

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.

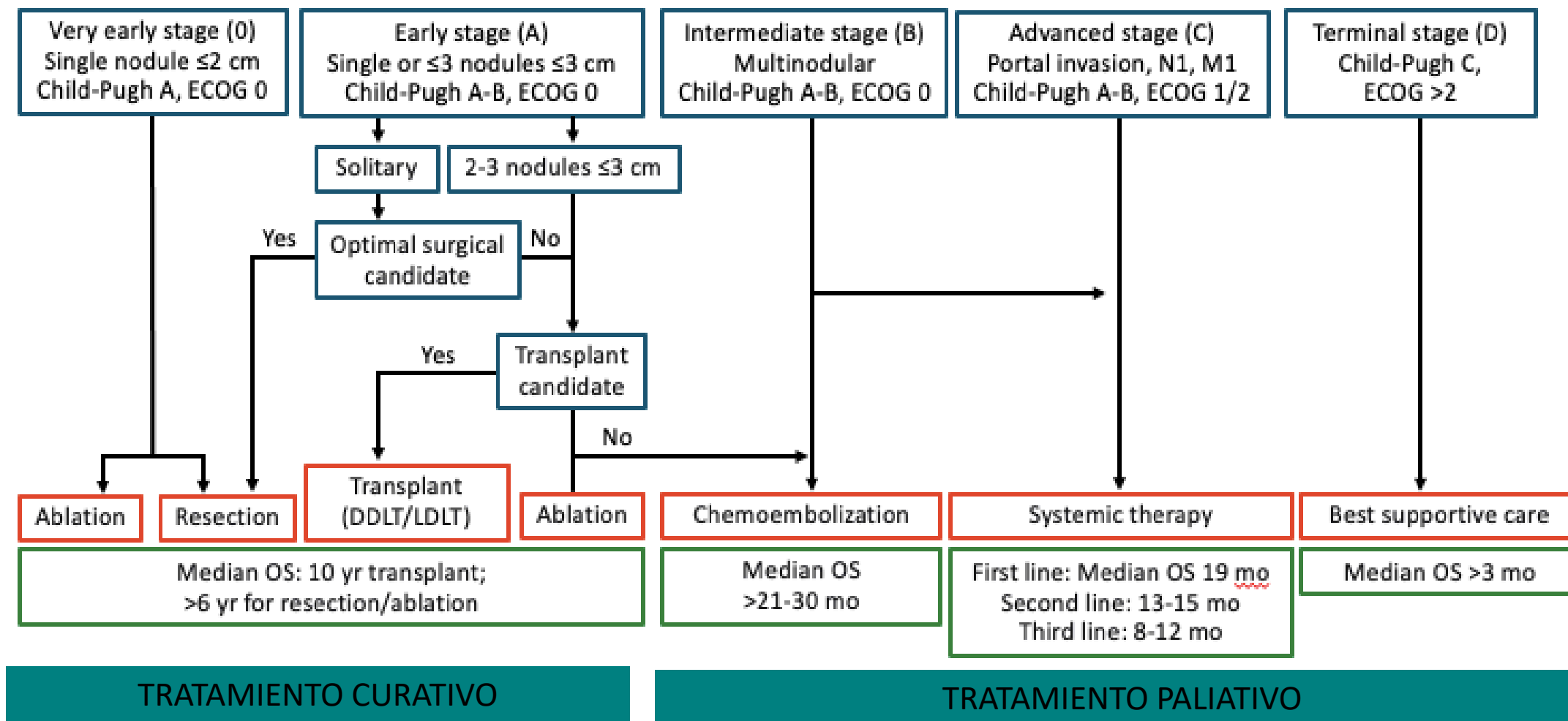
FACTORES DE RIESGO (hígado con cirrosis)

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

DIAGNÓSTICO

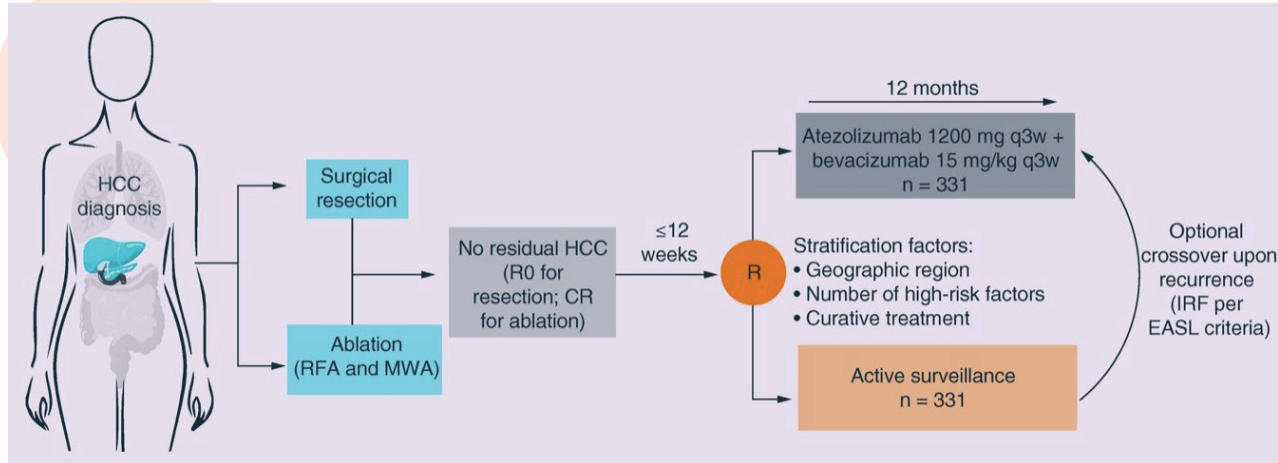
- PS y estado nutricional como factores a tener en cuenta para plantear tratamiento
- A/S con función hepática (Child/ALBI), AFP es el marcador tumoral específico
- RMN hepática y TC tap: metástasis óseas!!!
- EDA: varices esofágicas/gastropatía portal para plantear opciones de tratamiento
- Biopsia: 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:

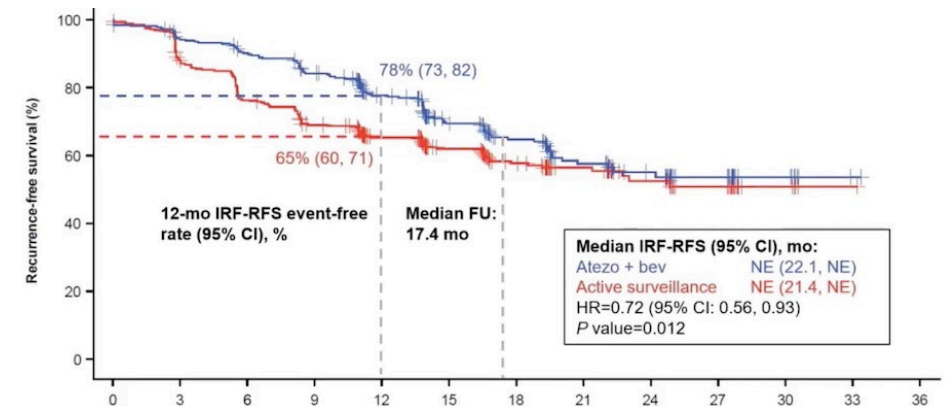
RFS por comité independiente a los 12 meses: 78% vs. 65% (HR 0.72)

SG similar (datos todavía no maduros)

2 muertes relac con tratamiento (hemorragia digestiva, ICTUS)

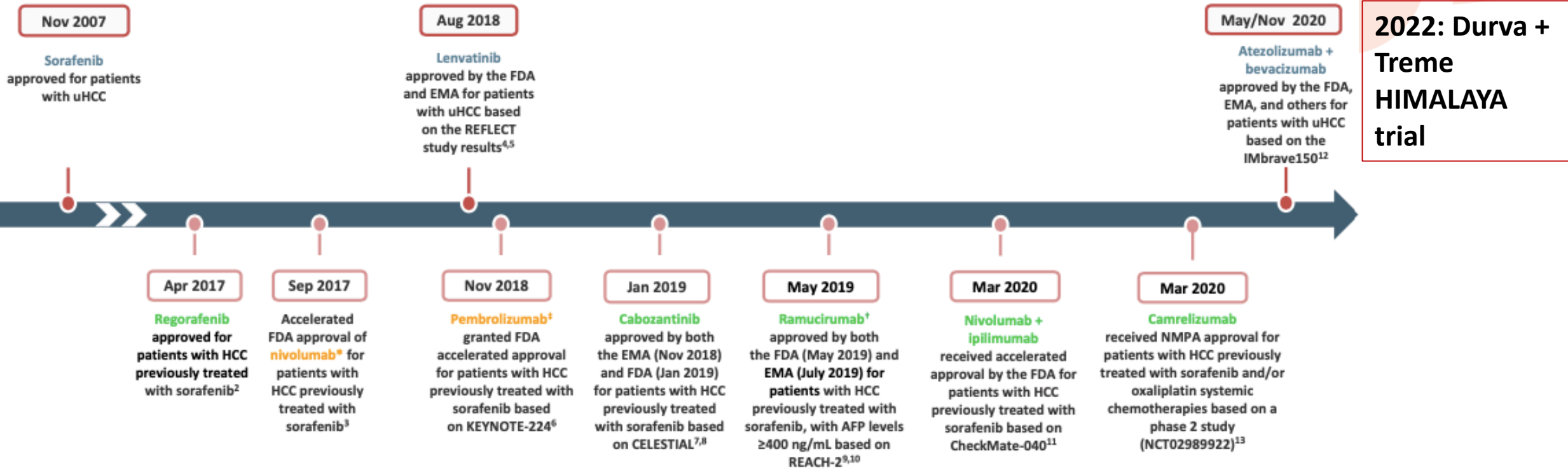
Patrón bifásico de recaída:

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



HEPATOCARCINOMA avanzado

First-line therapies



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 sorafenib¹⁹; [†]Patients with AFP ≥ 400 ng/mL;

[‡] Pembrolizumab failed to significantly improve OS and PFS (co-primary endpoints) vs placebo in the phase 3 KEYNOTE-240 trial^{20,21}

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

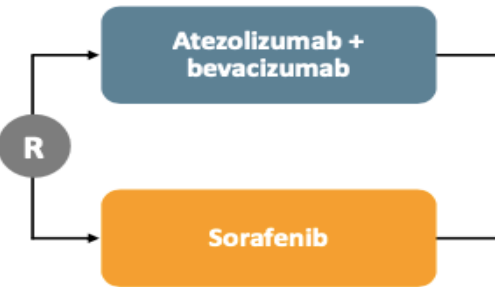
Datos confirmados en Asia-Pacífico 2009

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



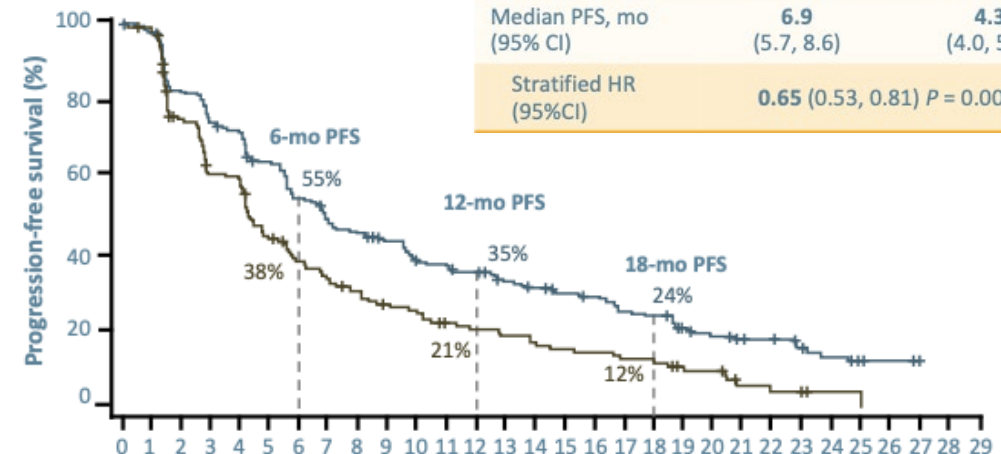
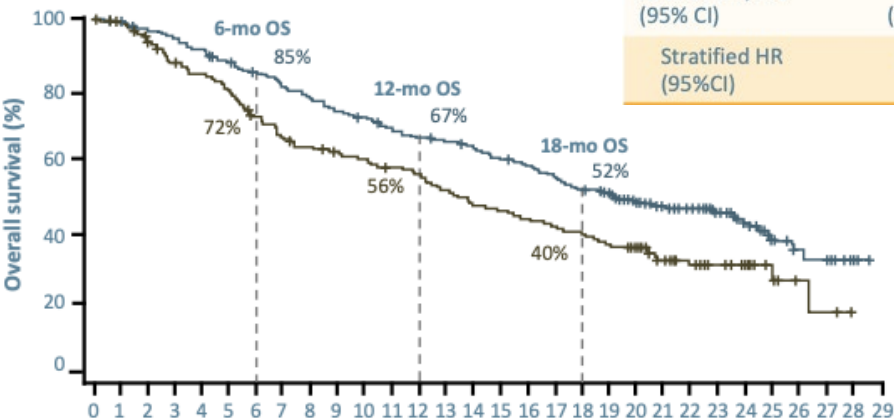
- Exclusion criteria:**
- Moderate-severe ascites
 - History of hepatic encephalopathy
 - Autoimmune disease or transplant
 - Incompletely treated high-risk varices
 - Prior bleeding varices within 6 months
 - Chronic daily treatment with NSAIDs

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 ≤ 1 (N = 1171)

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

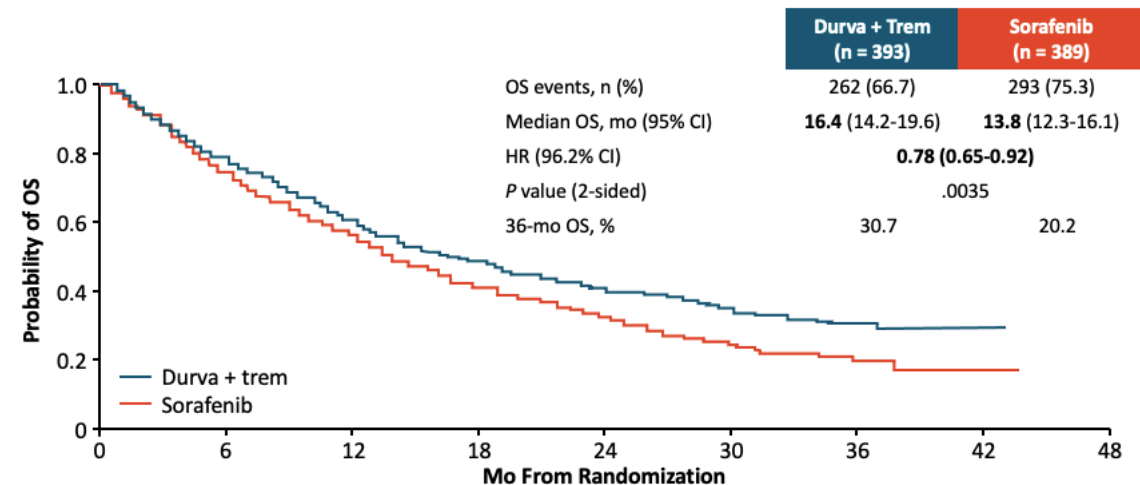
Durvalumab 1500 mg Q4W (n = 389)

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

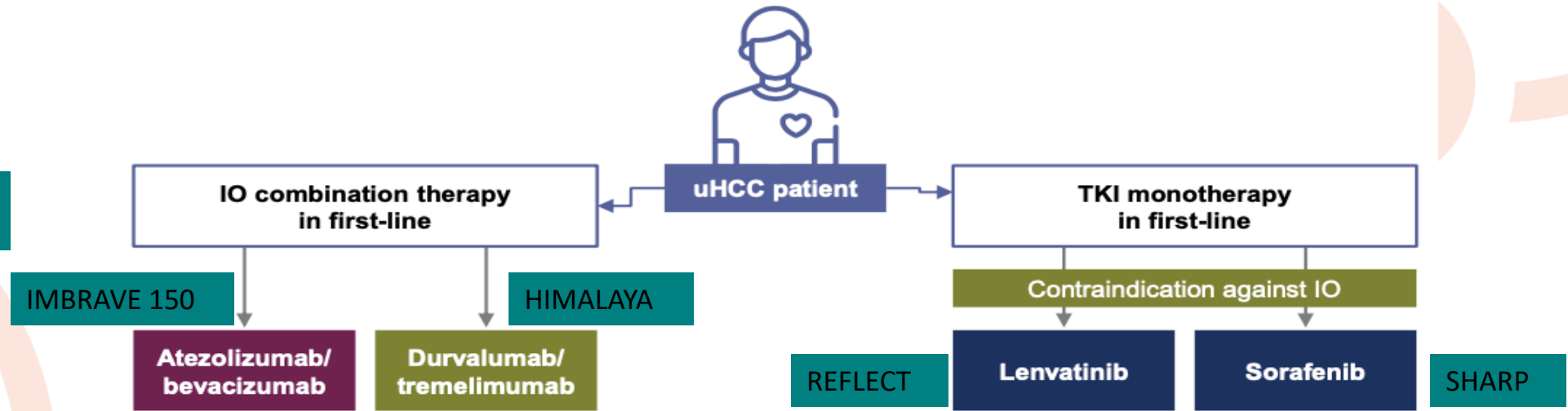
Estudio REACH-2 Lancet 2019

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

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

HEPATOCARCINOMA avanzado

PRIMERA LÍNEA



SEGUNDA LÍNEA

	RESORCE ¹	CELESTIAL ^{2,3}	REACH-2 ⁴
Arms	Regorafenib vs placebo	Cabozantinib vs placebo	Ramucirumab vs placebo
Targets	VEGFR 1-3, RAF, KIT, RET, PDGFR, TIE 2, FGFR1	VEGFR, MET, AXL	VEGFR2
Class	TKI	TKI	mAb
Administration	Oral	Oral	IV
Previous treatment	Sorafenib	Sorafenib	Sorafenib
Reason for discontinuation of 1st-line	Radiological progression	Progression or intolerance	Progression or intolerance
Line	2nd	2nd and 3rd	2nd
Biomarker	–	–	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^{1,2,3,✉}, Robin Kate Kelley⁴, Augusto Villanueva¹, Amit G. Singal⁵, Eli Pikarsky⁶, Sasan Roayaie⁷, Riccardo Lencioni^{8,9}, Kazuhiko Koike¹⁰, Jessica Zucman-Rossi^{11,12} and Richard S. Finn¹³

BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update [☆]

Maria Reig^{1,2,*†}, Alejandro Forner^{1,2}, Jordi Rimola³, Joana Ferrer-Fàbrega⁴, Marta Burrel⁵, Ángeles García-Criado³, Robin K. Kelley⁶, Peter R. Galle⁷, Vincenzo Mazzaferro⁸, Riad Salem⁹, Bruno Sangro^{2,10}, Amit G. Singal¹¹, Arndt Vogel¹², Josep Fuster^{2,4}, Carmen Ayuso^{2,3}, Jordi Bruix^{1,2,*†}

2022, Actualización con buenos algoritmos

JAMA Surgery | Review

Management of Hepatocellular Carcinoma A Review

Zachary J. Brown, DO; Diamantis I. Tsilimigras, 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/colelititis 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)

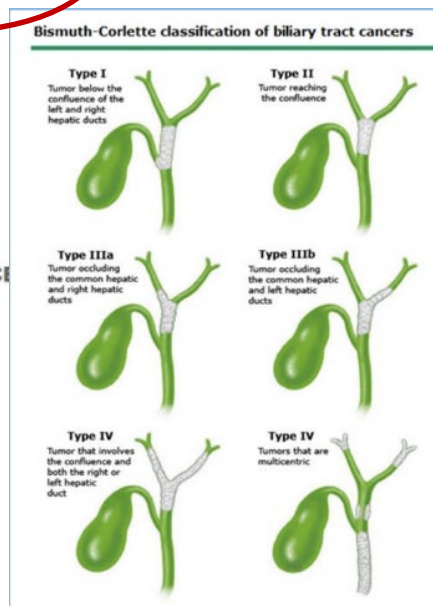
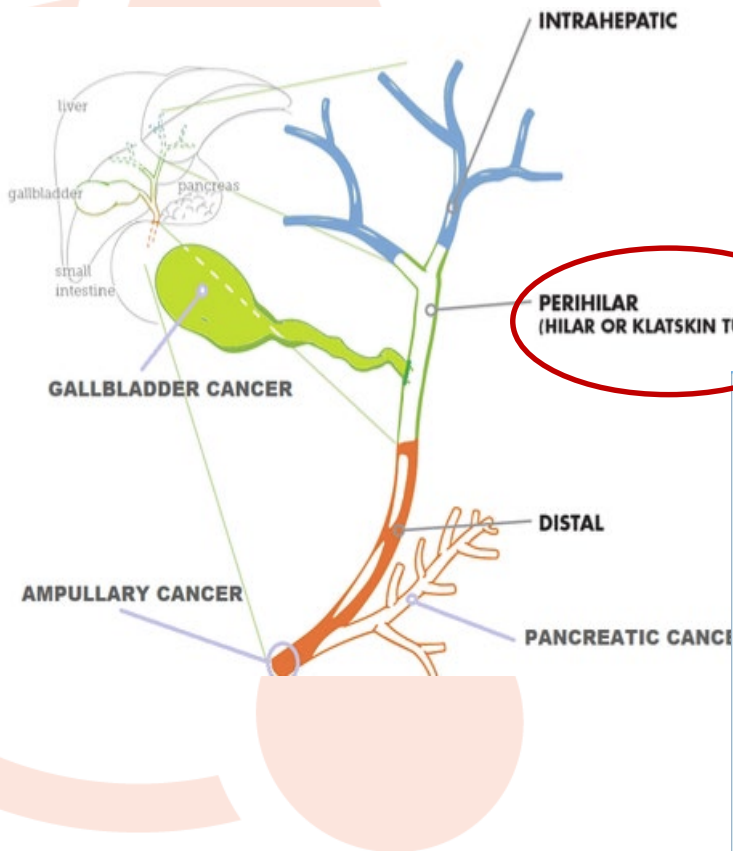
DIAGNÓSTICO

- 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 colelititis (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.**

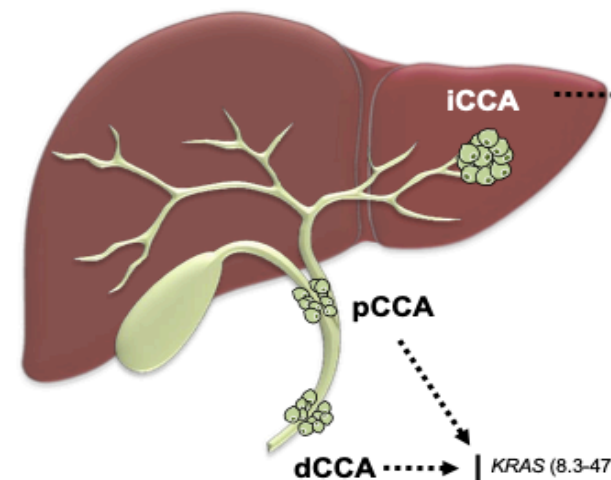
Diagnóstico incidental:
cirugía por otra causa

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

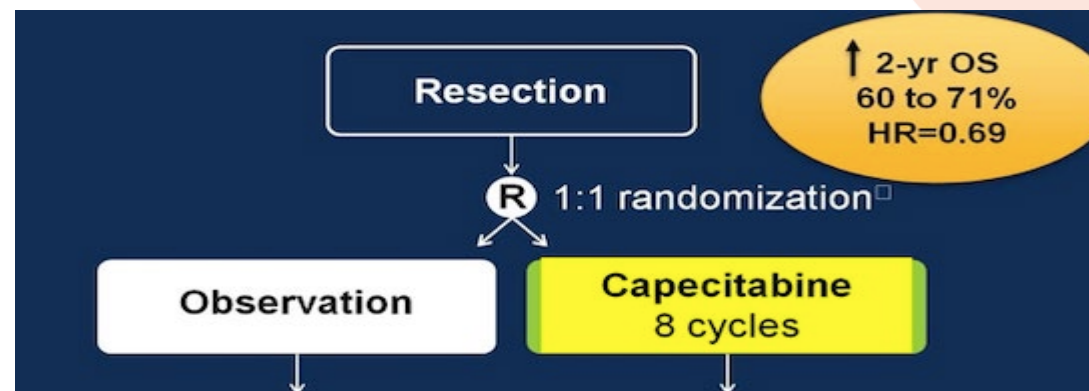
ESTUDIO BILCAP con CAPECITABINA en adyuvancia es el único positivo en este contexto (ASCO 2017)

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)

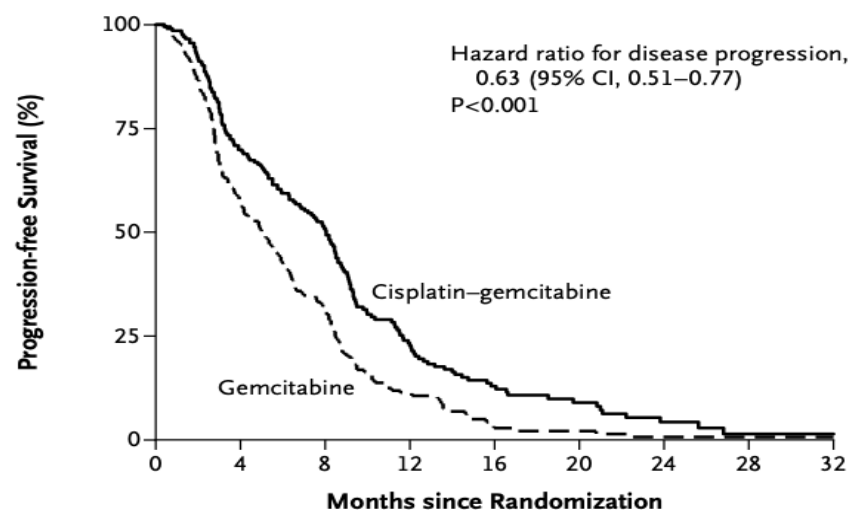
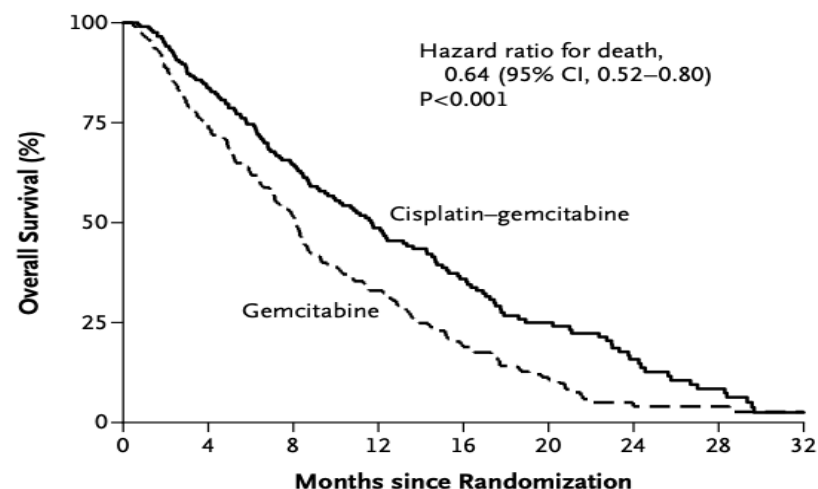
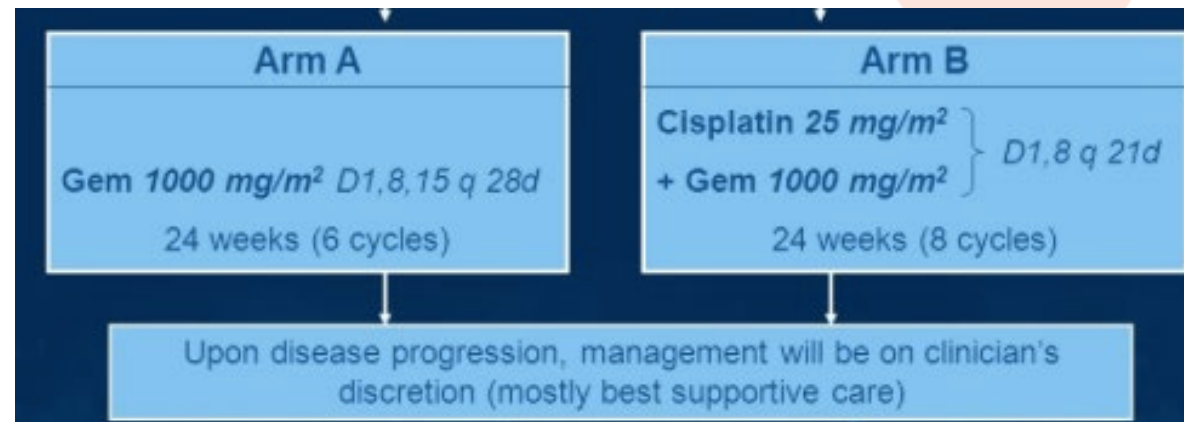
Entraban pacientes con CCA y vesícula biliar, no los
ampulomas

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/m²



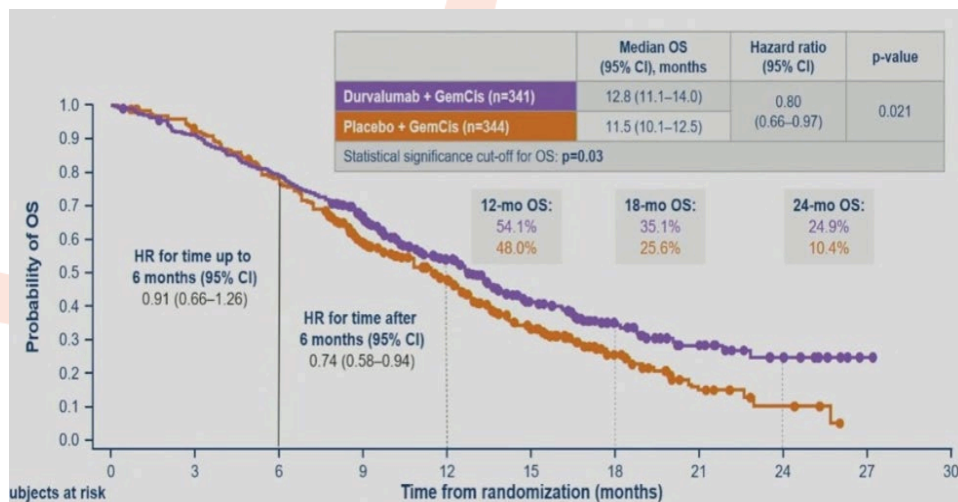
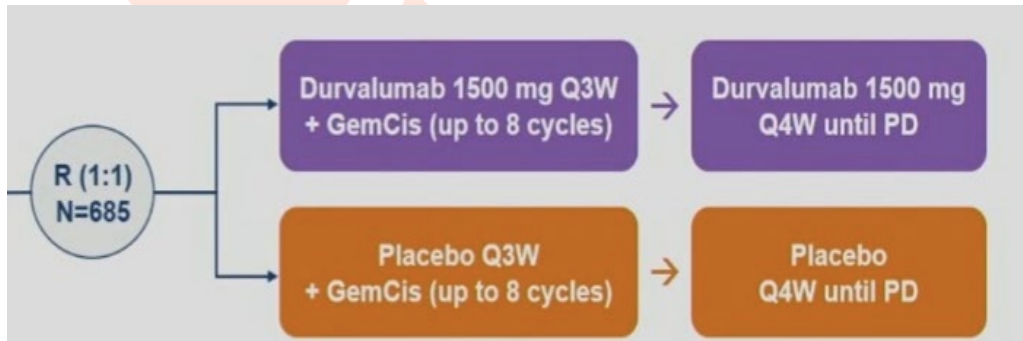
2023: Añadir 3er agente
 CIS+GEM+nabPACLITAXEL → TR
 45%, pero fase III negativo para supervivencia
 OJO: beneficio en vesícula biliar
 (SWOG 1815)
 EC AMEBICA con FOLFIRINOX:
 negativo

COLANGIOCARCINOMA avanzado

PRIMERA LÍNEA

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

Estudio TOPAZ-1: mejora SG en 1L

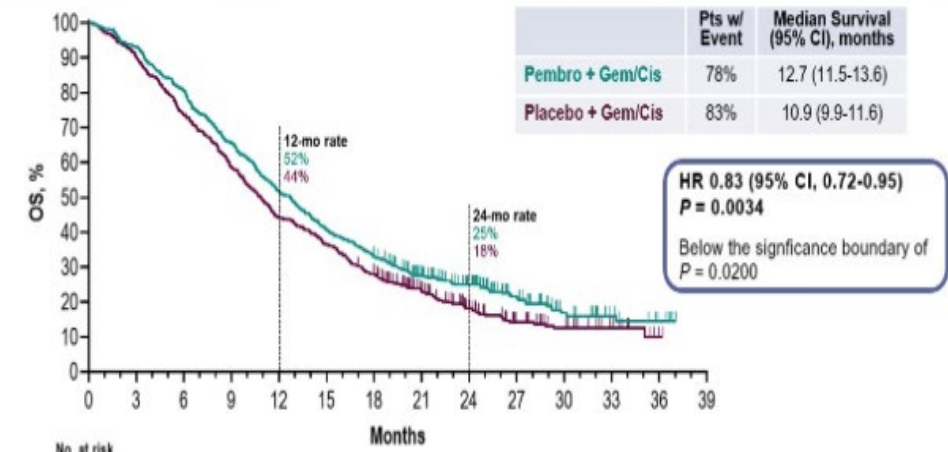
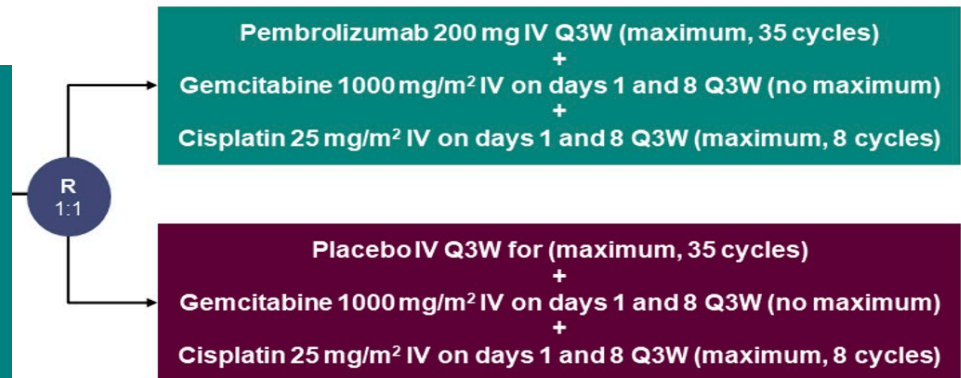


QT + IT queda establecido como estándar primera línea

- 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

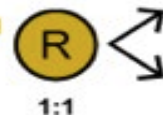
Pacientes tras progresión a 1L con CIS+GEM

Obj primario: SG positivo

Phase III, randomised, open-label

Inclusion criteria

- Histo/cytologically verified **advanced BTC**
- **ECOG performance score 0-1**
- **Progression after 1st-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

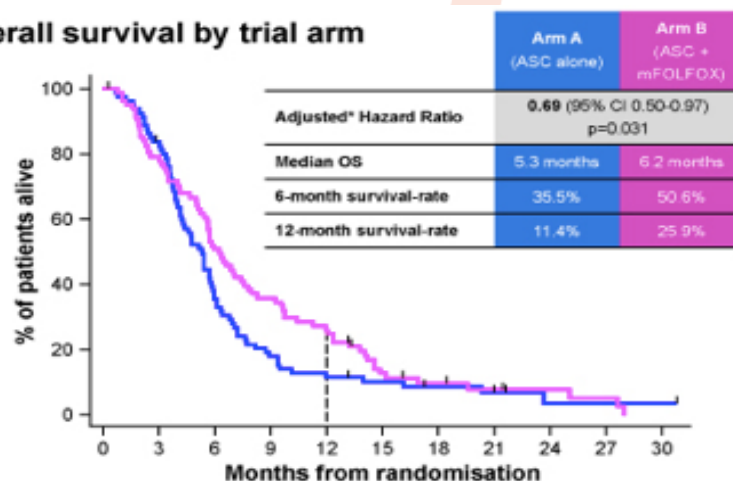
Active Symptom Control + mFOLFOX

- Chemotherapy every 14 days for up to 12 cycles
- Day 1: Oxaliplatin 85mg/m², L-folinic acid 175 mg (or folinic acid 350 mg), 5 FU 400 mg/m² (bolus), 5 FU 2400 mg/m² 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

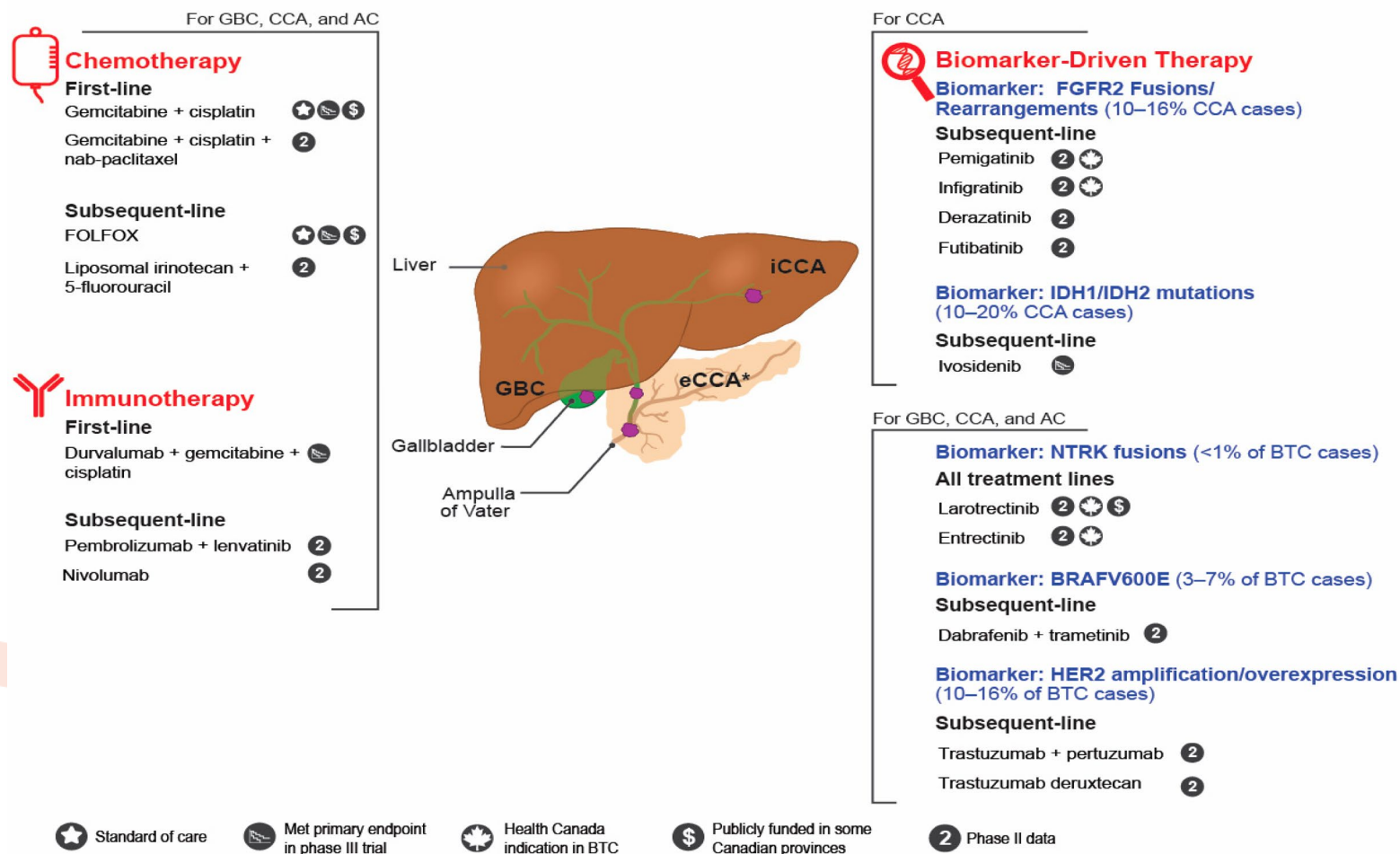
Recomendado por guías clínicas ante ausencia de alteración genética accionable...

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[☆]

European Association for the Study of the Liver^{*}

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^{1,2*}, J. Edeline³ & L. Goyal⁴

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,

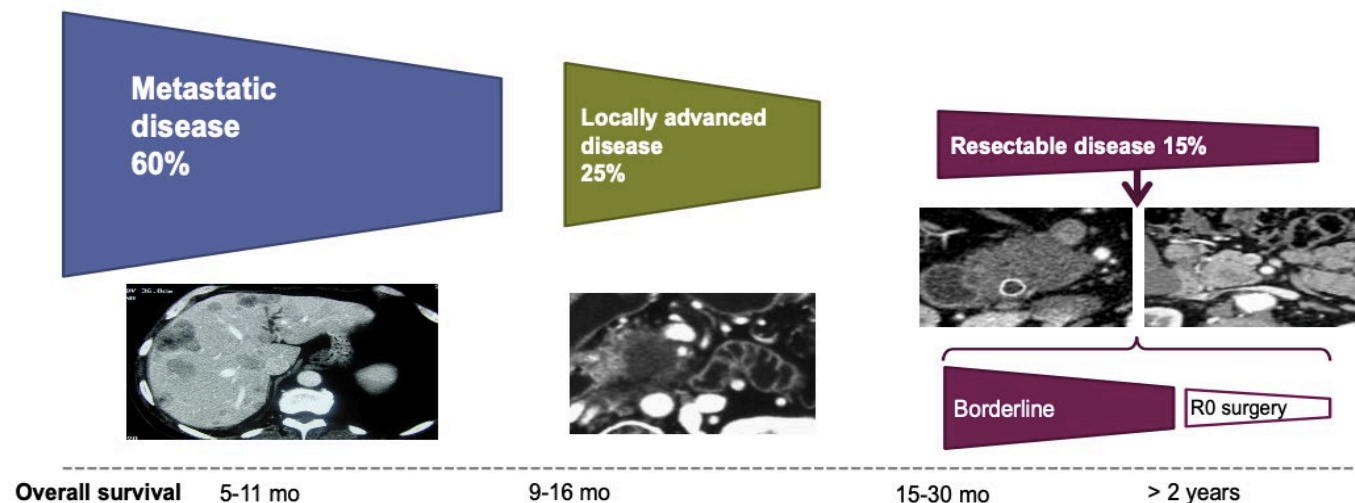
DIAGNÓSTICO

- 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%)

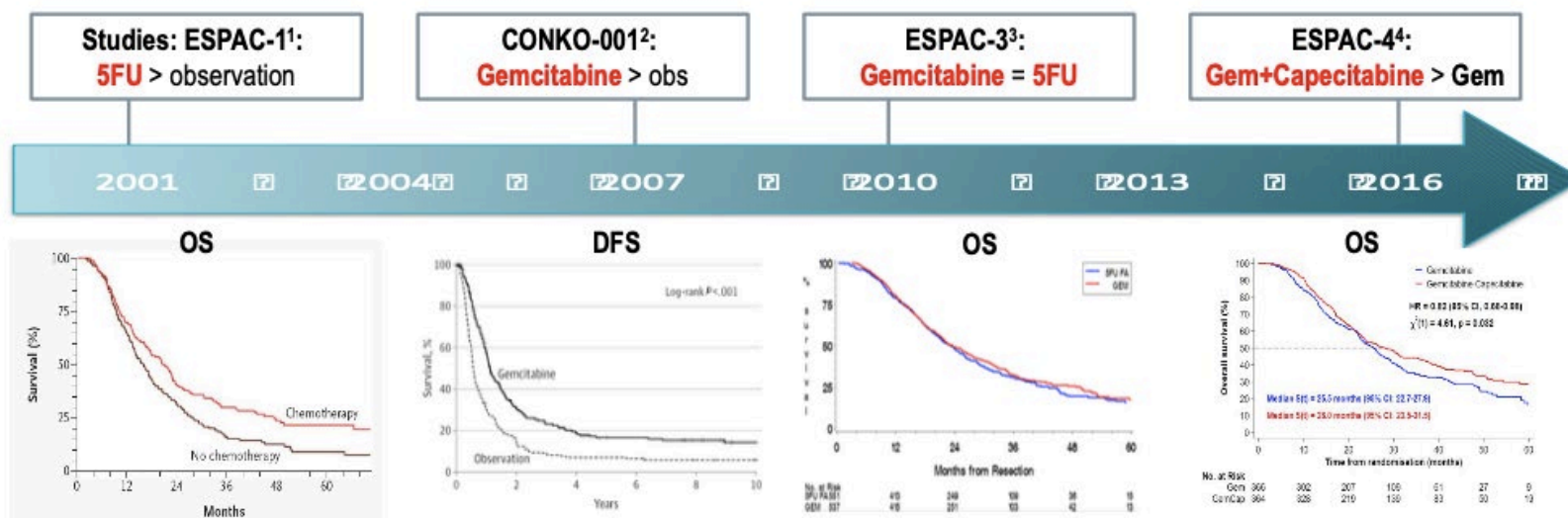
- Se manejan con QT, mal pronóstico
- Muchas complicaciones, situaciones complejas: vía biliar, dolor, desnutrición, trombosis (50%)

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"> • Solid tumour contact with CHA without extension to CA or hepatic artery bifurcation allowing for safe and complete resection and reconstruction. • Solid tumour contact with the SMA of $\leq 180^\circ$ • 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. <p>Pancreatic body/tail:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solid tumour contact with the CA of $\leq 180^\circ$ • Solid tumour contact with the CA of $> 180^\circ$ 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]. 	<ul style="list-style-type: none"> • Solid tumour contact with the SMV or PV of $> 180^\circ$, contact of $\leq 180^\circ$ 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. • Solid tumour contact with the inferior vena cava (IVC).
Unresectable	<p>Distant metastasis (including non-regional lymph node metastasis) Head/uncinate process:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solid tumour contact with SMA $> 180^\circ$ • Solid tumour contact with the CA $> 180^\circ$ <p>Body and tail:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solid tumour contact of $> 180^\circ$ with the SMA or CA • Solid tumour contact with the CA and aortic involvement 	<p>Head/uncinate process:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unreconstructible SMV/PV due to tumour involvement or occlusion (can be due to tumour or bland thrombus) • Contact with most proximal draining jejunal branch into SMV <p>Body and tail:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unreconstructible SMV/PV due to tumour involvement or occlusion (can be due to tumour or bland thrombus)

CÁNCER DE PÁNCREAS localizado

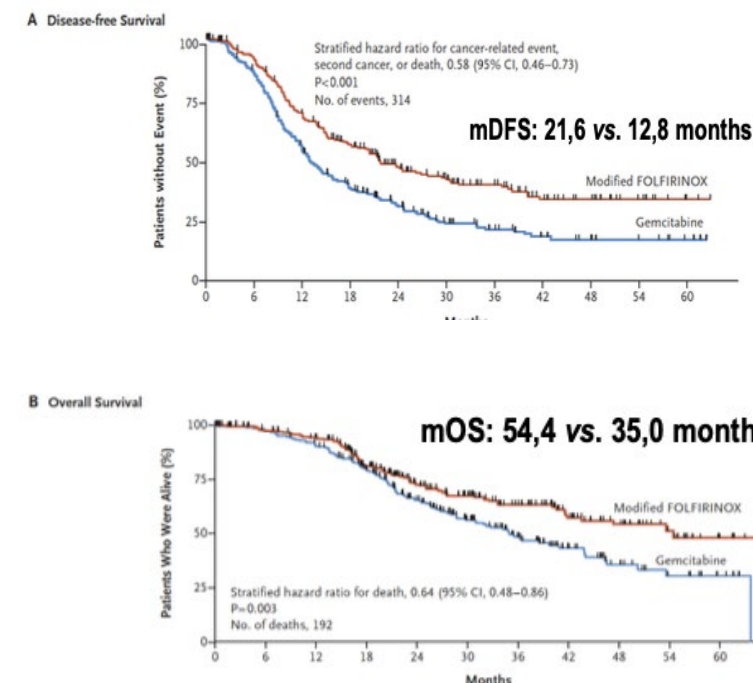
ADYUVANCIA

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



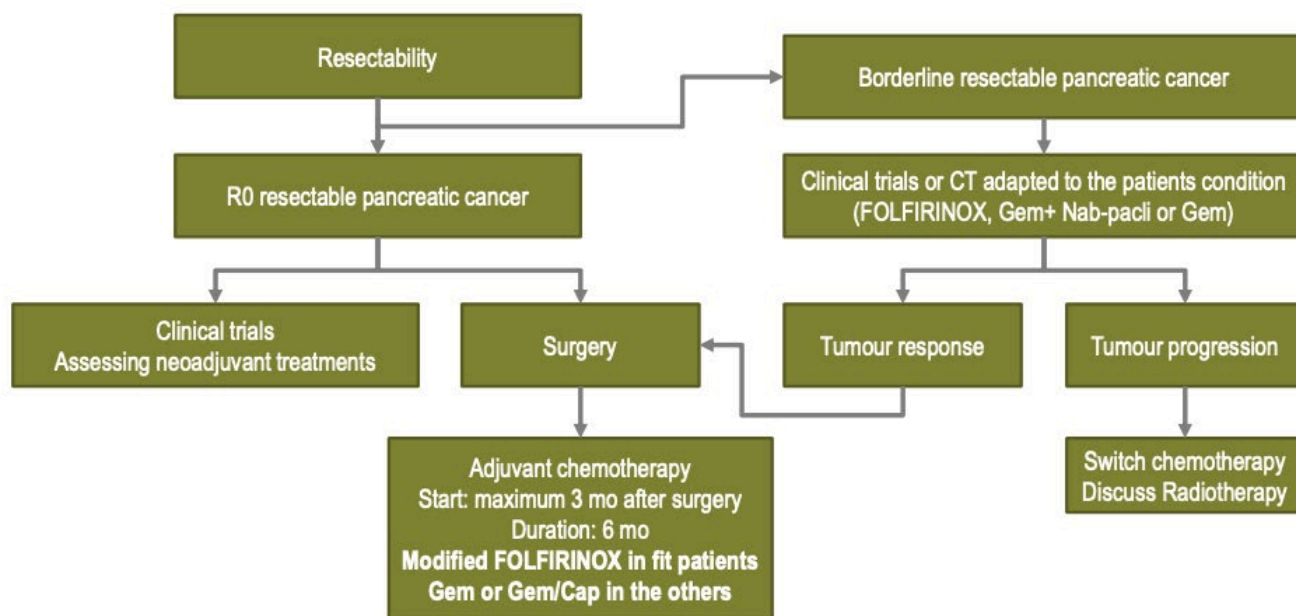
Adyuvancia con:

- 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

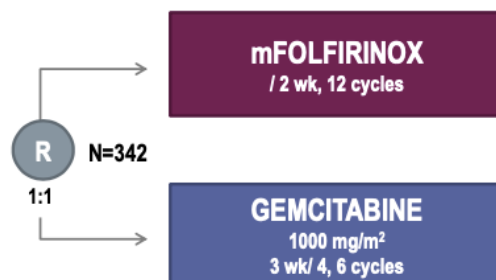
Tumor metastásico (o localmente avanzado/irresecable) → QT SISTÉMICA

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer

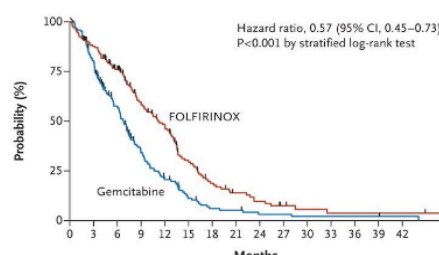
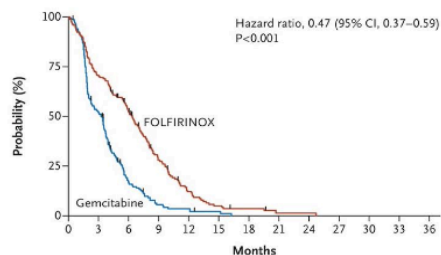
Estudio PRODIGE 4 –
Pacientes FIT
PS 0-1, <75 años, buena
función hepática



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

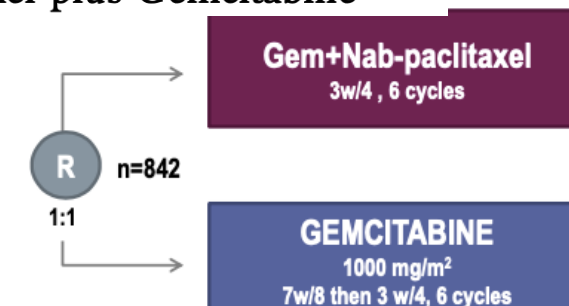
Conroy, et al. NEJM 2011

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine

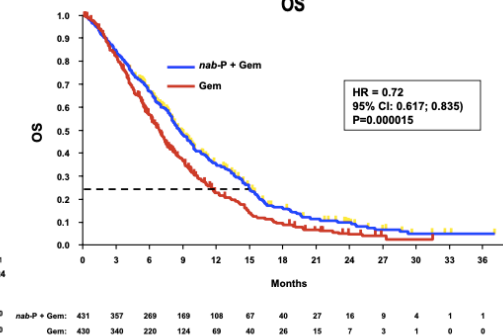
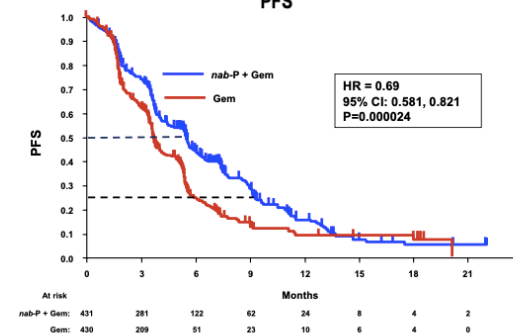
Estudio MPACT
PS 0-2, cualquier edad, Bb
normal



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

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

5.5 mo vs. 3.7 mo

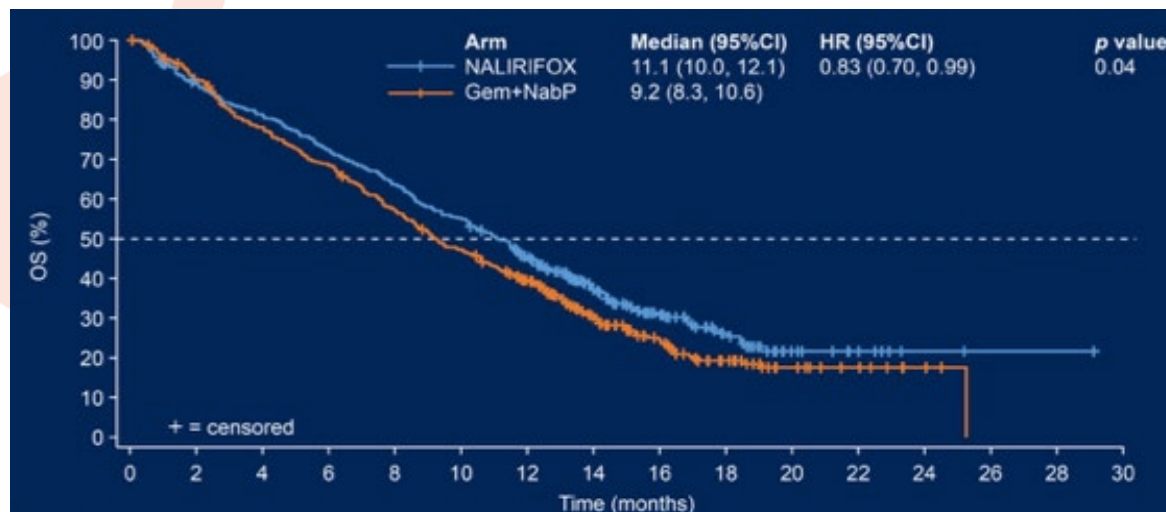
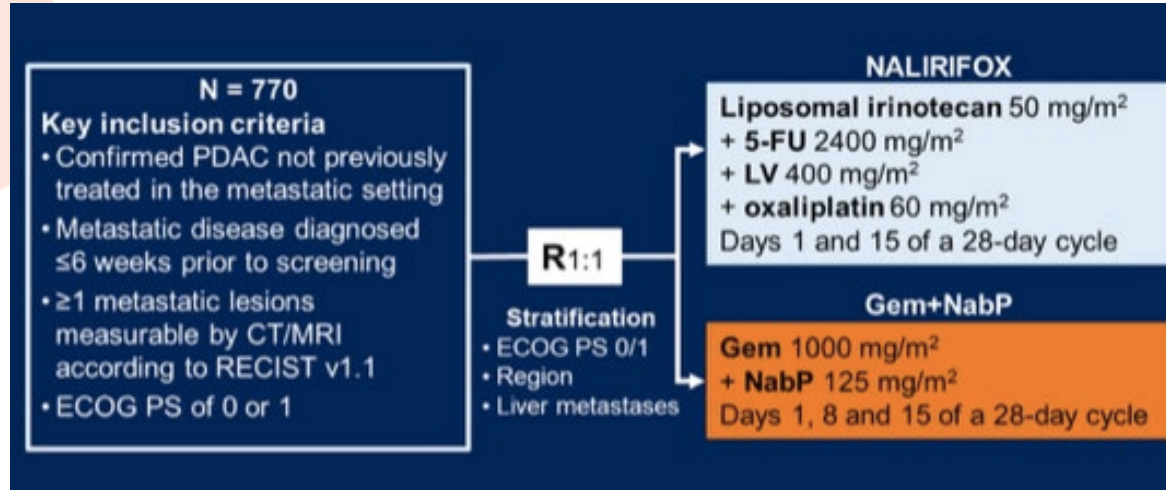
8.5 mo vs. 6.7 mo

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

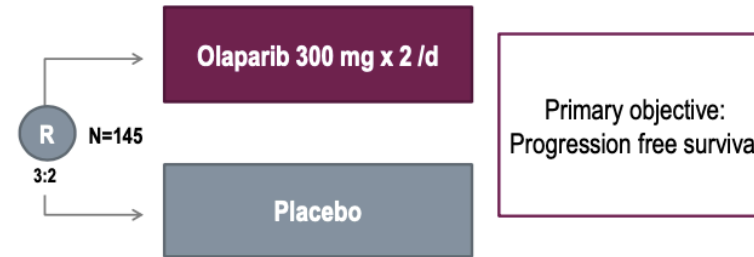
MANTENIMIENTO

ORIGINAL ARTICLE

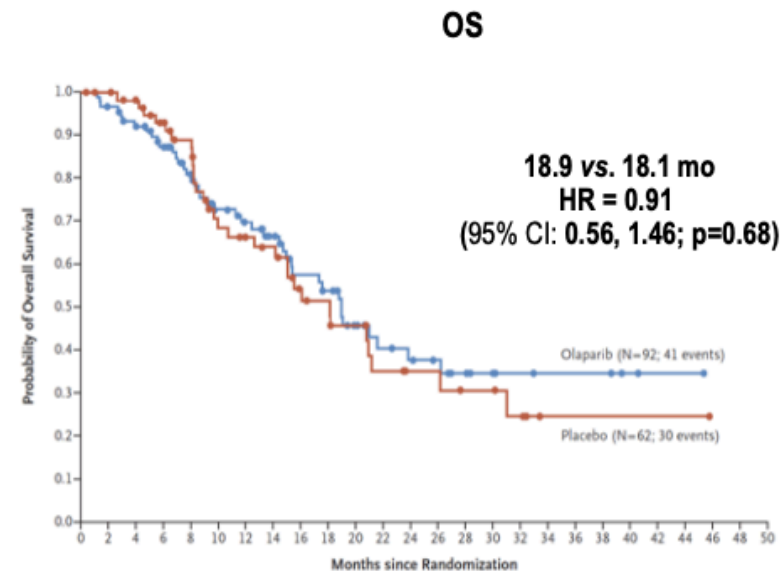
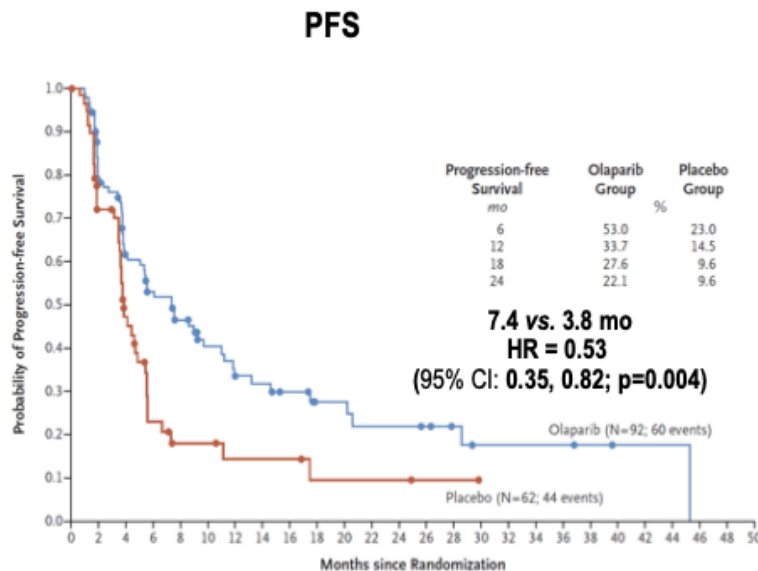
Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer

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

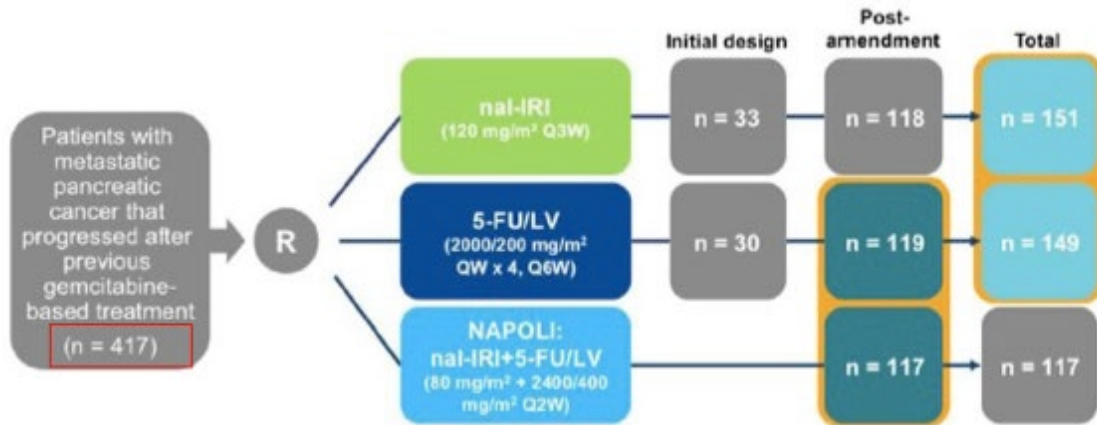


No beneficio en SG → motivo por el que no tenemos acceso a este fármaco

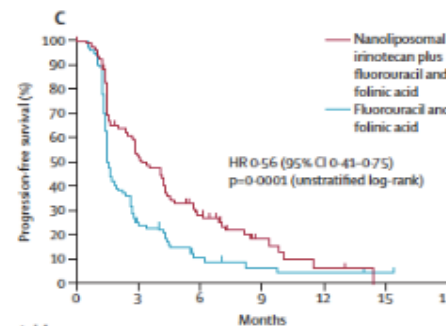
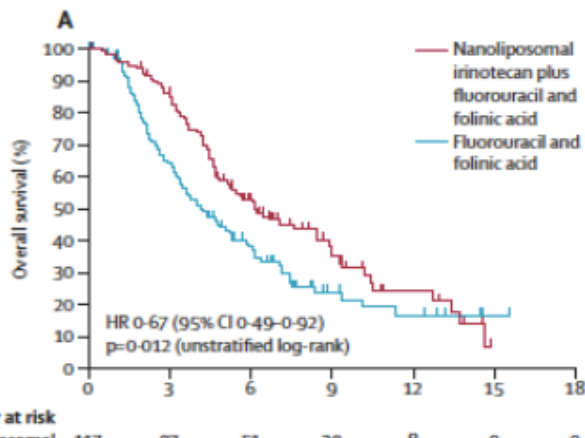
CÁNCER DE PÁNCREAS avanzado

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,¹ Marcia Irene Canto,² Elizabeth M. Jaffee,³ and Diane M. Simeone⁴

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, MD¹ and Shubham Pant, MD^{1,2}

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

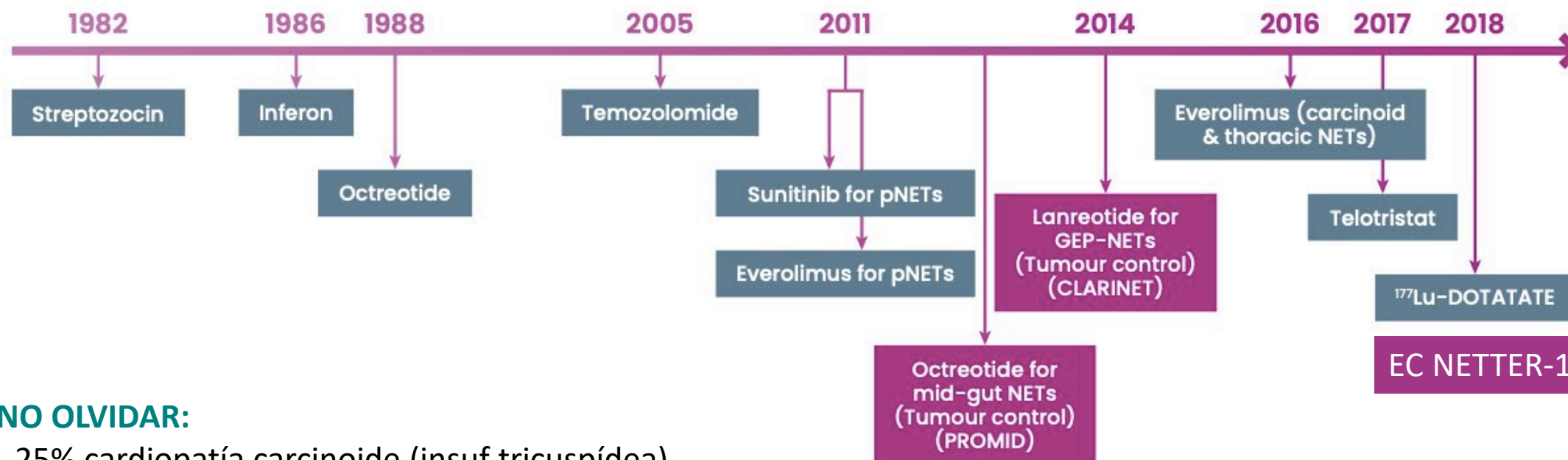
- Cirugía (de elección)
- Metástasis: cirugía / ablación / embolización
- Transplante hepático: se contempla en casos seleccionados.

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**