

DEPARTAMENT DE MEDICINA
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

***MANEJO DEL CARCINOMA DE PÁNCREAS AVANZADO CON
EL DOBLETE DE GEMCITABINA Y ERLOTINIB:
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA FE***

Vicent Alcolea Fuster

**Treball de Recerca dirigit pel
Dr. Rafael Rosell Costa**

CURS ACADÈMIC 2010/2011

**CONVOCATÒRIA
JUNY 2011**

INDICE

1. Introducción y fundamentos

2. Material y métodos

3. Resultados

3.1. Características basales de los pacientes

3.2. Administración de quimioterapia

3.3. Toxicidad del tratamiento

3.4. Actividad del esquema

3.5. Análisis de supervivencia

3.6. Análisis de factores pronósticos

4. Discusión

5. Conclusiones

6. Bibliografía

7. Figuras

8. Tablas

1. Introducción y fundamentos

El tratamiento del adenocarcinoma de páncreas avanzado continúa siendo un reto para la Oncología Médica dado su pobre pronóstico. Desde que en 1996 la gemcitabina en monoterapia demostró una modesta mejoría de la supervivencia global respecto a 5-FU en boloⁱ no se experimentó ningún avance significativo.

Posteriormente, se llevaron a cabo varios ensayos en los que se utilizaron dobletes de gemcitabina con otros agentes antineoplásicos (cisplatino, oxaliplatino, 5-FU, capecitabina e irinotecán)^{ii iii iv} así como esquemas de poliquimioterapia (cisplatino, gemcitabina, 5-FU, epirrubicina, docetaxel)^{v vi} para mejorar los resultados. Con esta medida se obtuvo una mejoría en la tasa de respuestas y en la supervivencia libre de progresión, pero no en la supervivencia global.

Asimismo, se han diseñado ensayos en los que se ha combinado gemcitabina con agentes dirigidos frente a una diana molecular (bevacizumab, cetuximab) con buenos resultados de eficacia en ensayos fase II. En los ensayos fase III posteriores se objetivó una mejoría en la supervivencia libre de progresión, pero sin impacto en la supervivencia global.^{vii viii ix}

Una de las dianas moleculares sobre la que poder actuar en el adenocarcinoma de páncreas es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), cuya activación por su ligando específico

desencadena una vía de señalización intracelular mediada por una tirosín-kinasa que conduce a fenómenos de migración, proliferación, invasión, inhibición de la apoptosis y angiogénesis^{x xi}. En las células del adenocarcinoma pancreático existe en un alto porcentaje de los casos una sobreexpresión de dicho receptor, hecho que además conlleva un peor pronóstico^{xii}.

Basándose en dichos conocimientos, Moore *et al* llevaron a cabo en 2007 un ensayo fase III aleatorizado en el que compararon gemcitabina frente a gemcitabina y erlotinib (un inhibidor del dominio tirosín-kinasa de EGFR) y en el que demostraron de forma estadísticamente significativa una mejoría en supervivencia global al asociar un agente a la gemcitabina en el tratamiento del adenocarcinoma pancreático avanzado.

Hemos adoptado el esquema empleado en el ensayo fase III de Moore (gemcitabina 1000 mg/m² y erlotinib 100 mg/día) como primera línea de tratamiento del carcinoma pancreático localmente avanzado e irresecable y metastático en nuestro centro y creo necesario analizar la toxicidad y la supervivencia observada en nuestro medio. Para ello presento los resultados de eficacia, toxicidad y supervivencia global en la serie de 55 pacientes tratados con dicho esquema entre octubre de 2007 y octubre de 2010 en nuestro centro.

2. Material y métodos

Se llevó a cabo un análisis retrospectivo de los pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado irresecable o metastásico tratados con la combinación en primera línea de gemcitabina y erlotinib entre Octubre de 2007 y Octubre de 2010. Se administró gemcitabina a una dosis de 1000 mg/m² cada siete días, seis semanas de siete, posteriormente tres semanas de cada cuatro. La dosis de erlotinib fue de 100 mg al día de forma continua.

El análisis de toxicidad, respuesta y supervivencia global se efectuó por método de Kaplan-Meier. Asimismo, se realizó un estudio univariante y multivariante de factores pronósticos de supervivencia global mediante log-rank y test de regresión de Cox. Se consideró una p significativa si $p < 0.05$.

3. Resultados

3.1. Características basales de los pacientes

El número total de pacientes incluidos en la serie fue de 55. Las características basales de los mismos se señalan en la *Tabla 1*.

3.2. Administración de quimioterapia

La mediana de infusiones de gemcitabina fue de 9 con un rango entre 1 y 63. En un 40% tuvo que suspenderse alguna fase, siendo la causa más frecuente neutropenia febril (en un 36%). La reducción de dosis, sin embargo, tan sólo fue necesaria en un 3% de los pacientes. No se registraron muertes tóxicas y la suspensión del tratamiento por toxicidad inaceptable se llevó a cabo en el 8%.

La mediana de tiempo de administración de erlotinib fue de 8 semanas con un rango entre 4 y 60.

3.3 Toxicidad del tratamiento

La combinación de gemcitabina y erlotinib fue en líneas generales bien tolerada con toxicidad de grado 3-4 escasa. El efecto adverso más frecuente fue la astenia grado 1-2, hasta en el 68% de los pacientes de la serie. La toxicidad hematológica grado 1-2 también fue destacada con anemia en el 53%, trombopenia en el 31% y neutropenia en el 27% de los casos. Se registró la aparición de diarrea grado 1-2 en un 21%.

Cabe destacar la aparición de hasta 11 episodios de trombosis venosas profundas (22%), 3 de los cuales se acompañaron, además, de tromboembolismo pulmonar (7%).

En la *Tabla 2* se describe la toxicidad observada en la serie.

En cuanto a la toxicidad específica de erlotinib el efecto adverso más frecuente observado en la serie fue el *rash* acneiforme, que apareció en 33% de los pacientes. La mayor parte de los casos fueron formas leves y sólo se registraron formas graves (grados 3 y 4) en un 4%.

Otros efectos adversos atribuidos al erlotinib fueron toxicidad hepática leve en el 2% de los casos y neumonitis *intersticial-like* en 3 pacientes (5.5%). En 10 casos (incluidos todos los casos de aparición de neumonitis *intersticial-like*) tuvo que retirarse el fármaco por mala tolerancia.

3.4. Actividad del esquema

La tasa de control global de enfermedad, es decir, el conjunto de respuestas parciales, completas y enfermedad estable fue del 47%. En 20 pacientes se observó una respuesta parcial (por criterios RECIST) y en 22 de ellos una enfermedad estable. Cabe señalar que los 5 casos en los que se alcanzó una respuesta completa radiológica se trataban de formas localmente avanzadas.

Las tasas de respuesta con el esquema gemcitabina y erlotinib en nuestra serie se muestran en la *Figura 1*.

En 20 pacientes de la serie (37%) se administró una segunda línea de quimioterapia a la progresión. El esquema más empleado fue capecitabina y oxaliplatino (en el 70% de los pacientes que recibieron una segunda línea). Otros esquemas utilizados fueron FOLFOX, capecitabina y la combinación de gemcitabina y capecitabina.

La mediana de ciclos administrados de tratamiento de segunda línea fue de 4 con un rango entre 1 y 6.

La tasa de control global de enfermedad con quimioterapia de segunda línea fue notablemente inferior, tan sólo del 21.4%. Se registró una respuesta parcial y en tres casos enfermedad estable. En dos terceras partes de los pacientes (66%) se objetivó una progresión de enfermedad a la segunda línea de tratamiento (véase *Figura 2*).

3.5. Análisis de supervivencia

La supervivencia global (SG) mediana del subgrupo de pacientes que recibieron una segunda línea de tratamiento fue de 13 semanas tras el inicio de la misma con un rango entre 6 y 20.4 semanas (véase *Figura 3*).

La supervivencia global mediana de la serie con una mediana de seguimiento de 21 meses (rango de 1 a 53 meses) fue de 8.3 meses

(rango de 5 a 11.4 meses). La supervivencia a un año fue del 34% y disminuyó hasta el 9% con un seguimiento a dos años (véase *Figura 4*).

3.6. Análisis de factores pronósticos

En el análisis univariante de factores pronósticos se observó que la aparición de *rash* durante el tratamiento con gemcitabina y erlotinib implicaba una mayor supervivencia en aquellos pacientes que lo desarrollaban frente a aquellos que no lo hacían. La supervivencia global mediana en los pacientes que desarrollaron algún grado de *rash* fue de 12 meses (rango de 7.4 a 18 meses) frente a 5.3 meses (rango de 3.2 a 7.3 meses) en los pacientes que no lo desarrollaron ($p=0.025$) (véase *Figura 5*).

Asimismo, en el análisis univariante de factores pronósticos se detectó de forma estadísticamente significativa que aquellos pacientes que desarrollaban algún tipo de trombosis venosa profunda durante el tratamiento presentaban una peor supervivencia global. La supervivencia global mediana de los pacientes que desarrollaron trombosis venosas fue de 4.7 meses (rango de 1 a 9.9 meses) frente a 9.9 meses (rango de 6.1 a 13.7 meses) en aquellos pacientes que no las desarrollaron ($p=0.013$) (véase *Figura 6*).

En el análisis multivariante de supervivencia global se analizaron como variables independientes la edad, el sexo, el estado general

(medido según la escala ECOG), el estadio localmente avanzado o metastático, el tratamiento adyuvante previo, la presencia de metástasis hepáticas, la presencia de síndrome constitucional, la presencia de dolor y si se era portador de un drenaje biliar previo.

Tan sólo cuatro de las nueve variables analizadas alcanzaron la significación estadística y por tanto constituyen factores predictivos de supervivencia independientes del tratamiento recibido (véase *Tabla 3*).

Estas cuatro variables fueron estado general, estadio localmente avanzado frente a metastático, presencia de metástasis hepáticas frente a metástasis en otras localizaciones y ser portador de un drenaje biliar previo.

Aquellos pacientes con un estado general (PS) de 0-1 (medido por la escala ECOG) (véase *Figura 7*), con estadios localmente avanzados (véase *Figura 8*), metástasis hepáticas frente a otras localizaciones y ausencia de drenaje biliar previo presentan una supervivencia global superior de forma estadísticamente significativa.

4. Discusión

El conocimiento de los mecanismos moleculares por los que se regula el crecimiento tumoral está condicionando un abordaje terapéutico más adecuado con mejores resultados y menor toxicidad.

En el adenocarcinoma pancreático se conocen diferentes vías de señalización intracelular cuya activación conduce a mecanismos de resistencia a la apoptosis y proliferación celular.

Una de las vías mejor conocidas es la del receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 1 (EGFR 1), cuya activación por ligandos específicos desencadena una vía de señalización intracelular mediada por Ras que conlleva a su vez una activación de la vía Raf/MEK/ERK así como de la vía PI3K/akt/mTOR. La activación de las mismas conduce a fenómenos de migración, proliferación, invasión, inhibición de la apoptosis y angiogénesis^{xiii}. La mayor parte de los adenocarcinomas pancreáticos presentan una sobreexpresión de EGFR, hecho que se ha relacionado con un peor pronóstico^{xiv}.

Ras es una proteína que resulta clave en la cascada de señales intracelular que se desencadena con la activación de EGFR. La mayor parte de adenocarcinomas pancreáticos presentan una mutación de Ras en su codón 12 (*K-ras*). Probablemente, mutaciones puntuales en *K-ras* constituyen una alteración precoz en el desarrollo de un adenocarcinoma ductal^{xv}. Estas mutaciones conllevan una activación

constitutiva de K-ras dando lugar a la cascada de señales intracelulares descritas con anterioridad.

Por otra parte, la activación de la vía PI3K/Akt/mTOR también mediada por Ras se ha detectado en aproximadamente la mitad de los adenocarcinomas pancreáticos y se ha relacionado con un peor pronóstico^{xvi}. Este hecho se explica en parte porque la activación de esta vía está considerada como un mecanismo de potencial resistencia a gemcitabina. PTEN es un gen supresor tumoral que actúa inhibiendo la vía PI3K/Akt/mTOR. Mutaciones del mismo suponen una pérdida de control celular sobre dicha vía^{xvii}.

Otra vía conocida en el adenocarcinoma pancreático es la del factor de crecimiento vasculo-endotelial o VEGF, que ejerce de ligando sobre dos receptores tirosín-kinasa: VEGF-1 y VEGF-2. Su activación conlleva fenómenos de angiogénesis y de crecimiento celular^{xviii}. Asimismo, se han relacionado niveles séricos elevados de VEGF con una menor supervivencia^{xix}.

Todas estas vías de señalización intracelular suponen potenciales dianas para nuevos fármacos como por ejemplo erlotinib, un inhibidor del dominio tirosín-kinasa de EGFR.

Como se ha comentado previamente el esquema de gemcitabina y erlotinib que analizamos en nuestra serie se basa en el ensayo que Moore *et al* llevaron a cabo en 2007 y en el que compararon

gemcitabina frente a gemcitabina y erlotinib, éste último a dosis de 100 mg/día o 150 mg/día^{xx}.

El objetivo principal del ensayo fue la supervivencia global. Se aleatorizaron 569 pacientes con adenocarcinoma pancreático localmente avanzado irresecable o metastático en dos ramas: gemcitabina y erlotinib frente a gemcitabina y placebo. La supervivencia global fue superior de forma estadísticamente significativa en la rama de gemcitabina y erlotinib con una hazard ratio (HR) de 0.82 (95% IC, 0.69-0.99; p=0.038) y una supervivencia mediana de 6.24 meses frente a 5.91 meses. La supervivencia a un año también fue superior con la combinación de gemcitabina y erlotinib (23% frente a 17%; p=0.023). La supervivencia libre de progresión fue mayor con la combinación con una HR de 0.77 (95% IC; 0.64-0.92; p=0.004). No se evidenciaron diferencias en las respuestas objetivas entre ambas ramas, aunque sí se observó una mayor tasa de estabilizaciones en la rama de gemcitabina y erlotinib. La toxicidad fue superior con la combinación, sobretudo la toxicidad cutánea, pero en la mayor parte de los casos ésta fue leve (grado 1-2). Los autores concluyeron que la dosis adecuada de erlotinib asociado a gemcitabina era de 100 mg/día.

No obstante, en nuestro estudio existen ciertas diferencias respecto al ensayo fase III de Moore, sobretudo en determinadas características basales de los pacientes. En nuestra serie retrospectiva hay un mayor porcentaje de formas localmente avanzadas al diagnóstico (40% vs 23%). Este hecho explica en parte la tasa de respuestas más alta

obtenida en nuestro estudio (25% vs 8.9%). Llama también la atención el mayor número de episodios de neumonitis *interstitial-like* (IDL-*like*) detectados, el doble que en el ensayo de Moore (5.5% vs 2.4%). Esta mayor tasa de episodios de neumonitis IDL-*like* probablemente pueda justificarse por presentar nuestra serie un número de pacientes mucho menor. Finalmente, la supervivencia global alcanzada en la serie de nuestro centro es más prolongada, debido fundamentalmente a la mayor proporción de pacientes con formas localmente avanzadas (y que tienen *per se* una mejor supervivencia que las formas metastásicas) así como a la mayor tasa de respuestas obtenidas (véase *Tabla 4*).

El análisis multivariante de factores pronósticos evidencia que el pobre estado general es el factor pronóstico más importante. Asimismo, otras variables estudiadas que implican de forma estadísticamente significativa un mejor pronóstico son las formas localmente avanzadas al diagnóstico, la ausencia de un drenaje biliar previo y la localización hepática de las metástasis en aquellos casos en los que éstas estén presentes.

Son, por tanto, estos pacientes (buen estado general, estadios no metastásicos en el momento del diagnóstico y ausencia de drenaje biliar) los que pueden alcanzar las mayores tasas de supervivencia global con el esquema de gemcitabina y erlotinib en primera línea de tratamiento.

En el análisis univariante de factores pronósticos destaca la asociación estadísticamente significativa entre la aparición de trombosis venosas así como de *rash* durante el tratamiento con la supervivencia global. Los pacientes de la serie que desarrollan trombosis venosas tienen una peor supervivencia respecto a aquellos que no las desarrollan. Por otra parte, los pacientes que presentan la aparición de *rash* acneiforme en relación al tratamiento con erlotinib tienen una supervivencia mayor.

Como hemos observado con anterioridad la actividad de la quimioterapia de segunda línea en la serie es modesta y los esquemas empleados en nuestro centro se basan fundamentalmente en fluoropirimidinas en monoterapia o bien asociadas a oxaliplatino. Aquellos pacientes con un buen estado general (PS 0-1) son los que potencialmente se benefician más de una quimioterapia de segunda línea, por lo que en ellos sería aconsejable plantear esta opción terapéutica. Sin embargo, en los pacientes con mal estado general (PS 2 o superior) debería optarse por un tratamiento sintomático exclusivo a la progresión dado el escaso beneficio que se obtiene con esquemas de segunda línea.

Recientemente, se ha publicado un ensayo fase III en el que la combinación de 5-FU, irinotecán y oxaliplatino (FOLFIRINOX) ha demostrado una mejoría en supervivencia global respecto a gemcitabina en pacientes metastásicos al diagnóstico^{xxi}. Los resultados de este ensayo podrían suponer un cambio en el esquema de primera línea de esta neoplasia, si bien se debe seleccionar muy bien a los pacientes que podrían beneficiarse de dicho esquema, ya que los

pacientes del ensayo presentaban en su mayoría muy buen estado general y ausencia de drenaje biliar.

5. Conclusiones

Tras el análisis de los resultados podemos afirmar que el esquema de gemcitabina y erlotinib es activo en nuestra serie. Ofrece resultados de eficacia similares a los del ensayo pivotal fase III de Moore con escasa toxicidad sobreañadida.

6. Bibliografía

ⁱ *Burris HA, Moore MJ, Andersen J et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997; 15:2403-2413*

ⁱⁱ *Poplin E, Feng Y, Berlin J et al. Phase III randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose-rate-infusion) compared with gemcitabine (30-min infusion) in patients with pancreatic carcinoma. E6201: a trial of ECOG. J Clin Oncol 2009;27:3778-3785.*

ⁱⁱⁱ *Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central ECOG. J Clin Oncol 2007; 25:2212-2217.*

^{iv} *Colucci G, Giuliani F, Gebbia V et al. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized, phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. Cancer 2002; 94:902-910.*

^v *Fine RL, Fogelman DR, Schreiber SR et al. The gemcitabine, docetaxel and capecitabine (GTX) regimen for metastatic pancreatic cancer: a retrospective analysis. Cancer Chemother Pharmacol 2008;61:167-175.*

^{vi} *Reini M, Cordio S, Milandri C et al. Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a randomized controlled multicentre phase III trial. Lancet Oncol 2005;6:369-376.*

^{vii} Kindler HL, Friberg G, Singh DA et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8033-8040.

^{viii} Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A et al. Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:2610-2616.

^{ix} Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D et al. A double-blind placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine (G) plus bevacizumab (B) versus gemcitabine plus placebo (P) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC): A preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 80303. Presented at: 2007 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium; January 17-21, 2007; Orlando, Florida. Abstract 108.

^x Lemoine NR, Hughes CM, Poulson R et al. The epidermal growth factor receptor in human pancreatic cancer. *The Journal of Pathology* 1992;166:7-12.

^{xi} Tzeng CW, Frolov A, Frolova N et al. EGFR genomic gain and aberrant pathway signaling in pancreatic cancer patients. *J Surg Res* 2007;143(1):20-26.

^{xii} Fujita H, Ohuchida K, Mizumoto K et al. High EGFR mRNA expression is a prognostic factor for reduced survival in pancreatic cancer after gemcitabine-based adjuvant chemotherapy. *International Journal of Oncology* 2011;38:629-641.

^{xiii} Xiong HQ. Molecular targeting therapy for pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54, S69-S77.

^{xiv} Ueda S, Ogata S, Tsuda H et al. *The correlation between cytoplasmic overexpression of epidermal growth factor receptor and tumor aggressiveness: por prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. Pancreas 2004; 1-8.*

^{xv} Furukawa T. *Molecular pathology of pancreatic cáncer: implications for molecular targeting therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 35-39.*

^{xvi} Schlieman MG, Fahy BN, Ramsamooj R et al. *Incidence, mechanism and prognostic value of activated AKT in pancreas cancer. Br J Cancer 2003; 2110-2115.*

^{xvii} Asano T, Yao Y, Zhu j et al. *The PI-3-kinase/Akt signaling pathway is activated due to aberrant PTEN expression and targets transcription factors NF-kB and c-myc in pancreatic cáncer cells. Oncogene 2004; 8571-8580.*

^{xviii} Korc M. *Pathways for aberrant angiogenesis in pancreatic cancer. Mol Cancer 2003; 8.*

^{xix} Karayiannakis AJ, Bolanaki H, Syrigos KN et al. *Serum vascular endotelial growth factor levels in pancreatic cáncer patients correlate with advanced and metastatic disease and por prognosis. Cancer Lett 2003; 119-124.*

^{xx} Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. *Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 2007;25.1960-1966.*

^{xxi} Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. *Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX versus gemcitabine as first-line-treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma: Preplanned interim*

analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial [abstract]. J Clin Oncol 2010;28(supl_7s):Abstract 4010.

7. Figuras

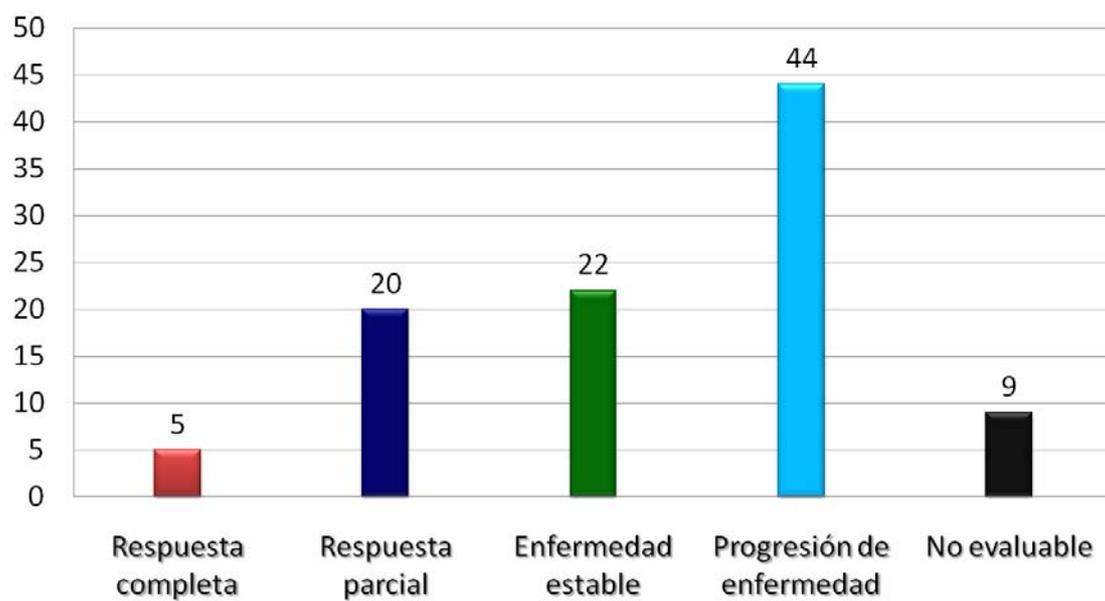


Figura 1

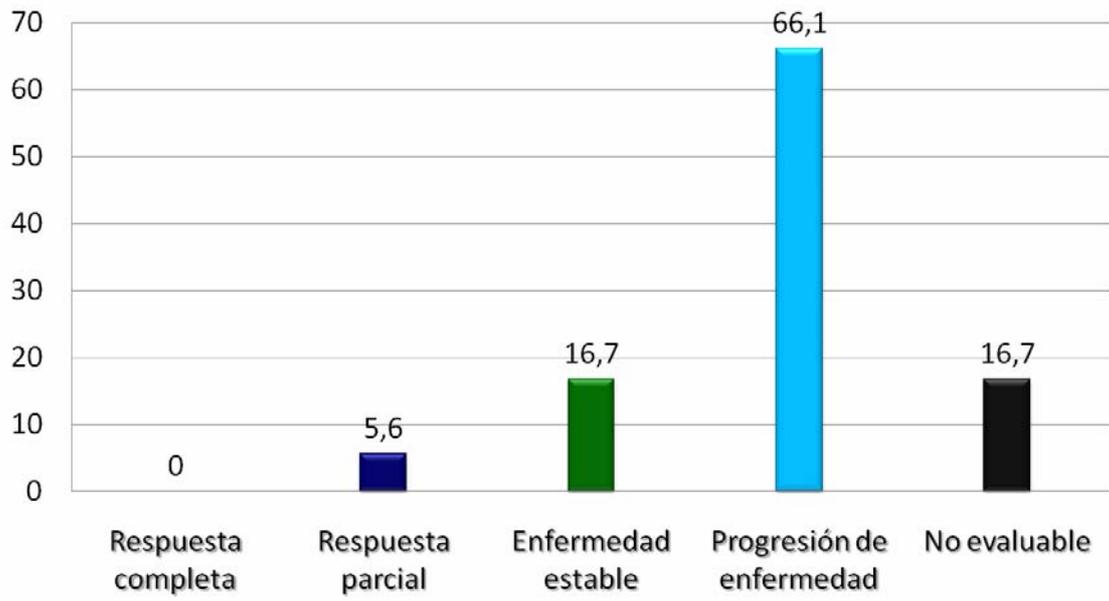


Figura 2

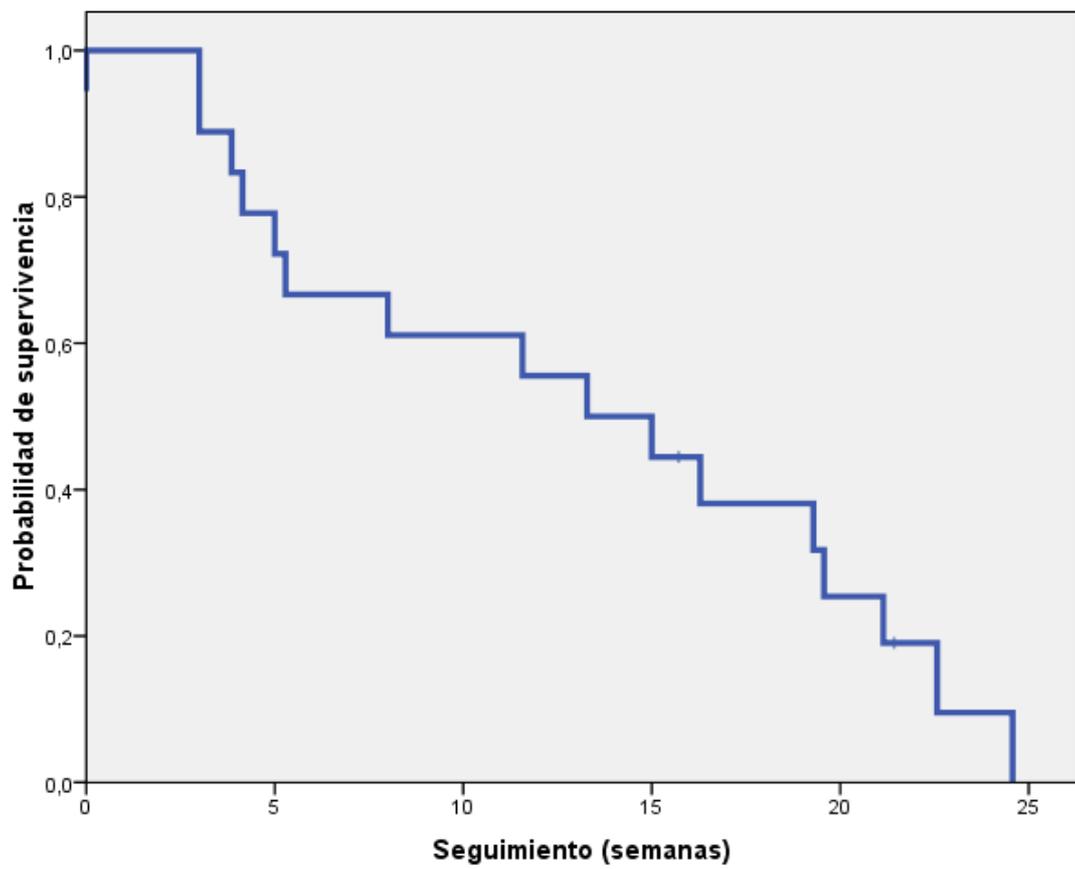


Figura 3

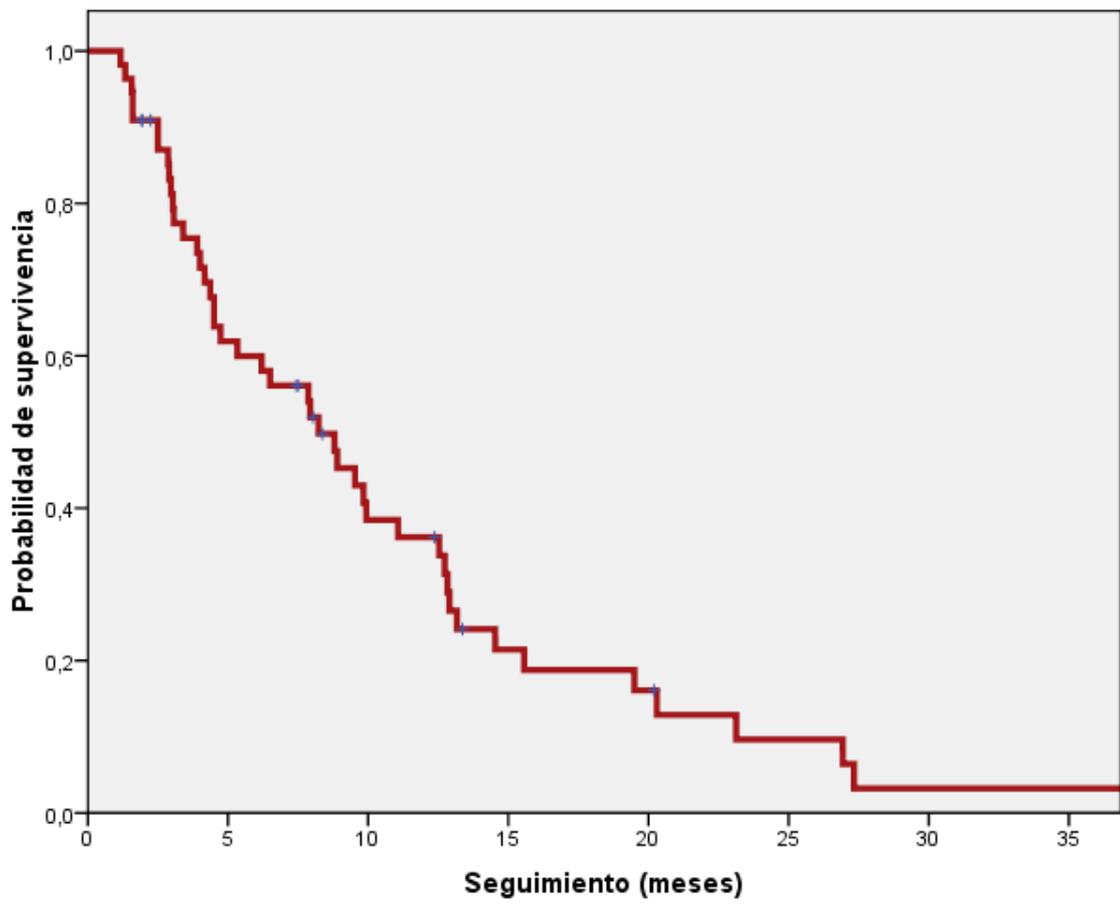


Figura 4

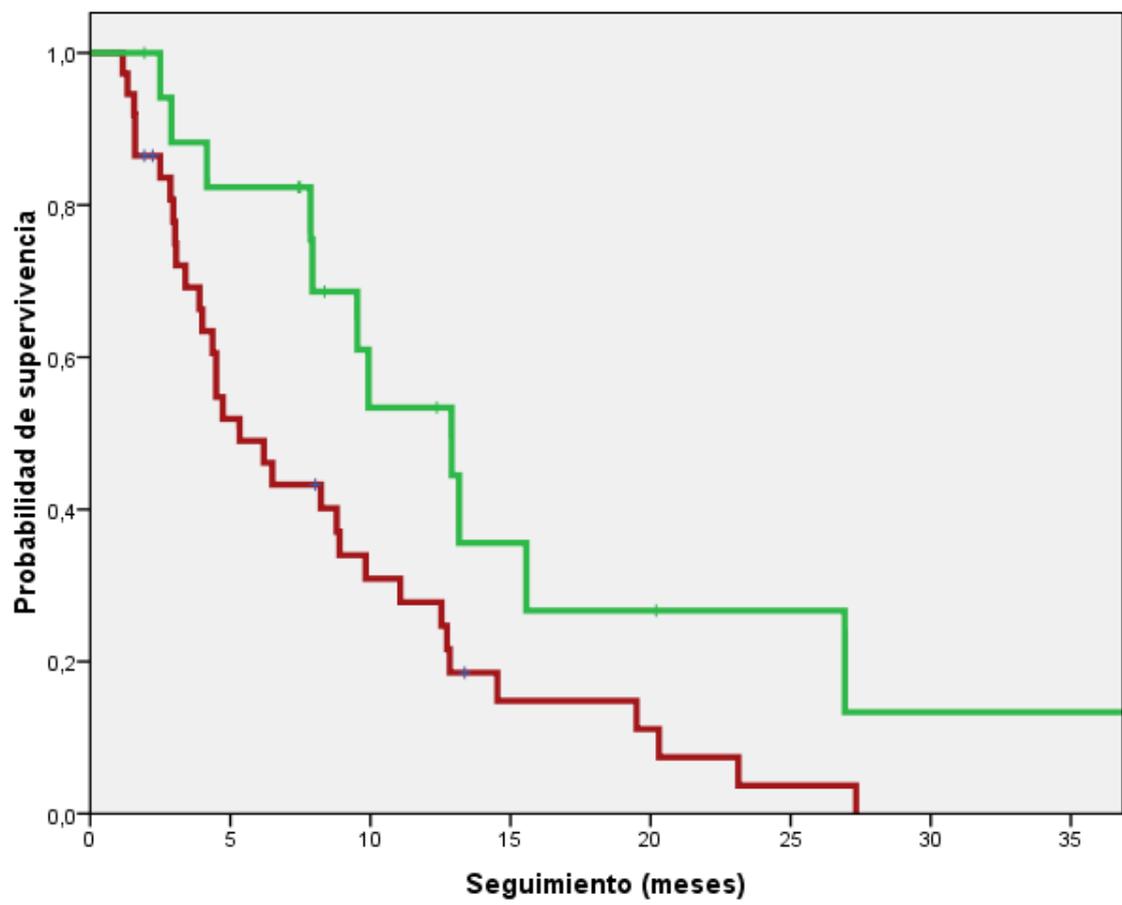


Figura 5

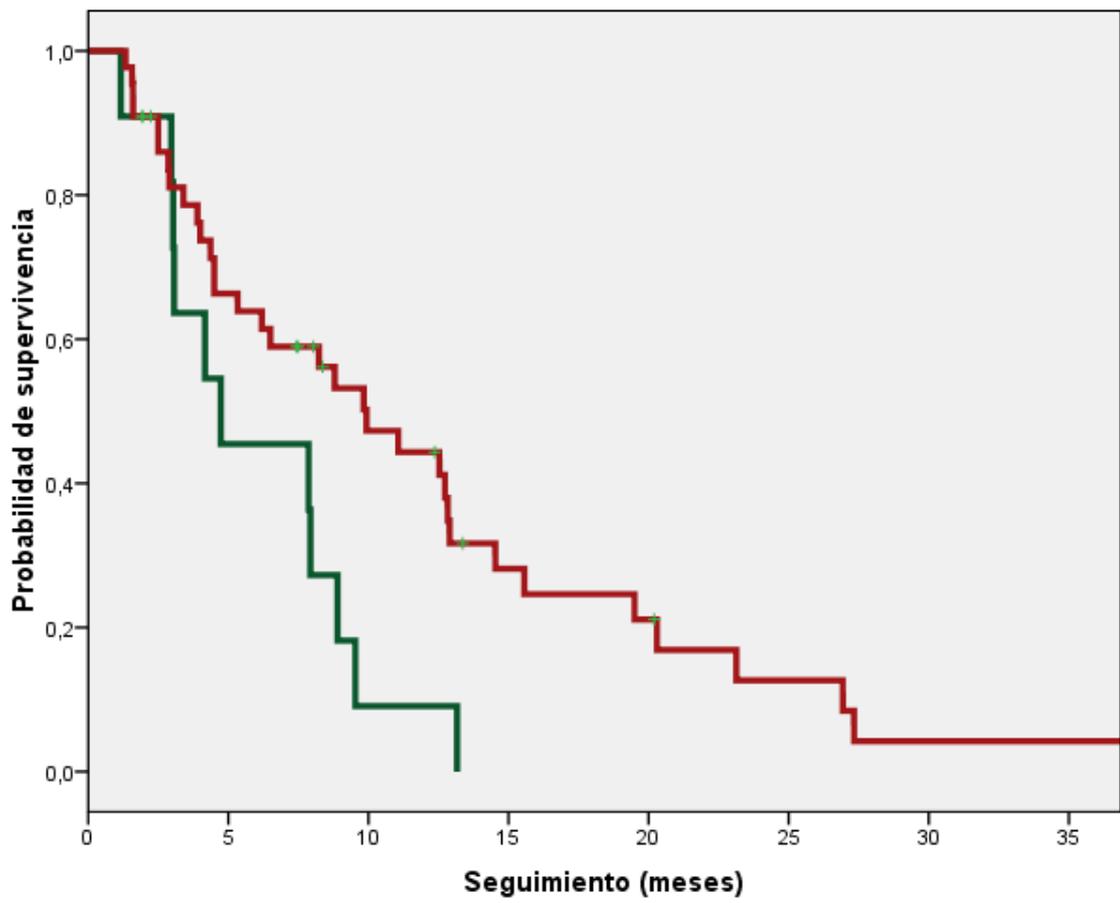


Figura 6

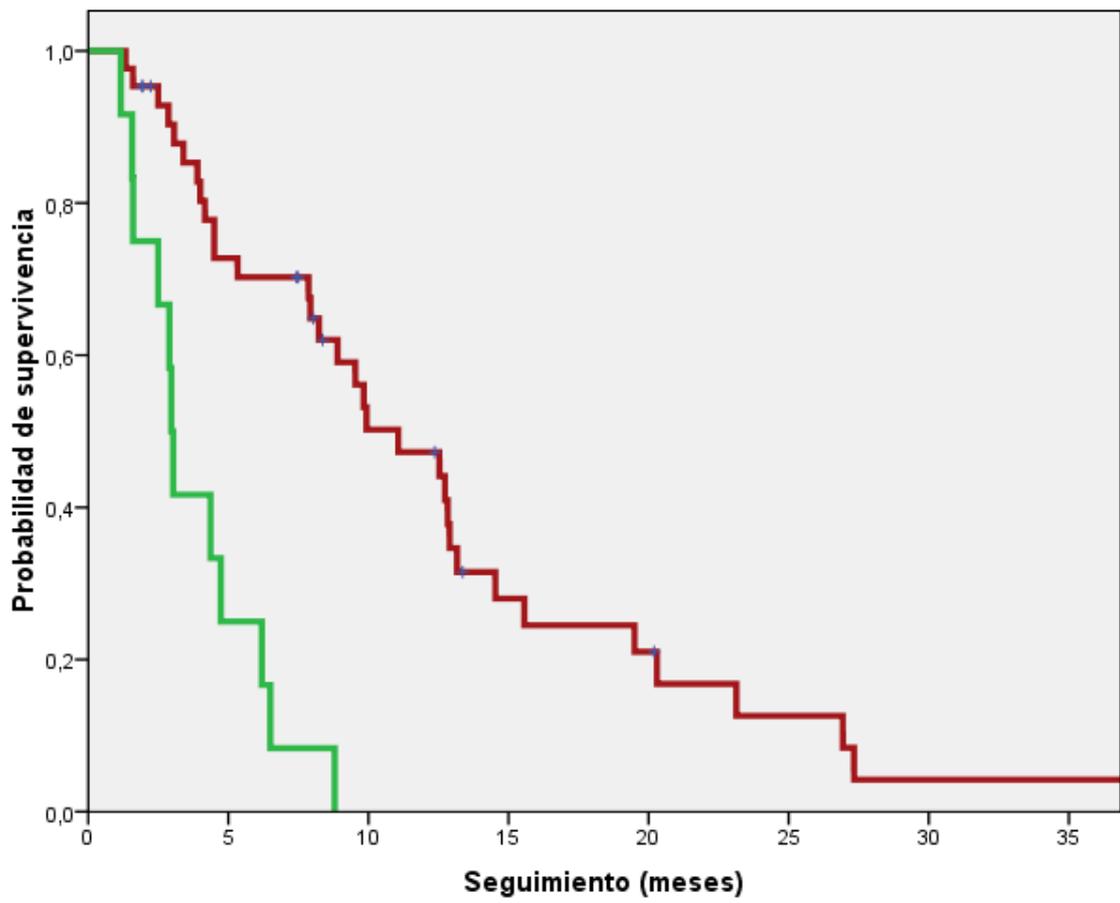


Figura 7

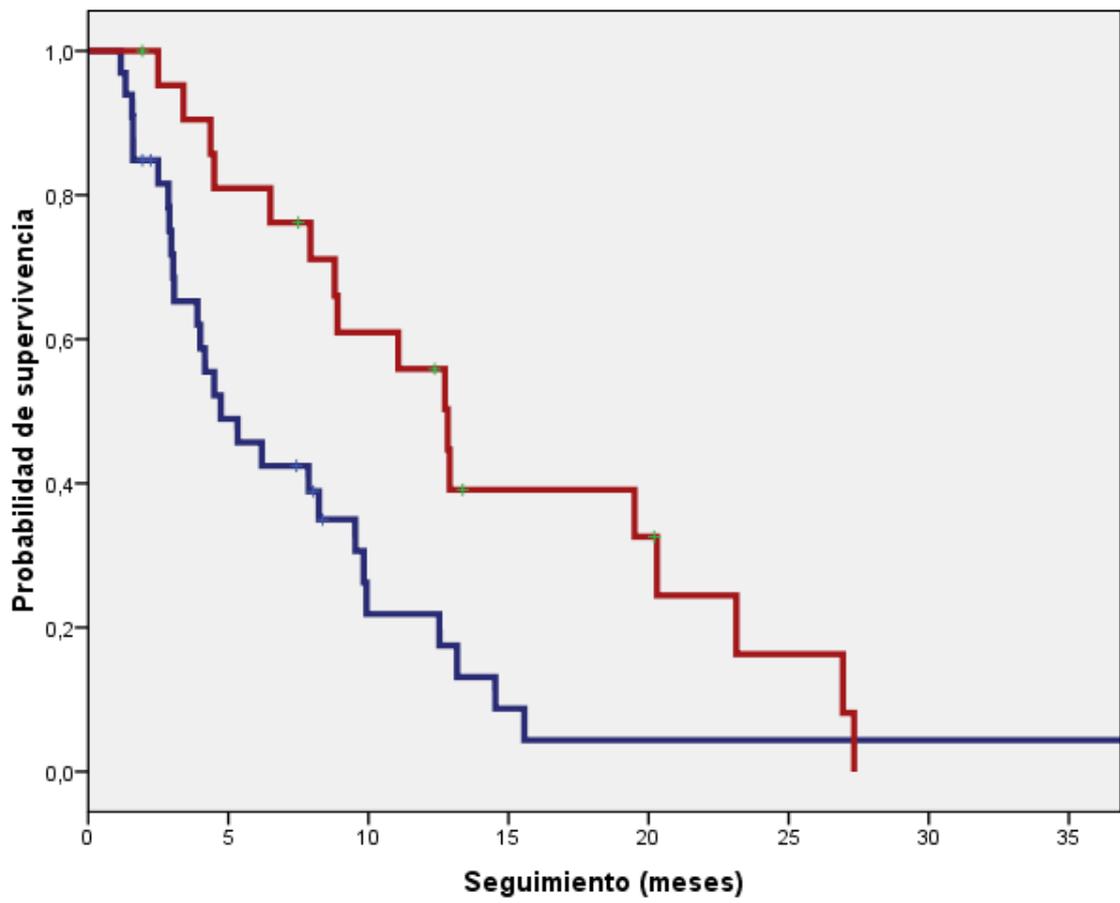


Figura 8

8. Tablas

Características de los pacientes (n=55)	
Sexo masculino	59%
Mediana de edad	62 años (rango 43-80)
Formas localmente avanzadas	40%
PS 0-1	78%
PS 2	22%
Cirugía previa radical	21%
Tratamiento adyuvante previo	9%
Metástasis hepáticas	49%
Drenaje biliar previo	24%
Síndrome constitucional	65%
Uso de opioides por dolor	44%
Cirugía paliativa previa	14%
CA 19.9 elevado	70%

Tabla 1

Toxicidad	Total	Grado 3-4
Anemia	53%	6%
Trombopenia	31%	4%
Neutropenia	27%	11%
Astenia	68%	15%
Diarrea	21%	4%
Fiebre neutropénica	No episodios	
Muertes tóxicas	No episodios	

Tabla 2

Variable	Supervivencia global (rango)	p
Edad ≤ 60 años	8.2 meses (4.8-11.6 meses)	0.383
Edad > 60 años	8.9 meses (3.8-13.9 meses)	
Hombre	7.9 meses (2-13.5 meses)	0.627
Mujer	8.3 meses (3.9-12.6 meses)	
<i>PS 0-1</i>	11 meses (7-15.1 meses)	0.0001
<i>PS > 1</i>	2.9 meses (2.7-3.2 meses)	
<i>Localmente avanzados</i>	12.8 meses (9.3 -16.3 meses)	0.013
<i>Metastáticos</i>	4.7 meses (2-7.4 meses)	
Tratamiento adyuvante previo	12.7 meses (2-25 meses)	0.47
No tratamiento adyuvante	7.9 meses (5-10.6 meses)	
<i>Metástasis hepáticas</i>	4.7 meses (2.9-6.5 meses)	0.017
<i>No metástasis hepáticas</i>	12.7 meses (7-9-17.5 meses)	
Síndrome constitucional	7.9 meses (4.4-11.4 meses)	0.921
No síndrome constitucional	9.53 meses (6.4 -12.5 meses)	
Presencia de dolor	8.8 meses (4-13.4 meses)	0.148
Ausencia de dolor	8.2 meses (4-12.4 meses)	
<i>Drenaje biliar previo</i>	4.7 meses (4-5.3 meses)	0.02
<i>No drenaje biliar previo</i>	9.9 meses (5-9-13.9 meses)	

Tabla 3

Característica	Estudio de Moore	Estudio actual
Formas localmente avanzadas	23%	40%
PS 2	18.9%	22%
Episodios IDL-like	2.4%	5.5%
Tasa de respuestas	8.9%	25%
Control global de enfermedad	57%	47%
Supervivencia global	6.4 meses	8.3 meses

Tabla 4