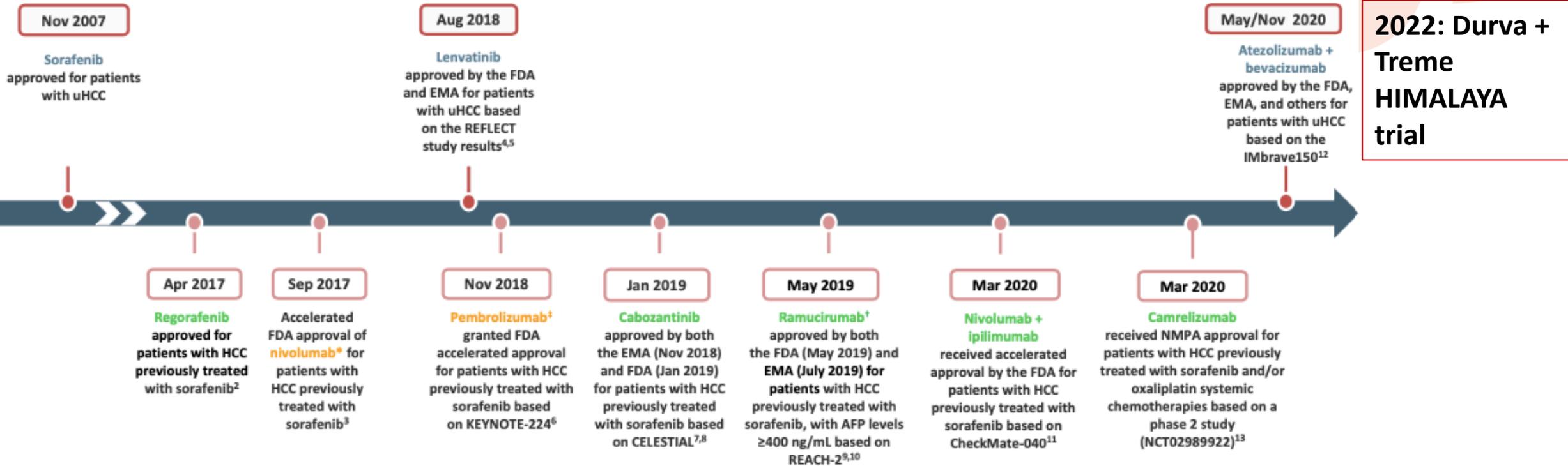
Patrón bifásico de recaída:

- Precoz (2 primeros años): metástasis intrahepática
- Tardía (>2 años): puede ser un segundo tumor



# HEPATOCARCINOMA avanzado

## First-line therapies



2022: Durva + Treme HIMALAYA trial

## Second-line therapies

Negative phase 3 trials in gold text.

\*CheckMate-459: Nivolumab did not achieve statistical significance for the primary endpoint of OS vs sorafenib<sup>19</sup>; <sup>†</sup>Patients with AFP  $\geq 400$  ng/mL;

<sup>‡</sup> Pembrolizumab failed to significantly improve OS and PFS (co-primary endpoints) vs placebo in the phase 3 KEYNOTE-240 trial<sup>20,21</sup>

PRIMERA LÍNEA: Combinación IT+antiangiogénico // combo IT (anti PD-L1) + IT (anti CTLA-4)  
SEGUNDA LÍNEA: ITK multikinasa o Ac monoclonal con efecto antiangiogénico

# HEPATOCARCINOMA avanzado

## Estudios de PRIMERA LÍNEA

Estudio SHARP NEJM 2008  
Sorafenib 400 mg/12h continuo vs. placebo  
Obj prim: SG y tpo a PD sintomática

Estudio REFLECT Lancet 2018  
Lenvatinib 8-12 mg día vs Sorafenib 400 mg/12h  
Obj prim: NO-INFERIORIDAD de SG

	Sorafenib	Lenvatinib
<b>Level of evidence</b>	Phase 3	Phase 3
<b>Inclusion criteria</b>	Child A cirrhosis, ECOG 0-1	Child A cirrhosis, ECOG 0-1 <b>Excluded patients with &gt;50% liver involvement, main portal vein or bile duct invasion</b>
<b>Efficacy</b>	Improved survival vs placebo	Non-inferior survival vs sorafenib <b>Improved objective responses and time to progression compared to sorafenib</b>
<b>AE profile</b>	<b>Increased hand-foot skin reaction</b>	<b>Increased hypertension, proteinuria, anorexia</b>
<b>Logistics</b>	Oral, twice daily Taken 1-2 hours removed from food	Oral, once daily Can be taken with or without food
<b>Miscellaneous</b>	<b>Real-world effectiveness data in populations including Child B cirrhosis</b>	

Datos confirmados en Asia-Pacífico 2009

TR 24% Lenva vs. 10% Sora

# HEPATOCARCINOMA avanzado

## ESTUDIO IMBRAVE 150: Primera línea con ATEZO+BEVA vs. sorafenib en HCC irresecable/metastásico

- Key eligibility criteria:**
- Locally advanced or metastatic and/or unresectable HCC
  - No prior systemic therapy for HCC
  - ≥1 measurable untreated lesion
  - ECOG PS 0 or 1
  - Adequate hematologic and end-organ function
  - Child-Pugh class A



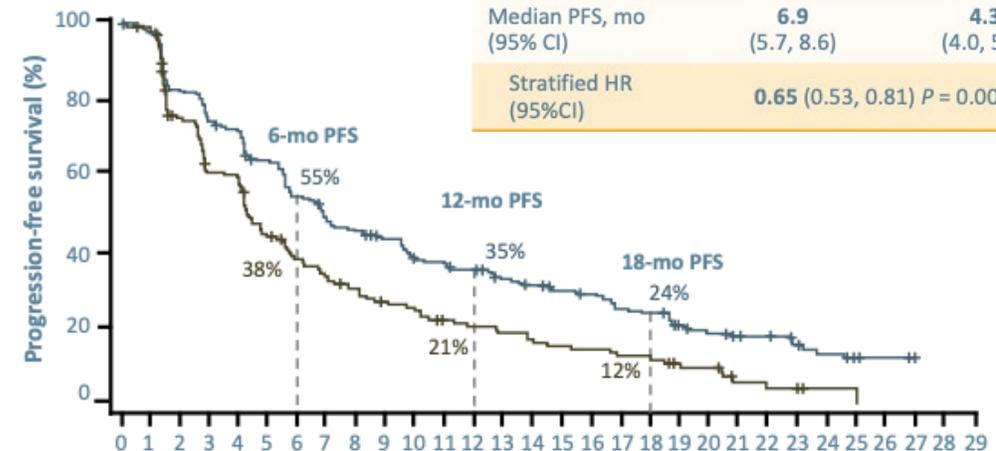
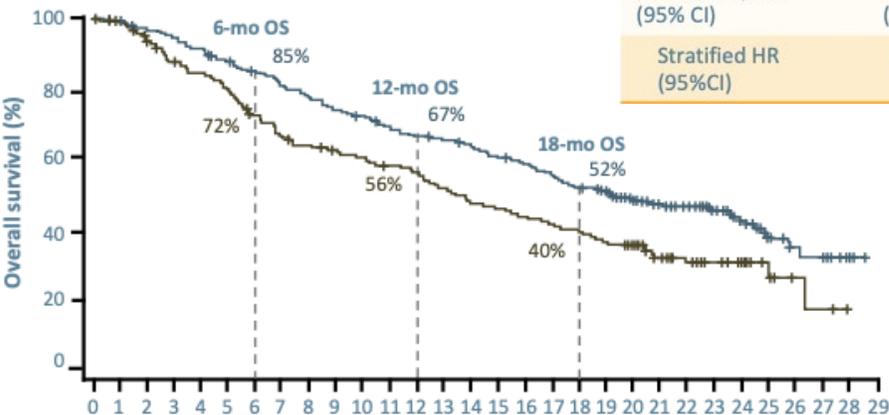
- Exclusion criteria:**
- Moderate-severe ascites
  - History of hepatic encephalopathy
  - Autoimmune disease or transplant
  - Incompletely treated high-risk varices
  - Prior bleeding varices within 6 months
  - Chronic daily treatment with NSAIDs

Obj primarios: SG y SLP  
 ESTUDIO POSITIVO frente a sorafenib  
 Precoz separación de curvas  
 Aprobado por EMA y FDA  
 Diferente perfil de toxicidades

\*Realizar EDA previa a tto: pac con varices esofágica no se incluyen  
 \*Pac transplantados no se incluyen

Updated OS	atezo + bev (n = 336)	sorafenib (n = 165)
OS events, n (%)	180 (54)	100 (61)
Median OS, mo (95% CI)	19.2 (17.0, 23.7)	13.4 (11.4, 16.9)
Stratified HR (95%CI)	0.66 (0.52, 0.85) P = 0.0009	

Updated PFS	atezo + bev (n = 336)	sorafenib (n = 165)
PFS events, n (%)	257 (76)	130 (79)
Median PFS, mo (95% CI)	6.9 (5.7, 8.6)	4.3 (4.0, 5.6)
Stratified HR (95%CI)	0.65 (0.53, 0.81) P = 0.0001	



# HEPATOCARCINOMA avanzado

ESTUDIO HIMALAYA: Primera línea con DURVA + TREME vs. sorafenib en HCC irresecable/metastásico

Patients with unresectable HCC and no prior systemic therapy; BCLC stage B or C disease ineligible for LRT; Child-Pugh A; ECOG PS  $\leq 1$  (N = 1171)

Durvalumab 1500 mg Q4W + Tremelimumab 300 mg x 1 dose (n = 393)

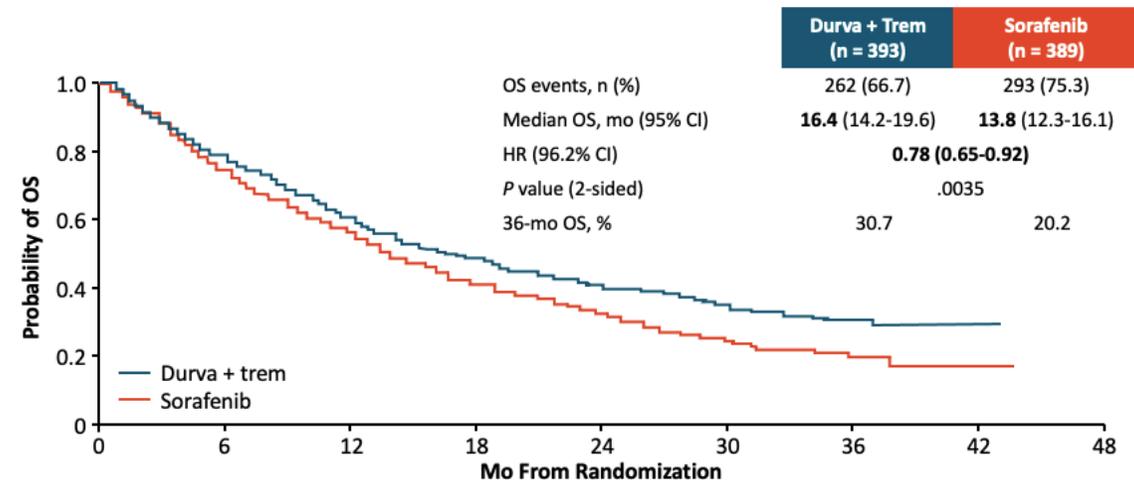
Durvalumab 1500 mg Q4W (n = 389)

Sorafenib 400 mg BID (n = 389)

Obj primario: SG  
ESTUDIO POSITIVO frente a sorafenib  
Curvas tardan en separarse, pero destacan los largos supervivientes

Obj secundarios: SLP no diferencias

- \* Pacientes pueden tener varices esofágicas
- \* Pac transplantados no llevan IT
- \* Tolerancia buena: 20% grado 3/4 que precisen esteroides
- \* Tan solo una dosis única de anti CTLA-4, DURVA es cada 4 semanas



# HEPATOCARCINOMA avanzado

## Estudios de SEGUNDA LÍNEA

### Estudio RESORCE Lancet 2017

Regorafenib 160 mg/día (3w on/1w off) oral vs placebo  
Obj prim: SG

### Estudio CELESTIAL NEJM 2018

Cabozantinib 60 mg/día continuo oral vs placebo  
Obj prim: SG

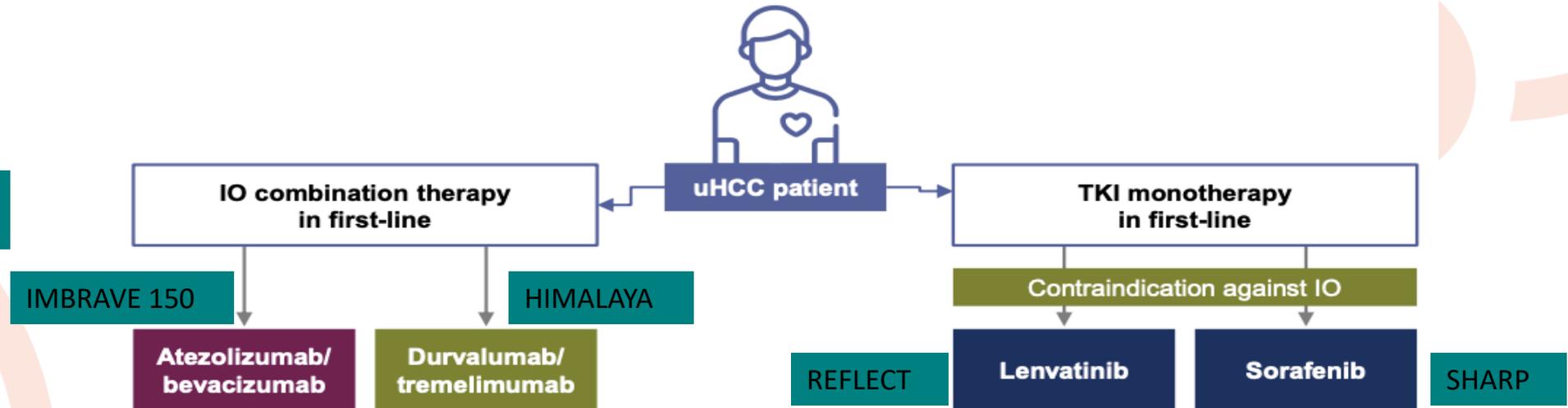
### Estudio REACH-2 Lancet 2019

Ramucirumab 8 mg/kg intravenoso vs placebo  
Pacientes con AFP >400 ng/mL  
Obj prim: SG

	Regorafenib	Cabozantinib	Ramucirumab
<b>Level of evidence</b>	Phase 3	Phase 3	Phase 3
<b>Inclusion criteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tolerated sorafenib but with radiographic progression</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intolerant to sorafenib or with radiographic progression</li> <li>Could have received an additional line of systemic therapy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intolerant to sorafenib or with radiographic progression</li> <li>Patients with AFP ≥400 ng/mL</li> </ul>
<b>Efficacy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Improved OS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Improved OS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Improved OS</li> </ul>
<b>AE profile</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Similar to AE profile of other TKIs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Similar to AE profile of other TKIs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Well tolerated with low rates of dose reductions or discontinuations</li> </ul>
<b>Logistics</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Orally daily for 3 weeks with 1-week holiday</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Orally once daily</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IV infusion every 2 weeks</li> </ul>

# HEPATOCARCINOMA avanzado

## PRIMERA LÍNEA



## SEGUNDA LÍNEA

	RESORCE <sup>1</sup>	CELESTIAL <sup>2,3</sup>	REACH-2 <sup>4</sup>
<b>Arms</b>	Regorafenib vs placebo	Cabozantinib vs placebo	Ramucirumab vs placebo
<b>Targets</b>	VEGFR 1-3, RAF, KIT, RET, PDGFR, TIE 2, FGFR1	VEGFR, MET, AXL	VEGFR2
<b>Class</b>	TKI	TKI	mAb
<b>Administration</b>	Oral	Oral	IV
<b>Previous treatment</b>	Sorafenib	Sorafenib	Sorafenib
<b>Reason for discontinuation of 1<sup>st</sup>-line</b>	<b>Radiological progression</b>	<b>Progression or intolerance</b>	<b>Progression or intolerance</b>
<b>Line</b>	<b>2<sup>nd</sup></b>	<b>2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup></b>	<b>2<sup>nd</sup></b>
<b>Biomarker</b>	–	–	AFP ≥400 ng/mL

# HEPATOCARCINOMA bibliografía

2019, un primer contacto

REVIEW ARTICLE FREE PREVIEW

## Hepatocellular Carcinoma

Augusto Villanueva, M.D., Ph.D.

PRIMER

2021, para profundizar en molecular y futuro

### Hepatocellular carcinoma

*Josep M. Llovet<sup>1,2,3,✉</sup>, Robin Kate Kelley<sup>4</sup>, Augusto Villanueva<sup>1</sup>, Amit G. Singal<sup>5</sup>, Eli Pikarsky<sup>6</sup>, Sasan Roayaie<sup>7</sup>, Riccardo Lencioni<sup>8,9</sup>, Kazuhiko Koike<sup>10</sup>, Jessica Zucman-Rossi<sup>11,12</sup> and Richard S. Finn<sup>13</sup>*

### BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update <sup>☆</sup>

Maria Reig<sup>1,2,\*†</sup>, Alejandro Forner<sup>1,2</sup>, Jordi Rimola<sup>3</sup>, Joana Ferrer-Fàbrega<sup>4</sup>, Marta Burrel<sup>5</sup>, Ángeles García-Criado<sup>3</sup>, Robin K. Kelley<sup>6</sup>, Peter R. Galle<sup>7</sup>, Vincenzo Mazzaferro<sup>8</sup>, Riad Salem<sup>9</sup>, Bruno Sangro<sup>2,10</sup>, Amit G. Singal<sup>11</sup>, Arndt Vogel<sup>12</sup>, Josep Fuster<sup>2,4</sup>, Carmen Ayuso<sup>2,3</sup>, Jordi Bruix<sup>1,2,\*†</sup>

2022, Actualización con buenos algoritmos

JAMA Surgery | Review

### Management of Hepatocellular Carcinoma A Review

Zachary J. Brown, DO; Diamantis I. Tsimimigras, MD; Samantha M. Ruff, MD; Alireza Mohseni, MD; Ihab R. Kamel, MD; Jordan M. Cloyd, MD; Timothy M. Pawlik, MD, PhD, MPH, MTS, MBA

2023, muy completa con generalidades y diagnóstico

# COLANGIOCARCINOMA

## GENERALIDADES:

- Tumor infrecuente (<1% de todos), 2do tumor primario hepático más frecuente (10-15%)
- Aumenta incidencia porque se hacen más biopsias (antes se asumían HCC)
- Diagnóstico avanzado (70%), no hay screening. Mal pronóstico.

## FACTORES DE RIESGO

- Colelitiasis/colelitis crónica
- Hepatopatía crónica (alcohol, hígado graso, virus)
- Colangitis esclerosante primaria
- Tabaco, DM tipo 2, malformaciones anatómicas quísticas
- Infecciones parasitarias por pescado crudo (Sur de Asia) y aflatoxinas del arroz (Chile, Asia)

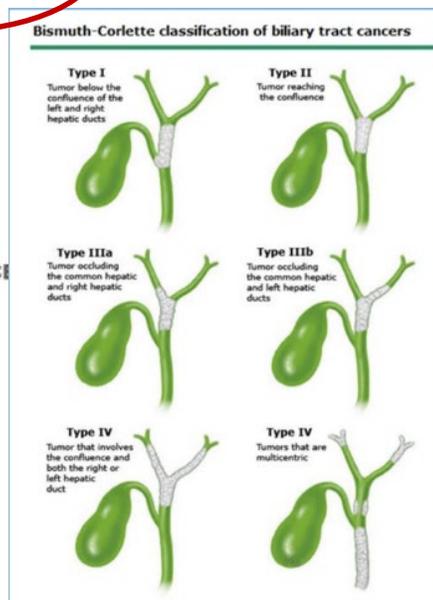
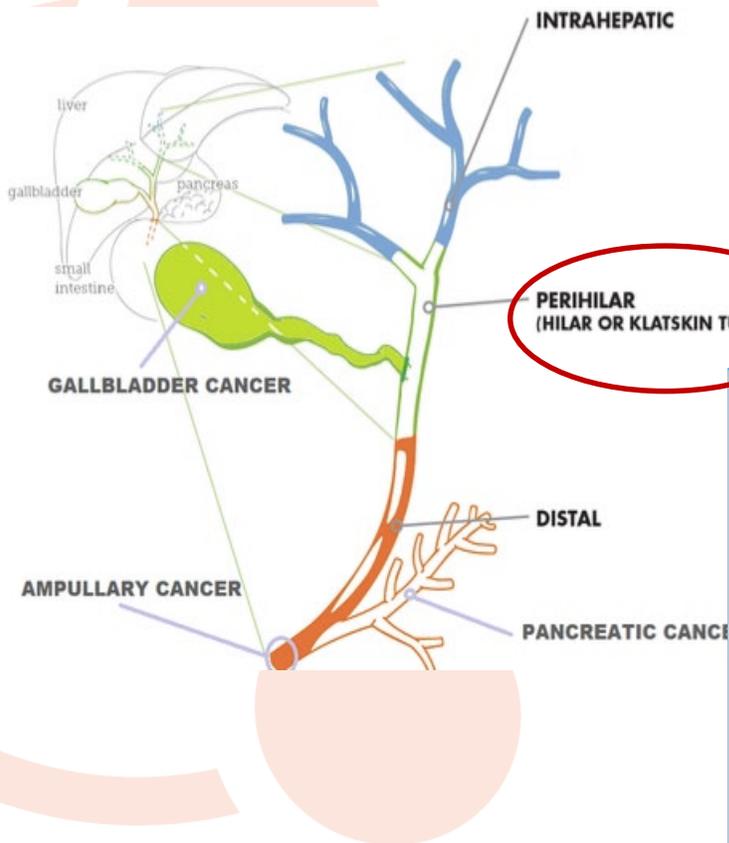
## DIAGNÓSTICO

- Síntomas y signos: ictericia/coluria/acolia, dolor en hipocondrio derecho, alteración de transaminasas, cólicos biliares de repetición.
  - Signo de Courvoisier: ictericia en cáncer de vesícula biliar por compresión
  - Vesícula en porcelana en TC: aumenta riesgo de cáncer biliar
  - Hallazgo quirúrgico en colelitis (50% de los tumores de vesícula)
- A/S con función hepática, Ca 19.9 y CEA son los marcadores tumorales específicos.
- ColangioRMN y TC tap para estadificación.
- CPRE para desobstrucción de vía biliar → implantación de una prótesis biliar puede ser necesaria al diagnóstico/evolución.
- Biopsia: diagnóstico histológico definitivo (CK7+, CK20 +/-). **ESMO recomienda hacer NGS: terapia dirigida en la segunda línea.**

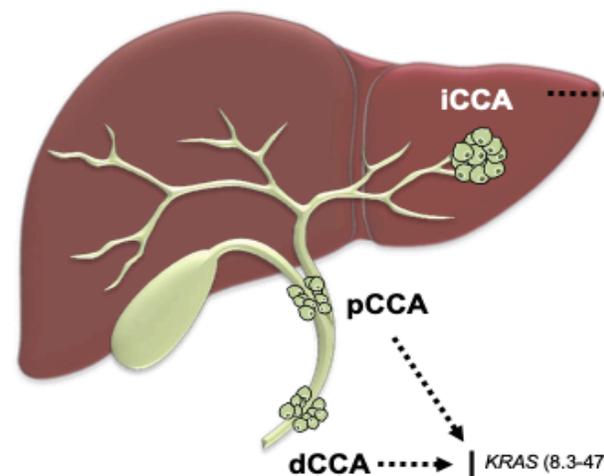
Diagnóstico incidental:  
cirugía por otra causa

# COLANGIOCARCINOMA

CLASIFICACIÓN ANATÓMICA → IMPLICACIONES EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS, MOLECULARES



Somatic/Germline alterations  
Druggable genes



- FGFR1-3** mutations, amplifications and fusions (11-45%)
- TP53** (2.5-44.4%)
- IDH1/2** (4.9-36%)
- ARID1A** (6.9-36%)
- CKDN2A/B** loss (5.6-25.9%)
- BAP1** (9-25%)
- KRAS** (8.6-24.2%)
- ERBB2** amplification (4-22%)
- MCL1** amplification (16-21%)
- PBRM1** (11-17%)
- SMAD4** (3.9-16.7%)
- MLL3** (14.8%)
- EGFR** mutations and amplification (1.5-12%)
- P TEN** mutations, loss or deletion (0.6-11%)
- ARAF** (11%)
- RNF43** (9.3%)
- ROBO2** (9.3%)
- GNAS** (9.3%)
- MLH1** (8.6%)
- NTRK & ROS** fusions (1-8%)
- BRAF** (3-7.1%)
- PIK3CA** (3-9%)
- ERBB3** mutations and amplification (7%)
- MET** mutations and amplification (2-7%)
- FBXW7** (1-6%)
- ATM** (5%)
- BRCA1/2** (4%)

- KRAS** (8.3-47%)
- TP53** (18-45%)
- SMAD4** (11-25%)
- CDKN2A/B** loss (15-17%)
- ERBB2/3** mutations and amplification (11-17%)
- ARID1A** (5-16%)
- PIK3CA** (7-9%)
- IDH1/2** (0-7.4%)
- MET** mutations and amplification (1-3.7%)
- BRAF** (3%)
- PRKACA** fusion
- PRKACB** fusion

# COLANGIOCARCINOMA localizado

## ADYUVANCIA

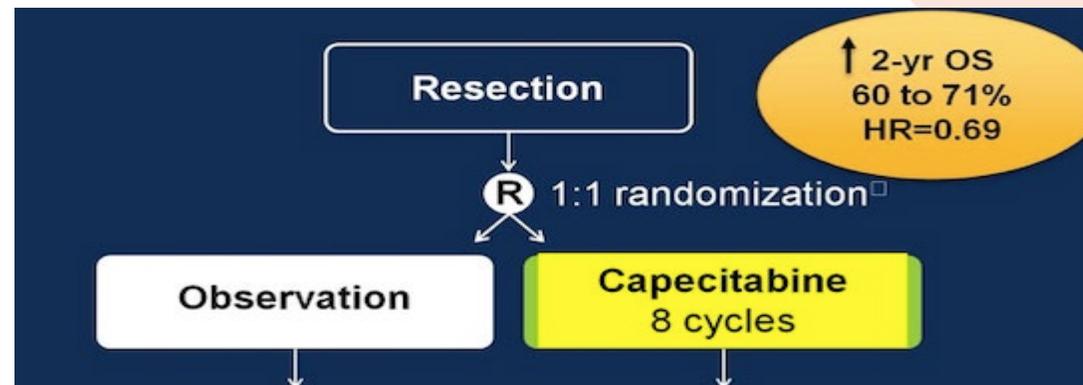
ESTUDIO BILCAP con CAPECITABINA en adyuvancia es el único positivo en este contexto (ASCO 2017)

Estudio BCAT con GEM monoterapia:  
no diferencias

Estudio PRODIGE 12 con GEMOX: no  
diferencias

Estudio ASCOT (Japan) con S1 4 ciclos  
vs. observación: positivo → estándar  
en Japón.

Estudio ATTICA (ongoing) con  
CIS+GEM vs. CAPE



Estudio negativo en SG por ITT...positivo en análisis por  
protocolo y ajustando la sensibilidad por factores...  
SG 53m vs. 36m (HR 0,74)

- Margen R1
- Ganglios +

Todos se benefician (guías establecen este estándar para  
todos los pacientes operados)

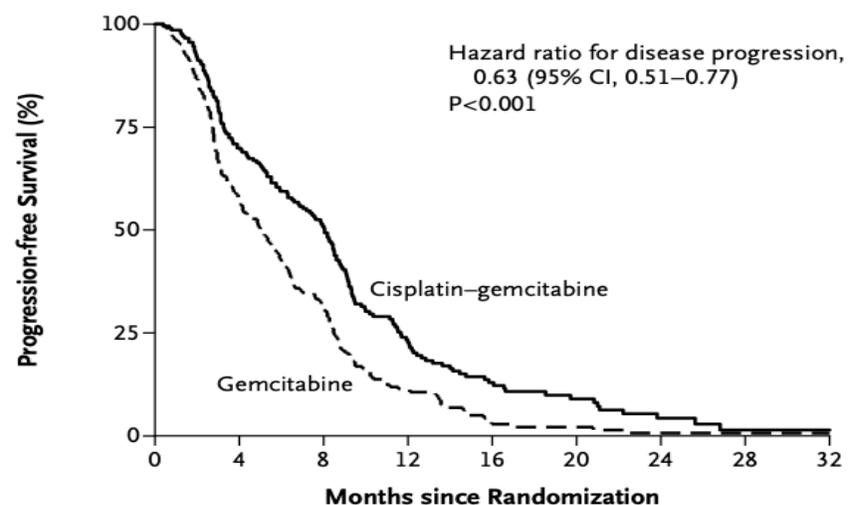
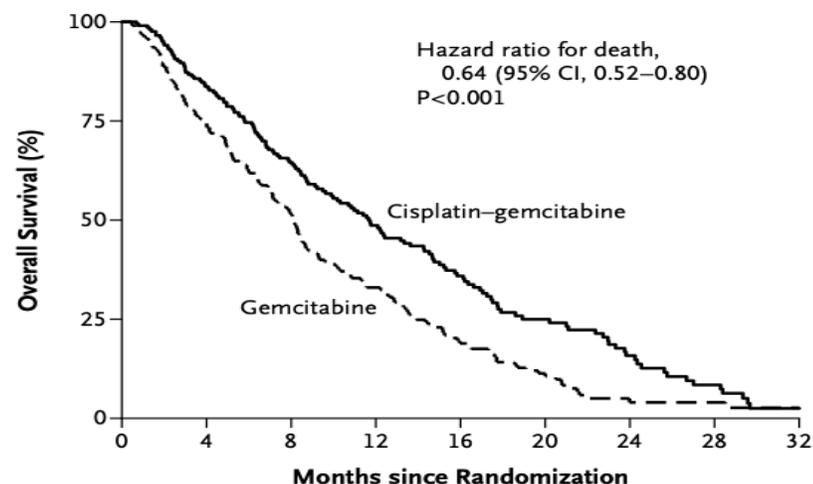
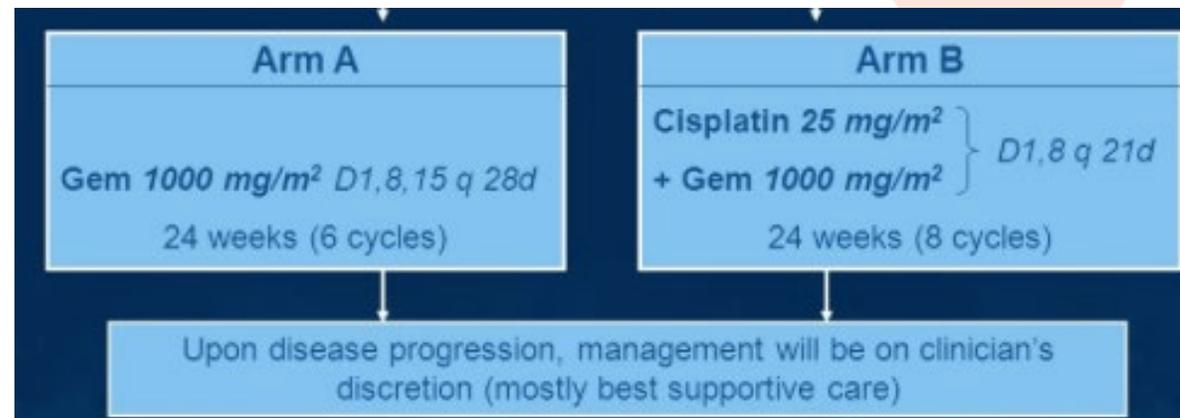
Entraban pacientes con CCA y vesícula biliar, no los  
ampulomas

# COLANGIOCARCINOMA avanzado

## PRIMERA LÍNEA

ESTUDIO ABC-02 con CIS+GEM en primera línea establece este esquema como estándar NEJM 2010

>400 pacientes con tumor localmente avanzado/metastásico  
 Objetivo primario: SG → estudio positivo  
 También beneficio en SLP, TR  
 Beneficio clínico en 61% (RP+EE)  
 Buena tolerancia por la dosis de CIS 25 mg/m<sup>2</sup>



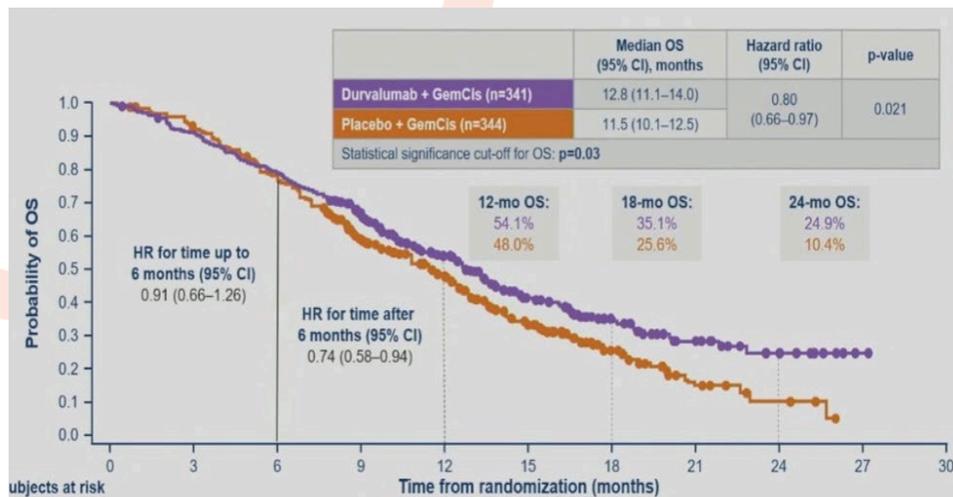
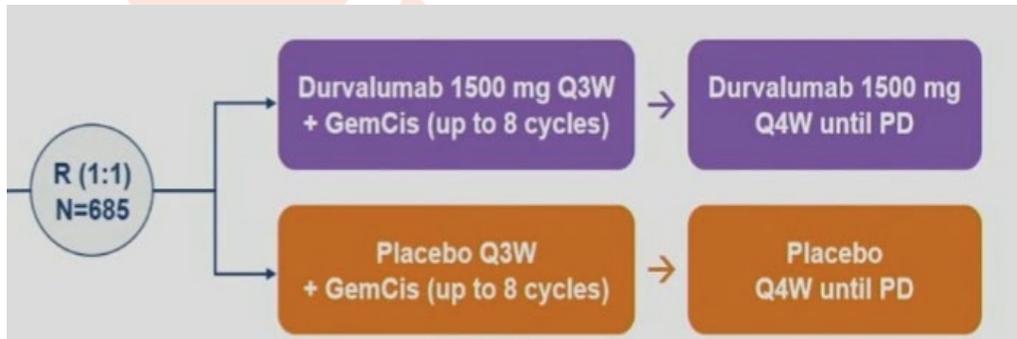
2023: Añadir 3er agente  
 CIS+GEM+nabPACLITAXEL → TR 45%, pero fase III negativo para supervivencia  
 OJO: beneficio en vesícula biliar (SWOG 1815)  
 EC AMEBICA con FOLFIRINOX: negativo

# COLANGIOCARCINOMA avanzado

## PRIMERA LÍNEA

Añadir INMUNOTERAPIA a CIS+GEM en primera línea: resultados 2023

Estudio TOPAZ-1: mejora SG en 1L

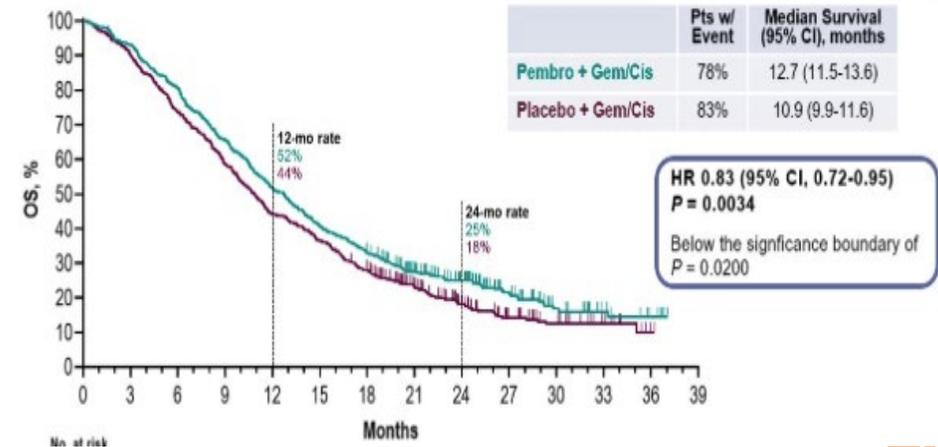
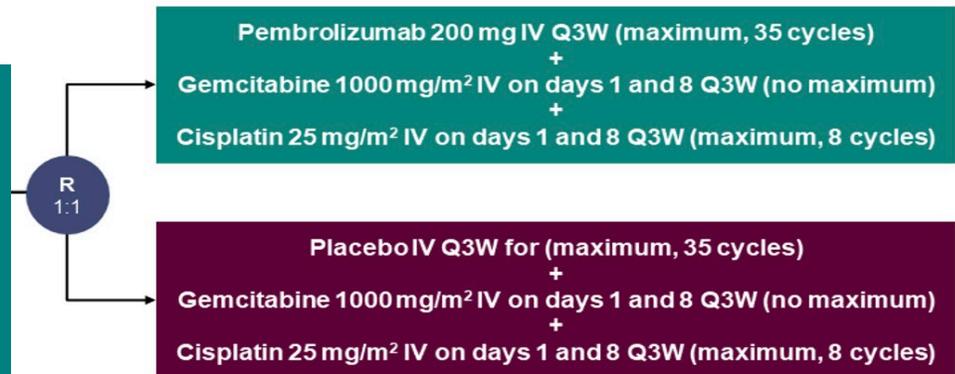


QT + IT queda establecido como estándar primera línea

- Durva hasta progresión
- Pembro + gem hasta progresión

25% de pacientes vivos a los 2 años

Estudio KEYNOTE-966: mejora SG en 1L



# COLANGIOCARCINOMA avanzado

## SEGUNDA LÍNEA

ESTUDIO ABC-06 con FOLFOX en segunda línea establece este esquema como estándar Lancet 2021

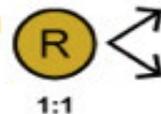
Pacientes tras progresión a 1L con CIS+GEM

Obj primario: SG positivo

Phase III, randomised, open-label

### Inclusion criteria

- Histo/cytologically verified **advanced BTC**
- **ECOG performance score 0-1**
- **Progression after 1<sup>st</sup>-line CisGem**
- **Max 6 weeks progression to randomisation**
- Adequate haematological, renal & hepatic function



### Arm A

#### Active Symptom Control (ASC)

- May include: biliary drainage, antibiotics, analgesia, steroids, anti-emetics etc
- 4-weekly clinical review

### Arm B

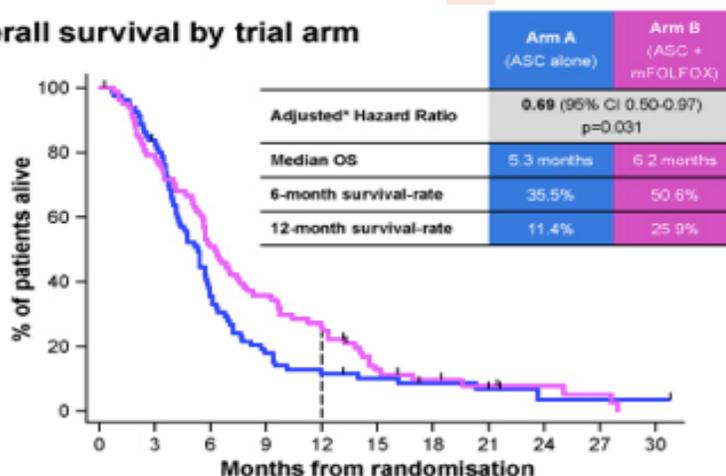
#### Active Symptom Control + mFOLFOX

- Chemotherapy every 14 days for up to 12 cycles
- Day 1: Oxaliplatin 85mg/m<sup>2</sup>, L-folinic acid 175 mg (or folinic acid 350 mg), 5 FU 400 mg/m<sup>2</sup> (bolus), 5 FU 2400 mg/m<sup>2</sup> 46 hours continuous infusion
- 4-weekly clinical review after chemotherapy
- 3-monthly radiological assessment

### Follow up

- **Overall survival = primary end-point**
- Until death or until completion of 12 months after enrolment of the final patient (whichever happened first)

Overall survival by trial arm



Numéricamente ganancia escasa...6,2m vs 5,3m en SG, pero a los 12 meses: 25% vivos en brazo FOLFOX

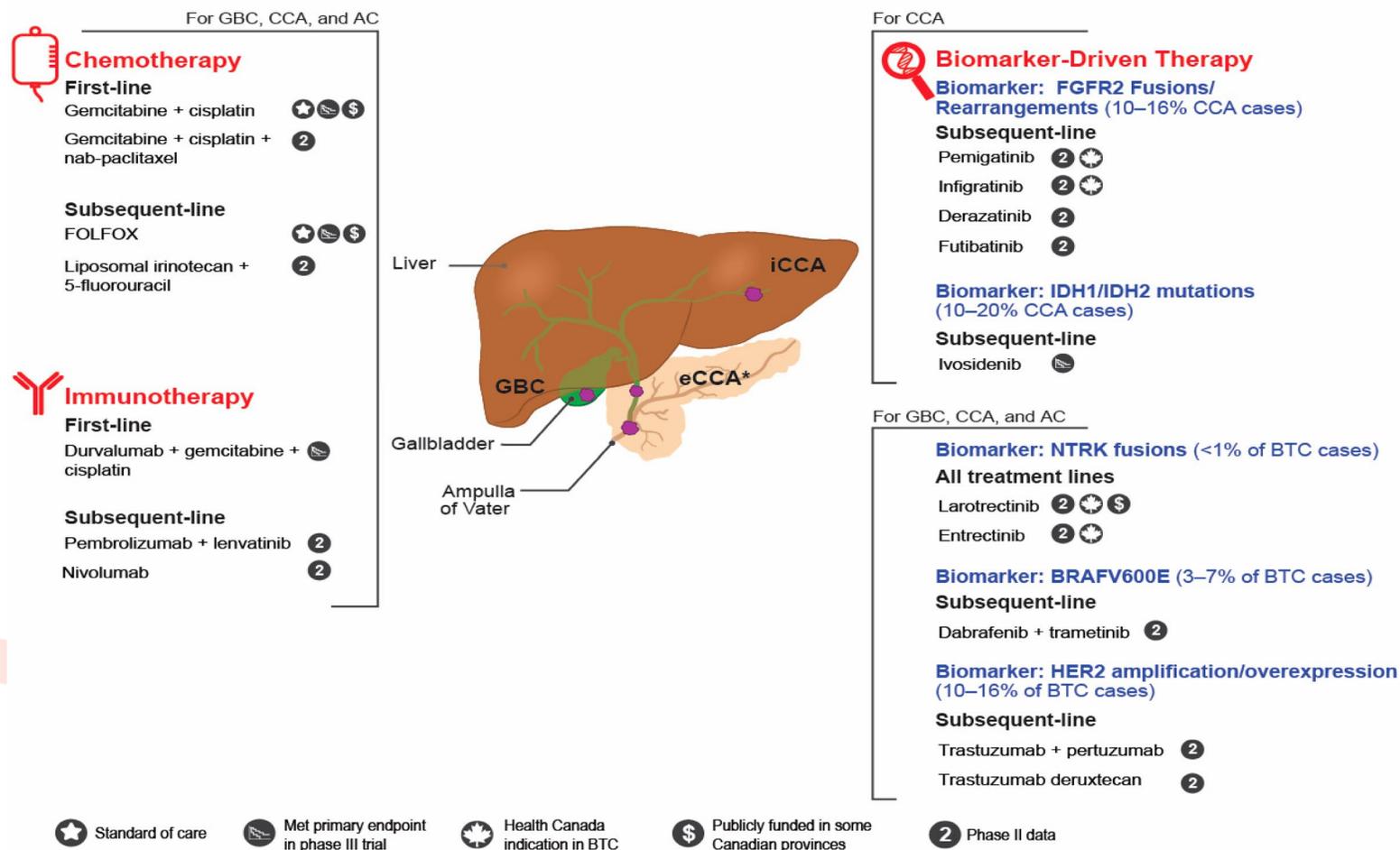
Recomendado por guías clínicas ante ausencia de alteración genética accionable...

NALIRI como opción: estudio NIFTY positivo, estudio NALIRICC negativo

# COLANGIOCARCINOMA avanzado

TERAPIA DIRIGIDA EN SEGUNDA LÍNEA → SEGÚN ALTERACIÓN MOLECULAR PRESENTE

## Current and Emerging Systemic Therapies for Advanced, Unresectable Biliary Tract Cancer in Canada



### FGFR2 fusiones (10-15%)

- EC FIGHT 202: fase II con TR 35%, SG 21 meses
- EC PROOF: fase II con TR 23%
- EC FOENIX CCA2: fase II con TR 43%, SG 20 meses

### IDH1 R132 mutaciones (10-15%):

- EC CLARIDHY: fase III con SLP HR 0,37 en 2-3L (vs placebo). También SG 10m vs 5m (FDA + EMA aprob)

**BRAF V600E y NTRK:** indicaciones agnósticas

### HER2 amplificado/sobreexpresado:

- EC SGNTUC con Trastuz+Tucatinib, con TR 46,7%, SG 12m 53%
- EC DESTINY con TR 36,4%

# COLANGIOCARCINOMA bibliografía

Clinical Practice Guidelines

JOURNAL  
OF HEPATOLOGY

2023: completo  
y actualizado

## EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma<sup>☆</sup>

European Association for the Study of the Liver<sup>\*</sup>

CONSENSUS  
STATEMENT

OPEN

## Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management

2020: muy  
buena revisión y  
gráficos

**ESMO** GOOD SCIENCE  
BETTER MEDICINE  
BEST PRACTICE

REVIEW

### How I treat biliary tract cancer

A. Lamarca<sup>1,2\*</sup>, J. Edeline<sup>3</sup> & L. Goyal<sup>4</sup>

2022: dirigida a tratamientos de forma práctica, falta la inmunoterapia. Incluye terapia de soporte

# CÁNCER DE PÁNCREAS

## GENERALIDADES:

- Tumor con alta letalidad (3era causa de muerte por cáncer)
- Incidencia está aumentando: relación con FFRR-estilos de vida
- Diagnóstico avanzado (80%), no hay screening. Mal pronóstico.

## FACTORES DE RIESGO

- Pancreatitis crónica, diabetes, obesidad
- Tabaco, alcohol, dieta baja en fibra
- Sd genéticos: Sd Lynch, BRCA 1/2, ATM, Sd Peutz Jeghers, PAF, pancreatitis hereditaria, fibrosis quística,

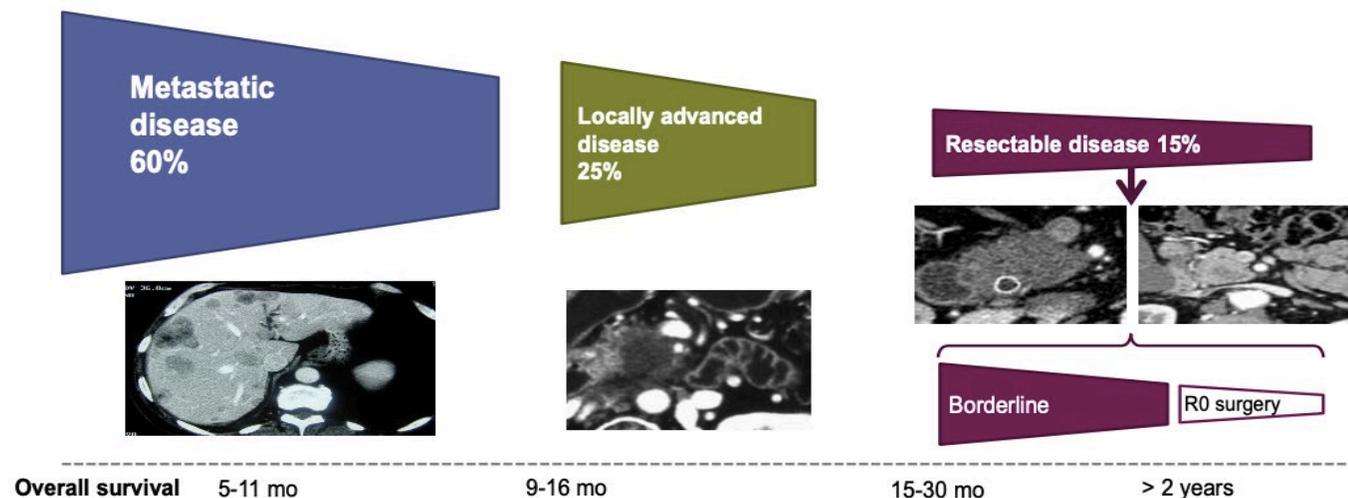
## DIAGNÓSTICO

- Síntomas y signos: ictericia/coluria/acolia, dolor abdominal, alteración de transaminasas, pérdida de peso, diabetes descontrolada, diarrea, desnutrición.
- A/S con función hepática , Ca 19.9 tiene valor pronóstico.
- TC tap para diagnóstico y estadificación. También ECO-EDA para valoración de afectación de estructuras vasculares.
- CPRE para desobstrucción de vía biliar → implantación de una prótesis biliar puede ser necesaria al diagnóstico/evolución.
- Biopsia: diagnóstico histológico definitivo (CK7+, CK20 +/-).

No necesario si vamos a cirugía de entrada (tumores resecables)

Obligada si comenzamos con tratamiento sistémico ( neoadyuvancia, dudas de estirpe 5-10% son neuroendocrinos)

# CÁNCER DE PÁNCREAS criterios de resecabilidad



## RESECABLES (5-10%)

- Cirugía: única opción curativa
- QT adyuvante: disminuye recaídas

## BORDERLINE (10%)

- QT neoadyuvante por consenso: no hay fase III pero altas posibilidades de cirugía R1/R2

## LOCALMENTE AVANZADO (25%)

- QT con intención paliativa
- Si buena respuesta y se convierte en resecable → cirugía
- Marginal beneficio de RT

## METASTÁSICO (60%)

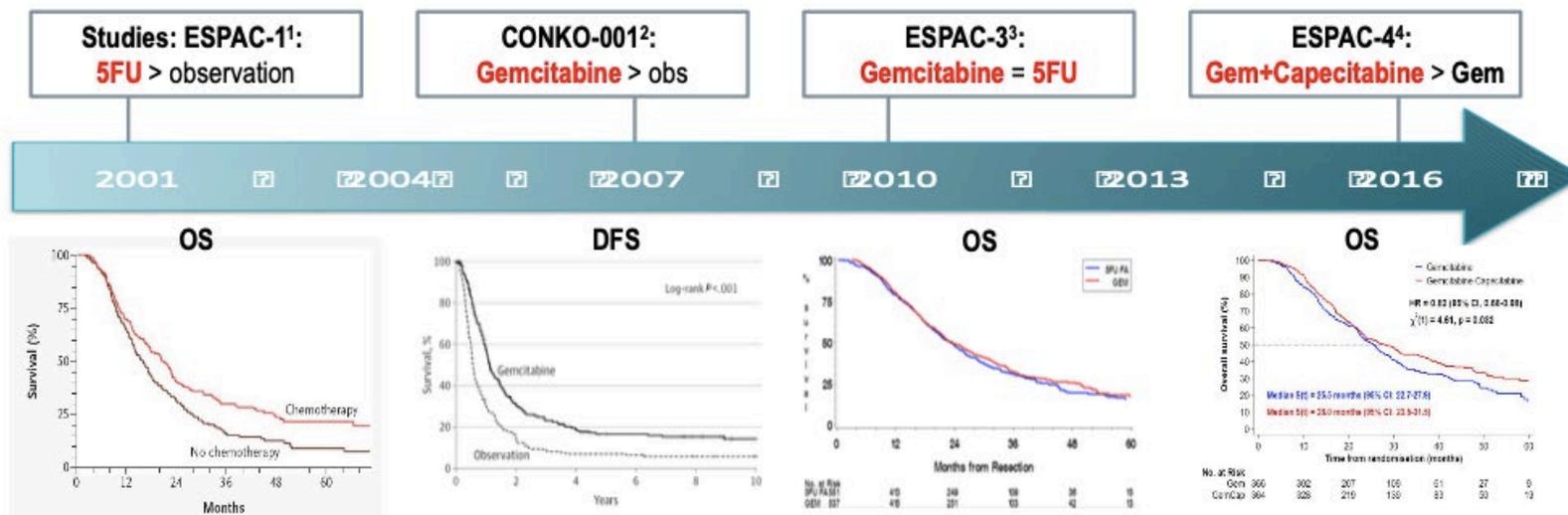
- Se manejan con QT, mal pronóstico
- Muchas complicaciones, situaciones complejas: vía biliar, dolor, desnutrición, trombosis (50%)

Resectability Status	Arterial	Venous
Resectable	No arterial tumour contact (celiac axis [CA], superior mesenteric artery [SMA], or common hepatic artery [CHA]).	No tumour contact with the superior mesenteric vein (SMV) or portal vein (PV) or $\leq 180^\circ$ contact without vein contour irregularity.
Borderline Resectable	<p>Pancreatic head/uncinate process:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solid tumour contact with CHA without extension to CA or hepatic artery bifurcation allowing for safe and complete resection and reconstruction.</li> <li>• Solid tumour contact with the SMA of <math>\leq 180^\circ</math></li> <li>• Solid tumour contact with variant arterial anatomy (ex: accessory right hepatic artery, replaced right hepatic artery, replaced CHA, and the origin of replaced or accessory artery) and the presence and degree of tumour contact should be noted if present, as it may affect surgical planning.</li> </ul> <p>Pancreatic body/tail:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solid tumour contact with the CA of <math>\leq 180^\circ</math></li> <li>• Solid tumour contact with the CA of <math>&gt; 180^\circ</math> without involvement of the aorta and with intact and uninvolved gastroduodenal artery thereby permitting a modified Appleby procedure [some panel members prefer these criteria to be in the unresectable category].</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solid tumour contact with the SMV or PV of <math>&gt; 180^\circ</math>, contact of <math>\leq 180^\circ</math> with contour irregularity of the vein or thrombosis of the vein but with suitable vessel proximal and distal to the site of involvement allowing for safe and complete resection and vein reconstruction.</li> <li>• Solid tumour contact with the inferior vena cava (IVC).</li> </ul>
Unresectable	<p>Distant metastasis (including non-regional lymph node metastasis) Head/uncinate process:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solid tumour contact with SMA <math>&gt; 180^\circ</math></li> <li>• Solid tumour contact with the CA <math>&gt; 180^\circ</math></li> </ul> <p>Body and tail:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solid tumour contact of <math>&gt; 180^\circ</math> with the SMA or CA</li> <li>• Solid tumour contact with the CA and aortic involvement</li> </ul>	<p>Head/uncinate process:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unreconstructible SMV/PV due to tumour involvement or occlusion (can be due to tumour or bland thrombus)</li> <li>• Contact with most proximal draining jejunal branch into SMV</li> </ul> <p>Body and tail:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unreconstructible SMV/PV due to tumour involvement or occlusion (can be due to tumour or bland thrombus)</li> </ul>

# CÁNCER DE PÁNCREAS localizado

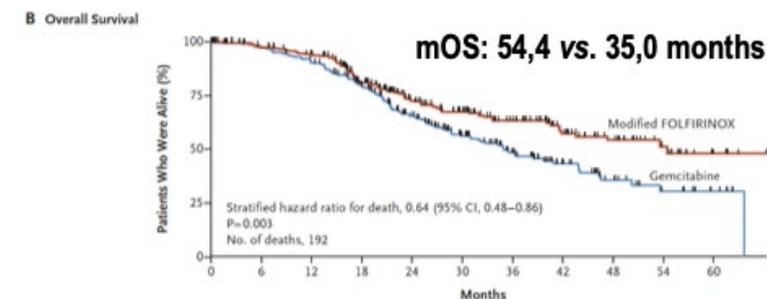
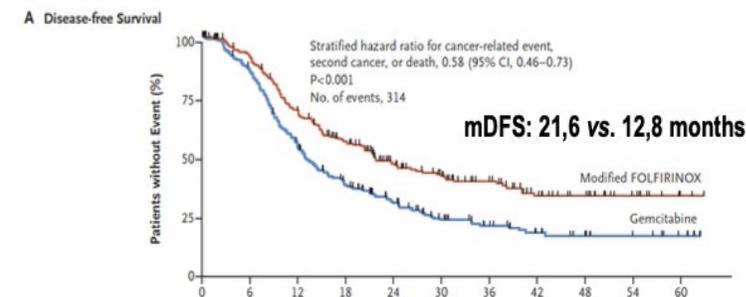
## ADYUVANCIA

Tumor de páncreas operado → valoración para adyuvancia todos (excepto pT1a...)



THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE  
 ORIGINAL ARTICLE

## FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer



### Cirugía agresiva:

- Insuf pancreática exocrina
- Malas digestiones
- Fístula pancreática (20-50%)
- Diabetes (insulina)
- Infecciones, dolor postQx
- Rotura esplénica, trombosis



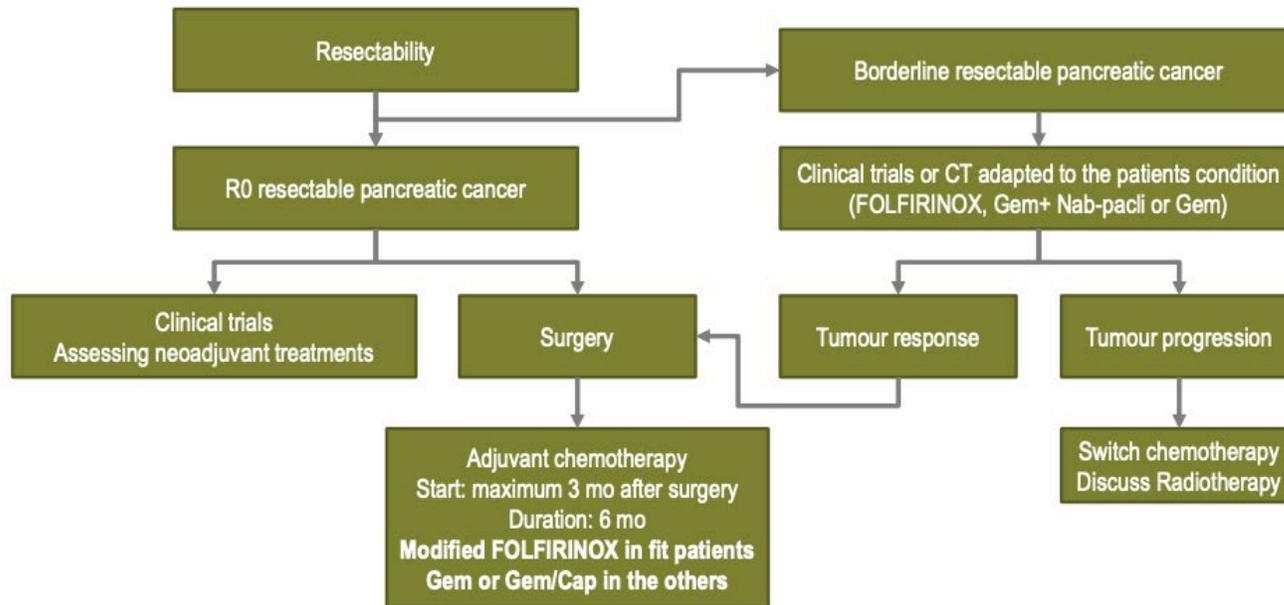
### Adyuvancia con:

- GEMCITABINA monoterapia
  - GEM + CAPE: modesto beneficio
  - mFOLFIRINOX 12 ciclos: el que mejores resultados aporta, pero toxicidad alta
- Estándar para pacientes FIT.**

# CÁNCER DE PÁNCREAS localizado

## NEOADYUVANCIA

Tumor de páncreas borderline → valoración para neoadyuvancia y posterior reevaluación para cirugía



Ausencia de estudios fase III que dicten actuación, pero se acuerda que en aquellos tumores borderline: comenzar con QT y reevaluar

- FOLFIRINOX
- GEM+NabPACLITAXEL

Papel de la RDT en tumores que tras QT sigan siendo no resecables, pero no hayan progresado a otros niveles → posibilidad de RDT con QT

- Alta toxicidad
- Uso de GEM o CAPE con la RDT

Estudios PREOPANC son los que más estudian esta población. Pocos pacientes, varios esquemas de QT, asociado o no a RDT...

# CÁNCER DE PÁNCREAS avanzado

## PRIMERA LÍNEA

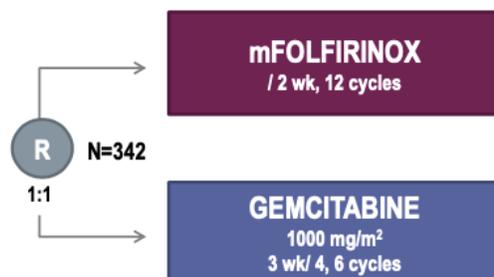
Tumor metastásico (o localmente avanzado/irresecable) → QT SISTÉMICA

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer

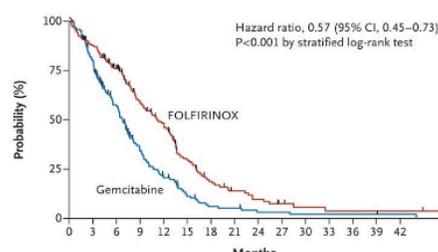
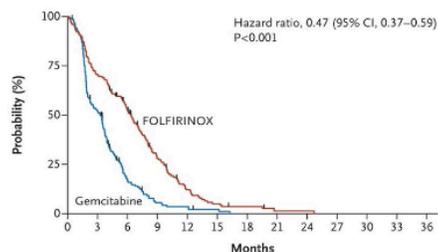
Estudio PRODIGE 4 –  
Pacientes FIT  
PS 0-1, <75 años, buena  
función hepática



PFS

ORR = 31% vs. 9%; DCR = 70% vs. 51%

OS



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Gemcitabine	171	88	26	8	5	2	0	0	0	0	0	0	0
FOLFIRINOX	171	121	85	42	17	7	4	1	1	0	0	0	0

6.4 mo vs. 3.3 mo

No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Gemcitabine	171	134	89	48	28	14	7	6	3	3	2	2	2	2	1
FOLFIRINOX	171	146	116	81	62	34	20	13	9	5	3	2	2	2	2

11.1 mo vs. 6.8 mo

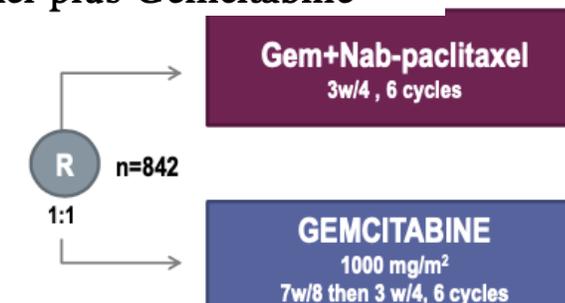
Conroy, et al. NEJM 2011

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine

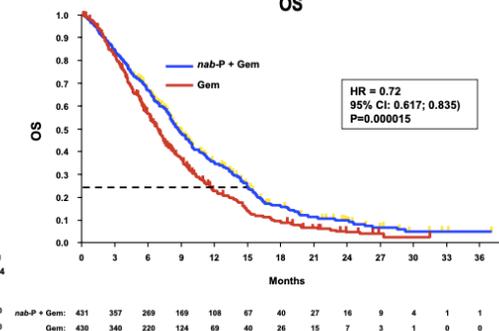
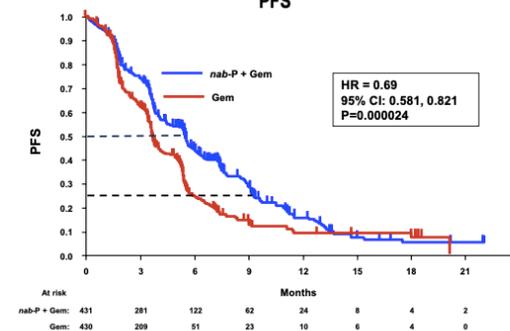
Estudio MPACT  
PS 0-2, cualquier edad, Bb  
normal



PFS

ORR= 29% vs. 8%; DCR= 48% vs. 33%

OS



At risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
nab-P + Gem	431	281	122	62	24	8	4	2	0
Gem	430	209	51	23	10	6	4	0	0

5.5 mo vs. 3.7 mo

At risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
nab-P + Gem	431	357	269	169	108	67	40	27	16	9	4	1	1	0
Gem	430	340	220	124	69	40	26	15	7	3	1	0	0	0

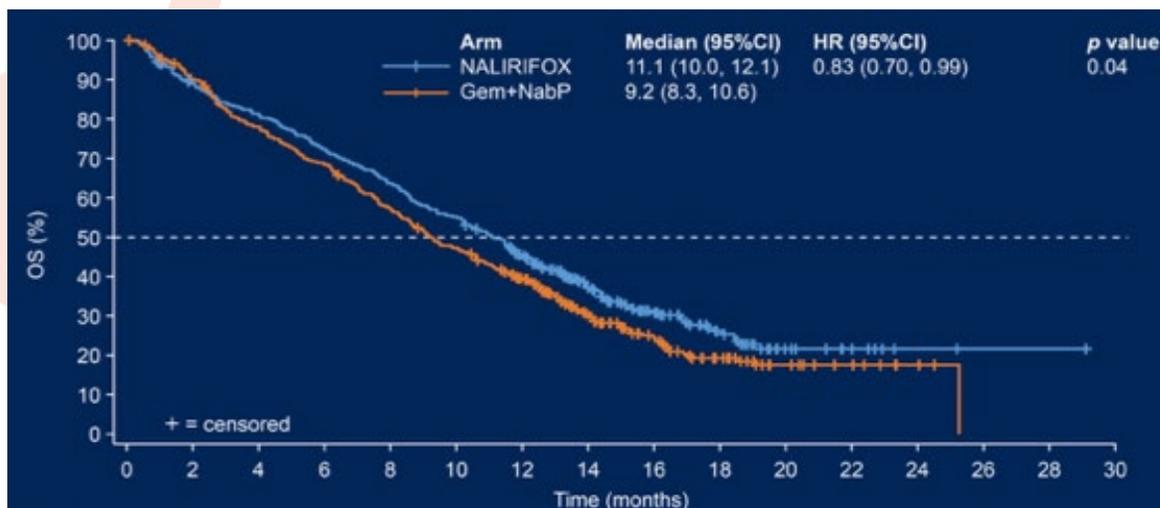
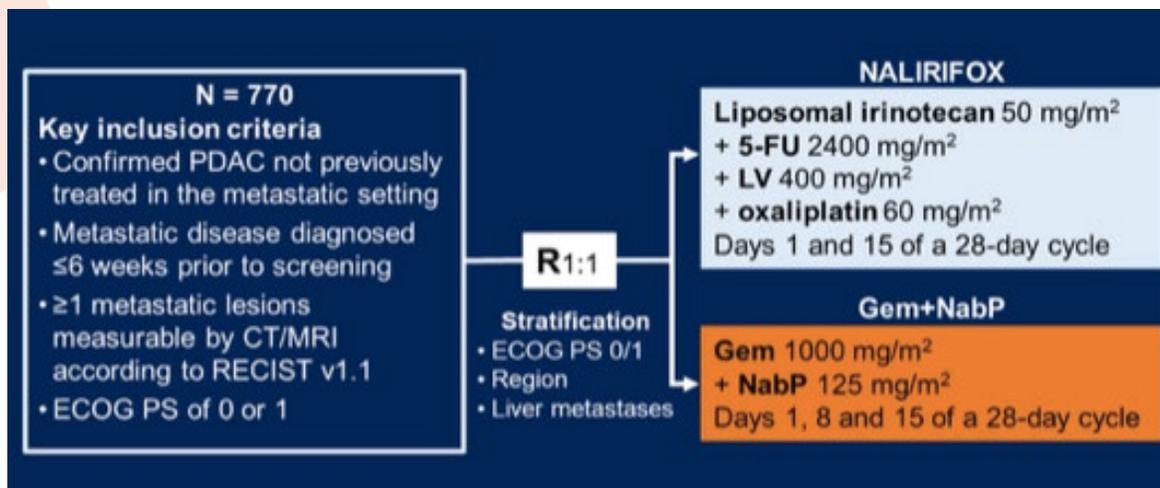
8.5 mo vs. 6.7 mo

Von Hoff, et al. NEJM 2013

# CÁNCER DE PÁNCREAS avanzado

## PRIMERA LÍNEA

FOLFIRINOX con IRINOTECAN LIPOSOMAL → NALIRIFOX (Estudio NAPOLI-3) 2023



Único estudio fase III que compara triplete con GEM+NabPaclitaxel

Obj primario: SG que favorece al triplete

NALIRIFOX mejor tolerancia que la registrada con mFOLFIRINOX:

- Efecto del Irinotecan liposomal
- Menor dosis de OXALI en este esquema
- Misma eficacia

# CÁNCER DE PÁNCREAS avanzado

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

## MANTENIMIENTO

ORIGINAL ARTICLE

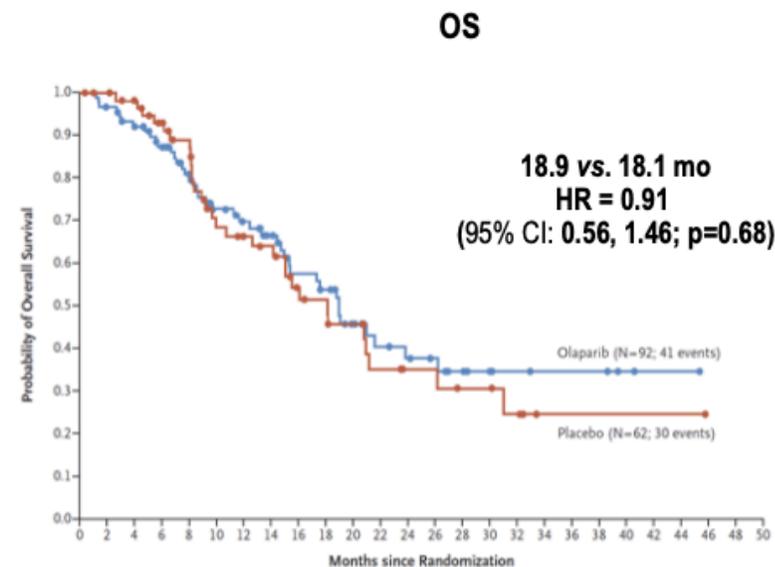
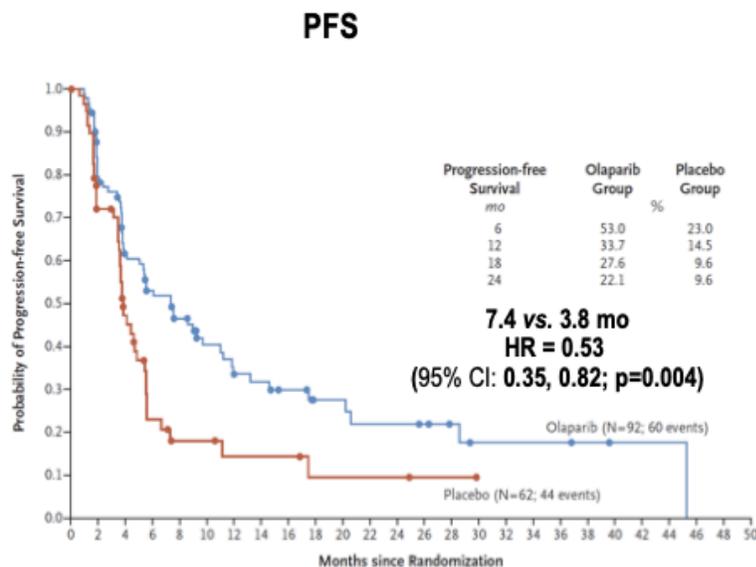
### Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer

Estudio POLO con OLAPARIB en mutación gBRCA 1/2 (3-7% pac) tras 8 ciclos QT sin progresión a platino como 1L

- Pancreatic adenocarcinoma
- Germline Mutated BRCA 1/2
- Treated with a first line platinum
- Without disease progression within 16 weeks



Beneficio en SLP (obj primario) con retraso a la progresión

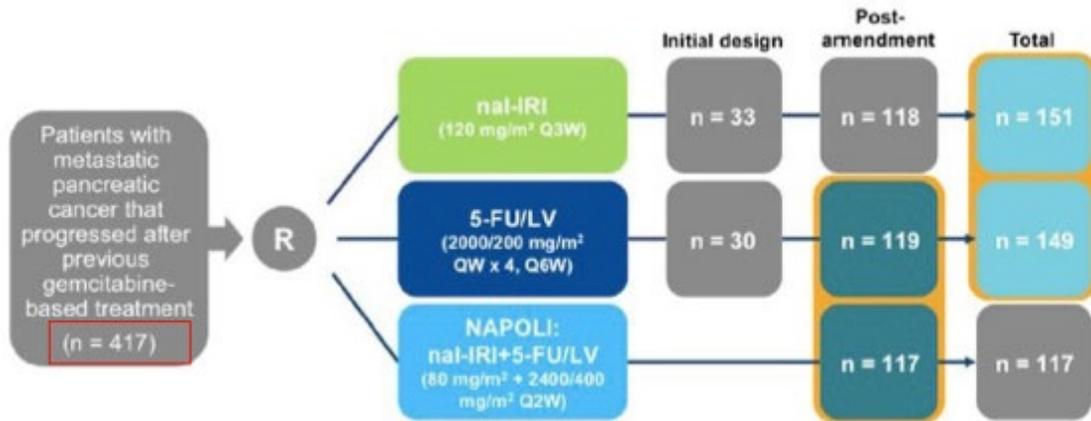


No beneficio en SG  
→ motivo por el que no tenemos acceso a este fármaco

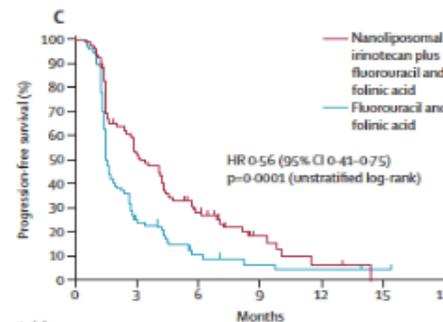
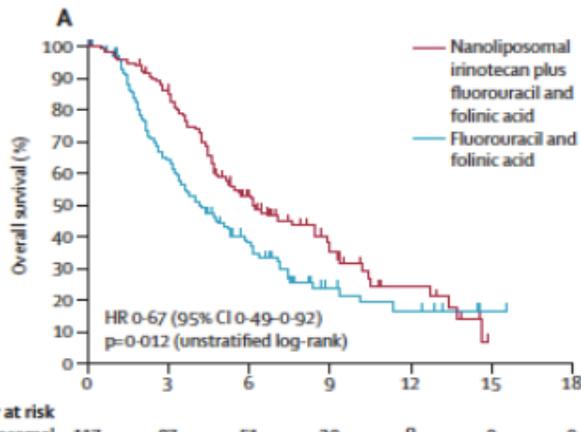
# CÁNCER DE PÁNCREAS avanzado

## SEGUNDA LÍNEA

NALIRI como esquema estándar tras progresión a un tratamiento basado en GEMCITABINA



OS: 6.1 vs. 4.2 mo, p=0.012



Único tratamiento con fase III positivo de NALIRI (FU + Irinotecan liposomal) con beneficio en SG y SLP

Otras opciones:

- Regímenes con OXALIPLATINO: resultados controvertidos (CONKO-003 con OFF positivo, PANCREOX con FOLFOX negativo)

- Terapias dirigidas (sobre todo KRAS wt)

Tumores MSI (<1%): Inmunoterapia

Mutación KRAS G12C: Inhib selectivos

NRG1/FGFR2 fusiones

BRAF/NTRK: Indicación agnóstica

# CÁNCER DE PÁNCREAS bibliografía

## What Makes a Pancreatic Cancer Resectable?

*Douglas B. Evans, MD*

2018: Educational Book ASCO  
Revisión sobre criterios de  
resecabilidad y opciones

## REVIEWS IN BASIC AND CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

### Pancreatic Cancer: Pathogenesis, Screening, Diagnosis, and Treatment



Laura D. Wood,<sup>1</sup> Marcia Irene Canto,<sup>2</sup> Elizabeth M. Jaffee,<sup>3</sup> and Diane M. Simeone<sup>4</sup>

GASTROINTESTINAL CANCER—GASTROESOPHAGEAL, PANCREATIC, AND HEPATOBILIARY

### Personalizing Medicine With Germline and Somatic Sequencing in Advanced Pancreatic Cancer: Current Treatments and Novel Opportunities

Michael S. Lee, MD<sup>1</sup> and Shubham Pant, MD<sup>1,2</sup>

2022: Revisión muy completa  
sobre todos los aspectos del  
cáncer de páncreas

2021: Educational Book ASCO  
Revisión sobre biología  
molecular y terapias dirigidas

# TUMORES NEUROENDOCRINOS

## GENERALIDADES:

- Tumores infrecuentes, incidencia en alza (hallazgo incidental)
- Origen entero – pancreático – pulmonar
- Grupo heterogéneo de neoplasias – difícil diagnóstico
- Pronóstico depende de grado de agresividad (Ki67)

## FACTORES DE RIESGO - Síndromes hereditarios /predisposición familiar

- Síndromes MEN-1
- Enfermedad VHL
- Neurofibromatosis tipo 1
- Esclerosis tuberosa

**FUNCIÓNANTES** → Síndrome carcinoide (5-HT) y derivado de hormonas liberadas (gastrinoma, VIPoma, insulinoma)

## NO FUNCIÓNANTES

Tumores indolentes de lento crecimiento → diagnóstico tardío, con metástasis...supervivencia años.

Tumores agresivos de rápida duplicación → síntomas derivados de ocupación, efecto masa

- A/S con función hepática , Cromogranina A (bien diferenciados) y Enolasa (alto grado). Determinación hormonal en sangre y orina (5-HIAA)
- TC TAP, ECO-EDA, RMN para estadificación y localización del tumor primario.
- **Estudios metabólicos:** PET Galio/Octrosan para bien diferenciados y PET glucosa para alto grado.
- Biopsia: Cromogranina y Sinaptofisina específicos, Ki67 como marcador de agresividad.

# TUMORES NEUROENDOCRINOS

## TERAPIAS LOCORREGIONALES

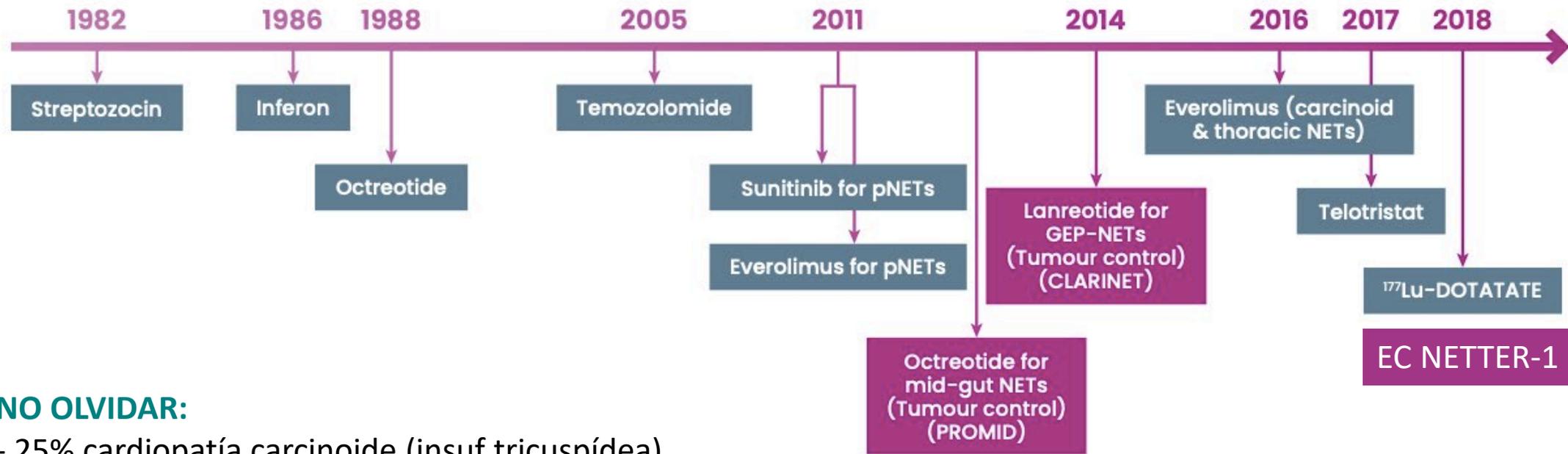
- Cirugía (de elección)
- Metástasis: cirugía / ablación / embolización
- Transplante hepático: se contempla en casos seleccionados.

## TERAPIAS SISTÉMICAS

- Hormonoterapia (ASS) si PET Ga/octreoscan positivo (SSTR+)
- LUTECIO como radionúclido (EC NETTER-1)
- Quimioterapia:
  - G2-3: CAP-TEM → FOLFOX/FOLFIRI
  - CNE → PLATINO + ETOPÓSIDO

	Well-differentiated		Poorly differentiated
Grade (ENETS)	Low (G1)	Intermediate (G2)	High (G3)
Ki-67 index (%)	≤2	3-20	>20
Anatomic imaging	more rapid growth on serial imaging		
Functional imaging	Octreoscan SPECT or SSTR PET +ve		FDG PET +ve
Prognosis	Indolent (slowly growing)		Aggressive
Treatment options	Surgery for localised +/- resectable metastatic disease		
	Observation Somatostatin analogues Radionuclide therapy		Chemotherapy
	Everolimus, sunitinib, α-interferon Liver metastases: radiofrequency ablation, hepatic embolisation, TACE, SIR-Spheres		

# TNEs avanzados



## NO OLVIDAR:

- 25% cardiopatía carcinoide (insuf tricuspídea) asociado a Sd carcinoide y metástasis hepáticas (insuf cardiaca derecha)
- Feocromocitomas y paragangliomas (subtipo especial)
- MINEN: tumores mixtos (adeno + TNEs)

# TUMORES NEUROENDOCRINOS bibliografía

CLINICAL GUIDELINE

Journal of Neuroendocrinology WILEY

**European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for digestive neuroendocrine carcinoma**

**Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas**

ASCO Special Articles



**Systemic Therapy for Tumor Control in Metastatic Well-Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: ASCO Guideline**

**Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms**

Guías ENETS 2023 para manejo de TNEs digestivos y más...

Guías SEOM 2021 para feocromocitomas y paragangliomas

2023: Guías ASCO recientes

2022: Clasificación de los NETs, con biología molecular



**Muchas gracias  
por vuestra atención**