



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

SERVICIO DE ONCOLOGIA MEDICA

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

Instituto de Seguridad y Servicios

Sociales de los Trabajadores del Estado

**FOLFIRINOX en el tratamiento del cáncer de páncreas: Experiencia del Centro
Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA

DE SUB ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA MEDICA

PRESENTA:

DRA. MARLEN NAVA TAPIA



CD.MX., AGOSTO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DRA. AURA ARGENTINA ERAZO VALLE SOLÍS

Subdirector de Enseñanza e Investigación

DRA. MARIA GUADALUPE CERVANTES SANCHEZ

Profesor Titular del Curso

DRA. MARIA GUADALUPE CERVANTES SANCHEZ

Asesor de Tesis



DRA. MARLEN NAVA TAPIA

Autor

AGRADECIMIENTO

A Dios por permitirme llegar a este momento, por acomodar las cosas de la mejor manera para realizar mis sueños.

A mi mamá, Lupita, quien me ha enseñado a amar la medicina desde que tengo uso de razón, quien me ha enseñado que esta carrera no es solo aprendizaje, sino compartir lo que somos como humanos, quien me enseñó no solo como hija, sino como paciente lo que es atender estas enfermedades y que el reto oncológico va más allá de los tratamientos.

A mi papá, Javi, quien me ha enseñado que la recompensa llega, cuando el esfuerzo es suficiente, quien me ha mostrado que no solo se requieren ganas para llegar a nuestro objetivo, que es el trabajo constante lo que nos permite alcanzar nuestros sueños, a mi papá, particularmente, le dedico este trabajo, porque sé que es la materialización de todos los esfuerzos hasta el momento.

A mi hermano Javi, quien ha sido mi ejemplo y cómplice desde niña, con quien he compartido parte de este camino en la medicina y que ha empujado para no detenerme.

A mis compañeros de generación, quienes se convirtieron en mi familia durante el tiempo que duró la residencia y que aún hoy siguen siendo parte importante de la vida profesional.

A mis profesores del servicio, principalmente a la Dra. Guadalupe Cervantes, cuyas lecciones como maestra y como persona son admirables. A los doctores Fernando Aldaco, Perla Perez, Guadalupe Diaz de quienes no solo aprendí la parte académica sino también el compromiso y dedicación con los pacientes y cuya amistad trascendió el hospital, a la Dra. Laura Torrecillas quien fue guía y aliento en los momentos de angustia, a todos mis profesores porque hoy sé que si puedo ver hacia delante es porque estoy sentada a hombros de gigantes.

A todos mis pacientes: Luz, Alí, Rosaura, Leticia, Silvia, Mario, Minerva, Santa, Guillermo, Martin, Deyanira, Ernestina, Rubí, Lauro, Agustín, Dionisio y a todos los pacientes que no solo me brindaron su confianza, sino que me permitieron aprender a través de ellos y conocerlos más allá de su enfermedad.

A todo el personal de enfermería del CMN 20 de noviembre quienes han sido apoyo importante en los momentos de mayor presión, quienes han sido nuestros ojos en el atender de los pacientes y quienes complementan nuestra labor de tratamiento.

A todas las personas que han sido parte de mi vida profesional hasta este momento, a quienes han apoyado y alentado a seguir adelante.

GRACIAS



INDICE

1. RESUMEN	1
2. ANTECEDENTES (MARCO TEORICO).....	2
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
4. JUSTIFICACION.....	18
5. HIPOTESIS	18
6. OBJETIVOS.....	19
7. METODOLOGIA	19
8. IMPLICACIONES ETICAS.....	20
9. RESULTADOS	21
10. DISCUSION	27
11. CONCLUSIONES.....	28
12. BIBLIOGRAFIA	29

1. RESUMEN

El cáncer de páncreas ocupa el 13º lugar en incidencia en el mundo, en países primer mundistas tiene una tasa de incidencia de 12.1/100,000 habitantes, con una edad media de aparición de 71 años. El 8% de los pacientes tiene enfermedad localizada y 53% metastásica al momento del diagnóstico. sin embargo con una tasa de sobrevivida global a 5 años de 2% solamente,(3) por lo que se ocupa la 5ta causa de muerte por cáncer a nivel mundial . (1)

Para el año 2017, los cálculos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer para este cáncer en los Estados Unidos son:

- Aproximadamente 53,670 personas (27,970 hombres y 25,700 mujeres) serán diagnosticadas con cáncer de páncreas
- Aproximadamente 43,090 personas (22,300 hombres y 20,790 mujeres) morirán a causa de cáncer de páncreas

El cáncer de páncreas representa alrededor de 3% de todos los cánceres en los Estados Unidos, y es responsable de aproximadamente el 7% de las muertes por cáncer. (2)

En México, El GLOBOCAN 2008, reporta una incidencia de 4,129 casos (3.2%) y una mortalidad 3,976 casos (5%). El INEGI reportó 74,685 muertes por cáncer en 2010 (13% muertes en México) de las cuales 3,393 (4.8%) son por cáncer de páncreas, ubicándose en el 8vo lugar en nuestro país, con un índice de fatalidad (IF) de 0.96, es decir, casi el 100% de los pacientes muere a causa de este padecimiento al año. (3)

El cáncer de páncreas sigue siendo una enfermedad incurable a pesar de los avances en el tratamiento. La combinación de la biología tumoral agresiva y terapias ineficaces conducen a una alta tasa de mortalidad.

1. MARCO TEÓRICO

El cáncer de páncreas representa alrededor de 3% de todos los cánceres en los Estados Unidos, y es responsable de aproximadamente el 7% de las muertes por cáncer. (2) Ocupa el 13º lugar en incidencia en el mundo, en países primer mundistas tiene una tasa de incidencia de 12.1/100,000 habitantes, con una edad media de aparición de 71 años. El 8% de los pacientes tiene enfermedad localizada y 53% metastásica al momento del diagnóstico. sin embargo, la tasa de sobrevivida global a 5 años es de solo 2%. (2) En México, El INEGI reportó 74,685 muertes por cáncer en 2010 (13% muertes en México) de las cuales 3,393 (4.8%) son por cáncer de páncreas, ubicándose en el 8vo lugar en nuestro país, con un índice de fatalidad (IF) de 0.96, es decir, casi el 100% de los pacientes muere a causa de este padecimiento al año. (3)

La estadificación del cáncer de páncreas es de suma importancia, ya que de acuerdo a ello se valorará la opción quirúrgica, que se ofrecerá, de ser posible, sin embargo se considera que la etapificación del cáncer de páncreas es evolutiva, ya que las terapias actuales, no han logrado beneficiar o impactar de manera importante en la sobrevivida global, sin embargo de acuerdo a las características del estadiaje es que determinará también el pronóstico de vida. A continuación se menciona la estadificación del cáncer de páncreas de acuerdo al AJCC y TNM (4)

Estadio	TNM	Descripción
0	Tis, N0, M0	Tis = Carcinoma <i>in situ</i> . N0 = no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales. M0 = no hay metástasis a distancia.

Cuadro 2. Definiciones TNM para los estadios IA y IB

Estadio	TNM	Descripción
IA	T1, N0, M0	T1 = El tumor se limita al páncreas, ≤ 2 cm en su dimensión mayor. N0 = no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales. M0 = no hay metástasis a distancia.
IB	T2, N0, M0	T2 = El tumor se limita al páncreas, > 2 cm en su dimensión mayor. N0 = no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales. M0 = no hay metástasis a distancia.

Cuadro 3. Definiciones TNM para el estadio IIA

Estadio	TNM	Descripción
IIA	T3, N0, M0	T3 = El tumor se extiende más allá del páncreas, pero no hay compromiso del tronco celíaco o la arteria mesentérica superior. N0 = no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales. M0 = no hay metástasis a distancia.

Cuadro 4. Definiciones TNM para el estadio IIB

Estadio	TNM	Descripción
IIB	T1, N1, M0	T1 = El tumor se limita al páncreas, ≤ 2 cm en su dimensión mayor.

Estadio	TNM	Descripción
		N1 = Metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
		M0 = no hay metástasis a distancia.
	T2, N1, M0	T2 = El tumor se limita al páncreas, >2 cm en su dimensión mayor.
		N1 = Metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
		M0 = no hay metástasis a distancia.
	T3, N1, M0	T3 = El tumor se extiende más allá del páncreas, pero sin compromiso del tronco celíaco o la arteria mesentérica superior.
		N1 = Metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
		M0 = no hay metástasis a distancia.

Cuadro 5. Definiciones TNM para el estadio III

Estadio	TNM	Descripción
III	T4, cualquier N, M0	T4 = El tumor compromete el tronco celíaco o la arteria mesentérica superior (tumor primario irreseccable).
		NX = No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
		N0 = no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

Estadio	TNM	Descripción
		N1 = Metástasis en los ganglios linfáticos regionales. M0 = no hay metástasis a distancia.

Cuadro 6. Definiciones TNM para el estadio IV

Estadio	TNM	Descripción
IV	Cualquier T, cualquier N, M1	<p>TX = no se puede evaluar el tumor primario.</p> <p>T0 = no hay prueba de tumor primario.</p> <p>Tis = Carcinoma <i>in situ</i>.</p> <p>T1 = El tumor se limita al páncreas, ≤ 2 cm en su dimensión mayor.</p> <p>T2 = El tumor se limita al páncreas, > 2 cm en su dimensión mayor.</p> <p>T3 = El tumor se extiende más allá del páncreas, pero no hay compromiso del tronco celíaco o la arteria mesentérica superior.</p> <p>T4 = El tumor compromete el tronco celíaco o la arteria mesentérica superior (tumor primario irresecable).</p> <p>NX = No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.</p>

Estadio	TNM	Descripción
		N0 = No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
		N1 = Metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
		M1 = Metástasis a distancia.

En las etapas iniciales (I y II) la opción de tratamiento es la cirugía, según el Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) cuando se realiza la resección en enfermedad localizada se alcanza una mediana de SG de 17 meses, en comparación con 8 meses para todos los pacientes con enfermedad localizada. (5) La supervivencia a cinco años para los pacientes con enfermedad localizada es del 8%, los pacientes que son tratados con resección muestran una supervivencia a los 5 años del 25%. En los pacientes con adenocarcinoma regional del páncreas, la mediana de supervivencia global es de 7 meses, con una supervivencia a los 5 años del 3%. En el subconjunto de estos pacientes tratados con resección, la mediana de supervivencia se extiende a 11 meses con la supervivencia a los 5 años del 10%. (5)

<u>Estadio (criterios de estadificación TNM)</u>	Opciones de tratamiento
Cáncer de páncreas en estadio I y estadio II	Cirugía Quimiorradioterapia posoperatoria Quimioterapia posoperatoria

En aquellos pacientes que son sometidos a una cirugía de resección , idealmente pancreatoduodenectomía, se ha discutido el uso de tratamiento adyuvante, La función de

la terapia posoperatoria (quimioterapia, con quimiorradioterapia o sin esta) para el tratamiento del cáncer de páncreas continúa siendo polémica debido a que la mayoría de los datos disponibles de ensayos clínicos aleatorizados carecen de suficiente potencia estadística y proporcionan resultados contradictorios (6)

Cirugía

La resección completa puede producir tasas de supervivencia a 5 años de 18 a 24 %, pero el control definitivo continúa siendo precario debido a la alta incidencia de la recidiva local y a distancia del tumor.(6-8)

Alrededor de 20 % de los pacientes presentan cáncer de páncreas susceptible de tratarse con resección quirúrgica local; las tasas de mortalidad operatoria son de aproximadamente 1 a 16 %.[9-13] Con base en la información de la base de datos de reclamos de Medicare, un estudio nacional de una cohorte de más de 7000 pacientes sometidos sometieron pancreoduodenectomía entre 1992 y 1995 reveló tasas de mortalidad intrahospitalaria más elevadas en hospitales de bajo volumen (<1 pancreoduodenectomía por año), en comparación con hospitales de alto volumen (>5 por año) (16 vs. 4 %, respectivamente; $P < 0,01$). (9)

Quimiorradioterapia posoperatoria

La función de la terapia posoperatoria (quimioterapia, con quimiorradioterapia o sin esta) en el tratamiento de esta enfermedad continúa siendo polémica porque la mayoría de la información disponible de ensayos clínicos aleatorizados tiene una potencia estadística insuficiente y ofrece resultados conflictivos.(14-18)

Datos probatorios (quimiorradioterapia posoperatoria):

En varios ensayos de fase III, se evaluó el posible beneficio para la supervivencia general (SG) de la quimiorradioterapia posoperatoria adyuvante con base en 5-FU: Gastrointestinal Study Group (GITSG): ensayo aleatorizado pequeño realizado por el GITSG en 1985, en el que se comparó la cirugía sola con cirugía seguida de quimiorradiación.(14-15)

Los investigadores notificaron una mejora significativa, pero moderada, de la supervivencia a mediano y largo plazos en comparación con la resección sola con un bolo posoperatorio de 5-FU y un ciclo dividido de radiación regional en dosis de 40 Gy.

European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC): un intento de la EORTC de reproducir los resultados del ensayo del GITSG no logró confirmar un beneficio significativo de la quimiorradioterapia adyuvante sobre la resección sola;(16) sin embargo, en este ensayo se trataron pacientes con cánceres de páncreas y periampulares (con un pronóstico potencialmente mejor).

En un análisis de subconjunto de pacientes con tumores primarios de páncreas, se indicó una tendencia hacia una mejora de la mediana de SG a los 2 y 5 años con terapia adyuvante comparada con cirugía sola (17,1 meses, 37 y 20 %, respectivamente, vs. 12,6 meses, 23 y 10 %, respectivamente; P = 0,09 para la mediana de supervivencia).

En un análisis actualizado de un subconjunto de un ensayo posterior del European Study for Pancreatic Cancer (ESPAC 1), solo se examinó a los pacientes que se sometieron a una aleatorización estricta luego de una resección del páncreas. Los pacientes se asignaron a uno de cuatro grupos (observación, quimioterapia con bolo de 5-FU, quimiorradioterapia con bolo de 5-FU o quimiorradioterapia seguida de quimioterapia adicional).(17,18,21)

Con un diseño factorial de 2 x 2 que se notificó en el momento de una mediana de seguimiento de 47 meses, se observó un beneficio en la mediana de supervivencia solo para los pacientes que recibieron quimioterapia posoperatoria con 5-FU. Sin embargo, fue difícil interpretar estos resultados debido a la tasa alta de incumplimiento del protocolo y la falta de un análisis separado de cada uno de los cuatro grupos del diseño de 2 x 2.

U.S. Gastrointestinal Intergroup: el U.S. Gastrointestinal Intergroup notificó los resultados de un ensayo aleatorizado de fase III (Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)-9704) que incluyó a 451 pacientes con cánceres de páncreas resecados asignados a recibir 5-FU posoperatorio por infusión más 5-FU por infusión y radiación simultánea, o gemcitabina adyuvante más 5-FU por infusión y radiación simultánea.(22) Los criterios de valoración

primarios fueron la SG de todos los pacientes y la SG de los pacientes con tumores en la cabeza del páncreas.

En una actualización a los 5 años del RTOG-9704, se informó que los pacientes con tumores en la cabeza del páncreas (n = 388) tuvieron una mediana de supervivencia y una SG a 5 años de 20,5 meses, y una tasa de supervivencia de 22 % con gemcitabina, en comparación con 17,1 meses y 18 % con 5-FU (cociente de riesgo instantáneo [CRI], 0,84; intervalo de confianza [IC] 95 %, 0,67–1,05; P = 0,12).(23)

En el análisis univariado no se observó ninguna diferencia en la SG; sin embargo, en el análisis multifactorial, los pacientes del grupo de gemcitabina con tumores en la cabeza del páncreas tuvieron una tendencia hacia una mejor SG (P = 0,08). La recaída a distancia se mantuvo como el sitio predominante del primer fracaso (78 %).

Para todos los sitios del páncreas, la mediana de supervivencia de los pacientes que cumplieron con el protocolo fue significativamente más larga que la de los pacientes tratados con menos radiación que la indicada por el protocolo (1,74 vs. 1,46 años; P = 0,008). (23)

En un análisis multifactorial, el tratamiento según el protocolo se correlacionó de manera más estrecha con la mediana de supervivencia que con el grupo asignado a tratamiento (P = 0,014). Sin embargo, este es un análisis exploratorio en el que no se pueden controlar posibles factores desconocidos de confusión.

El ensayo adyuvante de fase III del EORTC/U.S. Gastrointestinal Intergroup RTOG-0848, evalúa el efecto de la quimiorradiación después de terminar un ciclo completo de gemcitabina con erlotinib o sin este, está inscribiendo pacientes.

Quimioterapia posoperatoria

Datos probatorios (quimioterapia posoperatoria): Charité Onkologie (CONKO)-001: también se notificaron resultados del CONKO-001, un ensayo multicéntrico de fase III de 368 pacientes con cáncer de páncreas reseccionado, que se asignaron al azar para recibir seis

ciclos de gemcitabina adyuvante u observación. (20) A diferencia de los ensayos anteriores, el criterio de valoración primario fue la supervivencia libre de enfermedad (SLP).

La mediana de SLE fue de 13,4 meses para el grupo de gemcitabina (IC 95 %, 11,6–15,3) y de 6,7 meses para el grupo de observación (IC 95 %, 6,0–7,5; $P < 0,001$). En la publicación inicial de los resultados, no hubo una diferencia significativa en la SG entre el grupo de gemcitabina (mediana 22,1 meses, IC 95 %, 18,4–25,8) y el grupo de control (mediana 20,2 meses, IC 95 %, 17–23,4).

Con una mediana de seguimiento de 136 meses, el seguimiento a largo plazo del estudio CONKO-001 muestra una mejoría significativa en la SG que favorece a la gemcitabina (mediana de supervivencia 22,8 meses vs. 20,2 meses; CRI, 0,76; IC 95 %, 0,61–0,95, $P = 0,01$). La gemcitabina, cuando se comparó con la observación solamente rindió una mejoría en la tasa de supervivencia a 5 años de 20,7 % para el grupo de gemcitabina versus 10,4 % para el grupo de observación solamente y a los 10 años, las tasas de supervivencia fueron de 2,2 % para el grupo de gemcitabina versus 7,7 % para el grupo bajo observación sola.(20)

ESPAC-3: en el ensayo ESPAC-3 (NCT00058201), se asignó al azar a 1088 pacientes que se habían sometido a resección macroscópica completa, a seis meses de 5-FU (425 mg/m²) y leucovorina (20 mg/m²) los días 1 al 5, cada 28 días, o a seis meses de gemcitabina (1000 mg/m²) los días 1, 8 y 15, cada 28 días.(24) La mediana de SG fue de 23,0 meses (IC 95 %, 21,1– 25,0) para los pacientes tratados con 5-FU más leucovorina y de 23,6 meses (IC 95 %, 21,4–26,4) para aquellos tratados con gemcitabina (CRI = 0,94; IC 95 %, 0,81–1,08; $P = 0,39$). Dados los resultados contradictorios, las guías internacionales establecen que el uso de quimiorradioterapia únicamente debe ser manejada en el contexto de ensayos clínicos.

En los pacientes con adenocarcinoma regional del páncreas, la mediana de supervivencia global es de 7 meses, con una supervivencia a los 5 años del 3%. En el subconjunto de estos pacientes tratados con resección, la mediana de supervivencia se extiende a 11 meses con la supervivencia a los 5 años del 10%. Se debe tener en cuenta que los

pacientes que no se someten a cirugía presentan alguna alteración clínica que pudiera influir en el pronóstico. (devita)

Los tumores localmente avanzados pueden definirse como aquellos con recubrimiento arterial más significativo de la arteria mesentérica superior o del eje celíaco (mayor que 180 grados) o que tiene la oclusión venosa que es demasiado extensa para someterse a resección en bloque de forma segura. Informes recientes sugieren que los pacientes con tumores localmente avanzados pueden beneficiarse de la terapia neoadyuvante con el objetivo de esterilizar en la periferia del tumor, donde se produce el contacto directo con las estructuras arteriales. (6)

Estudios aleatorizados del cáncer de páncreas en estadio III: mediana de supervivencia

Estudio	Régimen	Quimiorradiación	Radiación sola	Quimioterapia sola	Valor de <i>P</i>
5-FU = 5-fluorouracilo; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FFCD = Fédération Francophone de Cancérologie Digestive; GEM = gemcitabina; GITSG = Gastrointestinal Tumor Study Group; Gy = gray (unidad de radiación absorbida de radiación ionizante); valor de <i>P</i> = valor de probabilidad; XRT = rayos X o radioterapia.					
Pre-2000					
GITSG [5]	Radiación sola vs. 5-FU/60 Gy XRT	40 semanas	20 semanas		<0,01

Estudio	Régimen	Quimiorradiación	Radiación sola	Quimioterapia sola	Valor de P
ECOG [6]	Radiación vs. 5-FU, mitomicina C/59 Gy XRT	8,4 meses	7,1 meses		0,16
Post-2000					
FFCD [7]	GEM vs. GEM, cisplatino, 60 Gy XRT	8,6 meses		13 meses	0,03
ECOG [8]	GEM vs. GEM/50,4 Gy XRT	11,1 meses		9,2 meses	0,017

En pacientes con enfermedad avanzada o recaída de la enfermedad, el objetivo principal del tratamiento es paliar síntomas de la enfermedad como dolor o ictericia. Sin embargo, con las nuevas combinaciones de fármacos se ha buscado mejorar la sobrevida libre de progresión y de ser posible la sobrevida global. En cuanto al manejo de los síntomas obstructivos, también se puede recurrir al uso de endoprotesis ya sea por vía percutánea o endoscópica.

La baja tasa de respuesta objetiva y la falta de beneficio para la supervivencia con la quimioterapia actual señalan que los ensayos clínicos son el tratamiento adecuado para todos los pacientes recién diagnosticados. En ocasiones, los pacientes sienten alivio de los síntomas cuando se tratan con quimioterapia de fármacos más antiguos y probados, como el 5-FU. En enfermedad avanzada durante más de una década, la gemcitabina ha demostrado ser una droga activa contra el cáncer de páncreas.

Se realizó un estudio donde se comparó gemcitabina versus en bolo semanal 5-FU como terapia de primera línea para pacientes con cáncer de páncreas avanzado. Los pacientes asignados a recibir gemcitabina tuvieron una tasa de respuesta más alta (5,4% frente a 0%), mejora la supervivencia media (5,65 frente a 4,41 meses, $p = 0,0025$), y la tasa de supervivencia a 1 año (18% frente a 2%) en comparación con los pacientes tratados con bolo de 5-FU.(25) Además, el beneficio clínico también se documentó entre los pacientes tratados con gemcitabina posteriormente después de la progresión de la enfermedad con 5-FU, por lo que obtuvo la aprobación de la FDA para ser el tratamiento estándar para el cáncer de páncreas metastásico. (25,26)

Desde entonces, algunos fármacos administrados como agentes únicos se han comparado directamente con gemcitabina, y hasta la fecha, ninguno de ellos ha demostrado superioridad.

Gemcitabina sola versus gemcitabina y erlotinib: el National Cancer Institute of Canada realizó un ensayo de fase III (CAN-NCIC-PA3 [NCT00026338]) en el que se comparó la gemcitabina sola con una combinación de gemcitabina y erlotinib (100 mg/día) en pacientes con carcinomas de páncreas avanzados o metastásicos. Los pacientes se aleatorizaron a recibir gemcitabina: 1000 mg/m² por semana durante 7 semanas, por 1 semana de descanso, seguido por gemcitabina días 1, 8, 15, cada 28 días, o la combinación de gemcitabina con erlotinib en una dosis de 100 a 150 mg por vía oral diariamente. La supervivencia global se ha mejorado para los pacientes aleatorizados para recibir gemcitabina y erlotinib en comparación con los pacientes que recibieron sólo gemcitabina (mediana: 191 vs 177 días, respectivamente; (6,2 meses en comparación con 5,9 meses para los pacientes que recibieron un placebo.) CRI de muerte 0,82, $P < 0,02$) La tasa de supervivencia a 1 año para los pacientes que recibieron erlotinib fue de 23 % en comparación con 17 % para aquellos que recibieron un placebo. (27)

Este ensayo fue importante por dos razones: fue el primero en demostrar una ventaja de supervivencia muy pequeña, pero estadísticamente significativa de gemcitabina doblete sobre la monoterapia con gemcitabina y también el primero en demostrar mejoría en la supervivencia con la integración de un agente dirigido a la terapia estándar para el cáncer de páncreas avanzado. A pesar de la mejoría en la supervivencia proporcionada por erlotinib era bastante modesto y considerado por muchos como clínicamente insignificantes, el resultado fue la prueba de principio en relación con el potencial de agentes moleculares para mejorar el tratamiento del cáncer de páncreas. Sin embargo como se comentó previamente, El cáncer de páncreas sigue siendo una enfermedad incurable a pesar de los avances en el tratamiento.

Gemcitabina VS GEMOX: mejoraba la tasa de respuesta (26,8 vs 17,3%, $p = 0,04$) y la supervivencia libre de progresión en comparación con el estándar de la infusión de gemcitabina (5,8 meses frente a 3,7 meses, respectivamente, $p = 0,04$), pero la combinación no dio lugar a una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia global (9,0 meses frente a 7,1 meses, $p = 0,13$). (28)

En ninguno de estos ensayos de fase III se demostró una ventaja estadísticamente significativa en favor del uso de la quimioterapia combinada como tratamiento de primera línea para el cáncer de páncreas metastásico.

En 2011 con el advenimiento del triplete conocido como FOLFIRINOX, el estudio ACCORD demostró un incremento tanto en SLP como SG en pacientes tratados con esta modalidad de quimioterapia que utiliza 3 agentes que de manera aislada habían dado algunos resultados en este tipo de neoplasia.

FOLFIRINOX versus gemcitabina: en un ensayo multicéntrico de fase II/III, se incluyó a 342 pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico con un puntaje de estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group de 0 a 1. (29) Los pacientes se asignaron al azar para recibir FOLFIRINOX (oxaliplatino [85 mg/m²], irinotecán [180 mg/m²], leucovorina [400 mg/m²] y 5-FU [400 mg/m²] administrado como bolo y seguido de 2400 mg/m² administrado durante 46 horas como infusión continua, cada dos semanas)

o gemcitabina (1000 mg/m² semanales durante 7 de 8 semanas y luego semanalmente de 3 a 4 semanas).

La mediana de supervivencia general (SG) fue de 11,1 meses en el grupo de FOLFIRINOX en comparación con 6,8 meses en el grupo de gemcitabina (CRI para la muerte = 0,57; IC 95 %, 0,45–0,73; P < 0,001).

La mediana de supervivencia sin avance fue de 6,4 meses en el grupo de FOLFIRINOX y de 3,3 meses en el grupo de gemcitabina (CRI para el avance de la enfermedad = 0,47; IC 95 %, 0,37–0,59; P < 0,001).

FOLFIRINOX fue más tóxico que la gemcitabina; 5,4 % de los pacientes de este grupo presentaron neutropenia febril. Al cabo de seis meses, 31 % de los pacientes del grupo de FOLFIRINOX presentaron un deterioro definitivo de la calidad de vida en comparación con 66 % del grupo de gemcitabina (CRI = 0,47; IC 95 %, 0,30–0,70; P < 0,001). (29)

Aún no se han publicado los datos sobre la calidad de vida con relación a este régimen y este estudio no aborda la eficacia de paclitaxel/gemcitabina versus FOLFIRINOX.

Con base en este ensayo o estudio, FOLFIRINOX se considera una opción de tratamiento estándar para los pacientes con cáncer de páncreas avanzado.

La gemcitabina y el nab-paclitaxel versus gemcitabina: en un ensayo multicéntrico, internacional de fase III (NCT00844649) que contó con la participación de 861 pacientes con adenocarcinomas pancreáticos metastásicos (estado de rendimiento Karnofsky de ≥ 70) que no había recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica. (30). Se excluyó a los pacientes que recibieron gemcitabina adyuvante o cualquier otra quimioterapia. A los pacientes se les asignó a recibir gemcitabina (1000 mg/m²) y nab-paclitaxel (125 mg/m² de la superficie corporal) de forma semanal durante 3 de 4 semanas o gemcitabina como monoterapia (1000 mg/m² semanalmente durante 7 de 8 semanas y luego de forma semanal durante 3 de 4 semanas).

La mediana de SG fue de 8,5 meses en el grupo de nab-paclitaxel/gemcitabina (CRI muerte, 0,72; IC 95 %, 0,62–0,83; P < 0,001).

La mediana de supervivencia sin avance fue de 5,5 en el grupo de nab-paclitaxel/gemcitabina y 3,7 meses en el grupo de gemcitabina (CRI evolución de la enfermedad 0,69; IC 95 %, 0,58–0,82; P < 0,001).

Nab-Paclitaxel/gemcitabina fue más tóxico que la gemcitabina. La toxicidad de grado 3 consistió de neutropenia (38 % en el grupo de nab-paclitaxel/gemcitabina vs. 27 % en el grupo de gemcitabina), y fatiga (17 % en el grupo de nab-paclitaxel/gemcitabina) vs. 1 % en el grupo de gemcitabina, y neuropatía (17 % en el grupo nab-paclitaxel/gemcitabina vs. 1 % en el grupo de gemcitabina). La neutropenia febril se presentó en 3 % del grupo nab-paclitaxel/gemcitabina versus 1 % en el grupo de gemcitabina. En el grupo de nab-paclitaxel/gemcitabina, la mediana de tiempo desde la neuropatía en grado 3 al grado 1 o resolución fue de 29 días. De los pacientes con neuropatía periférica de grado 3, 44 % fueron aptos para reasumir el tratamiento con una dosis reducida con una mediana de 23 días luego del inicio de un episodio de grado 3.

Sobre la base de este ensayo de nab-paclitaxel más gemcitabina se concluye que puede ser también es estándar de tratamiento para pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado, sin embargo es una opción de alto costo, lo que limita su uso en instituciones como la nuestra.

SEGUNDA LINEA DE TRATAMIENTO

Dado que la mayoría de los pacientes, no logran llegar a este momento, son pocos los protocolos y estudios realizados para esta finalidad, sin embargo se han intentado diferentes regímenes de tratamiento con el objetivo de mejorar síntomas. Entre los fármacos estudiados como segunda línea de tratamiento se encuentra 5FU, oxaliplatino, gemcitabina, es decir dependerá de lo que el paciente haya recibido en la primera línea.

5-FU, leucovorina y oxaliplatino (régimen OFF) versus los mejores cuidados de soporte (MCS): la quimioterapia de segunda línea puede ser beneficiosa luego de presentarse un

avance de la enfermedad durante un régimen con base en gemcitabina. (32) Los investigadores del CONKO-003 asignaron al azar a los pacientes asignados a quimioterapia de segunda línea al régimen OFF o a MCA. (31) El régimen OFF consistió en leucovorina (200 mg/m²) seguida de 5-FU (2000 mg/m² [infusión continua por 24 horas] los días 1, 8, 15 y 22) y oxaliplatino (85 mg/m² los días 8 y 22). Luego de un descanso de tres semanas, el ciclo siguiente comenzó el día 43. El ensayo se terminó de forma prematura debido a la falta de participantes y solo se asignó al azar a 46 pacientes al régimen OFF o a MCS.

La mediana de supervivencia con quimioterapia de segunda línea fue de 4,82 meses (IC 95 %, 4,29–5,35) para el tratamiento con el régimen OFF y de 2,30 meses (IC 95 %, 1,76–2,83) con MCA solo (CRI = 0,45; IC 95 %, 0,24–0,83).

La mediana de SG fue de 9,09 meses para la secuencia de gemcitabina (GEM)-OFF y de 7,90 meses para GEM-MCA.

El cierre prematuro del estudio y la cantidad tan reducida de pacientes hicieron aparecer engañosos los valores de P. Por lo tanto, la quimioterapia de segunda línea con el régimen OFF se puede relacionar de forma equivocada con una mayor supervivencia.

Como podemos observar, los resultados para los pacientes con cáncer de páncreas son heterogéneos, sin embargo los resultados aún no son aletadores, actualmente se encuentra en estudio el uso de inmunoterapia aunado a la quimioterapia con la finalidad de ofrecer mayor tiempo y mejor calidad de vida en este tipo de pacientes.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los resultados de los estudios reportan una supervivencia similar independientemente del fármaco utilizado, siendo la excepción el uso de poliquimioterapia (FOLFIRINOX) donde se ha reportado un incremento en la sobrevida global, sin embargo, este tipo de quimioterapia no incluye pacientes mexicanos, por lo que se decide evaluar tanto la respuesta como las toxicidades reportadas en el ensayo clínico.

Los estudios realizados con FOLFIRINOX no incluyen poblaciones mexicanas, por lo que se decide estudiar los efectos de esta terapia en la población de pacientes del ISSSTE

3. JUSTIFICACIÓN

Conocer la eficacia del triplete FOLFIRINOX en pacientes de nuestra institución, así como conocer la incidencia de eventos adversos en pacientes mexicanos con cáncer de páncreas que recibieron tratamiento paliativo, igualmente nos permite conocer los diferentes esquemas utilizados en nuestra institución para el manejo de cáncer de páncreas, cuando el paciente no es candidato al uso de un triplete como tratamiento.

4. HIPÓTESIS

Los pacientes tratados con FOLFIRINOX tienen una mayor tasa de respuesta objetiva, mayor sobrevida que los pacientes tratados con algún otro esquema de quimioterapia.

La toxicidad es mayor en pacientes tratados con un esquema de quimioterapia basado en triplete que comparado con monodroga.

5. OBJETIVOS

5.1 GENERAL

Revisar los resultados del tratamiento con los esquemas de quimioterapia usados en nuestro centro.

5.2 ESPECIFICOS

Determinar las características demográficas de los pacientes con cáncer de páncreas tratados con FOLFIRINOX.

Determinar cuál tipo de quimioterapia ofreció un mayor beneficio en la SG y SLP de los pacientes con cáncer de páncreas, durante el periodo comprendido entre 2010 y 2015.

Determinar la incidencia de efectos adversos con las diferentes quimioterapias.

6. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio observacional, retrolectivo, descriptivo.

La población de estudio son hombres y mujeres ,mayores de 18 años, pacientes del CMN 20 de noviembre, del servicio de Oncología Médica, con diagnóstico de cáncer de páncreas que hayan recibido quimioterapia. Se excluyeron expedientes de los siguientes pacientes: Pacientes con enfermedad resecable o con mal estado funcional (ECOG 3 o mayor), Pacientes que no hayan aceptado tratamiento con quimioterapia o con expedientes incompletos.

La información será agrupada en un formato de recolección de datos impreso que será llenado a mano al momento de la revisión de los expedientes clínicos de las pacientes que se incluyen en el estudio edad, fecha de diagnóstico, fecha de diagnóstico e inicio de quimioterapia, esquema, tiempo a la progresión, tiempo de sobrevida global, eventos adversos relacionados con el tratamiento. Se utilizara únicamente estadística descriptiva,

mediana, rango y proporciones, y se utilizara el programa Excel 2010 de Windows y STATA 11.0

7. IMPLICACIONES ÉTICAS

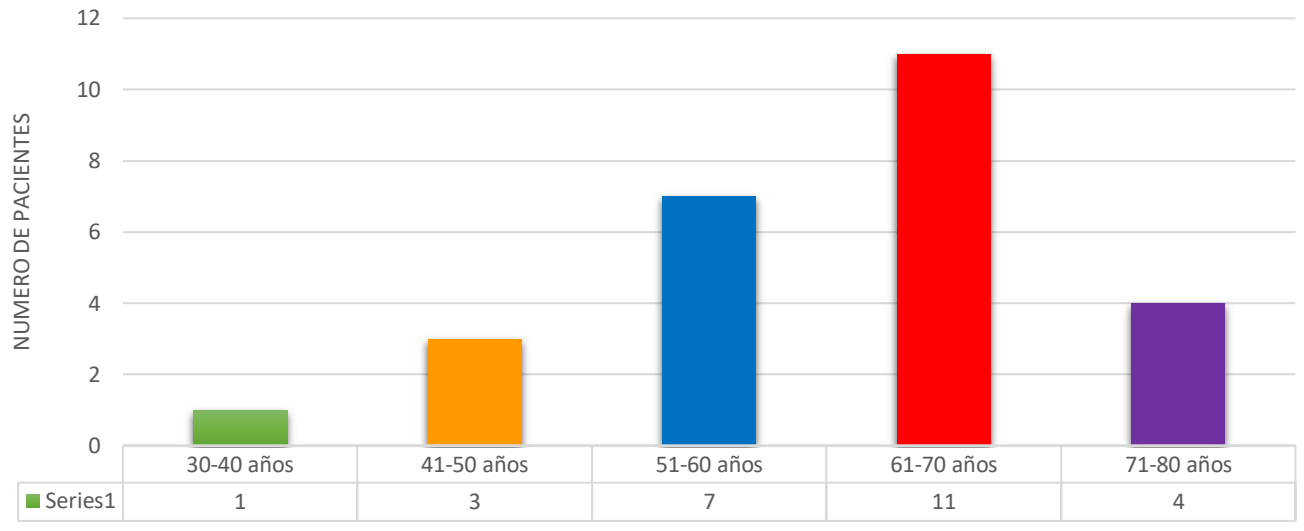
Debido a que se trata de un estudio observacional y descriptivo, no es necesaria alguna declaración, sin embargo, los datos personales de los pacientes se conservan en confidencialidad y no serán expuestos para fines no educativos.

8. RESULTADOS

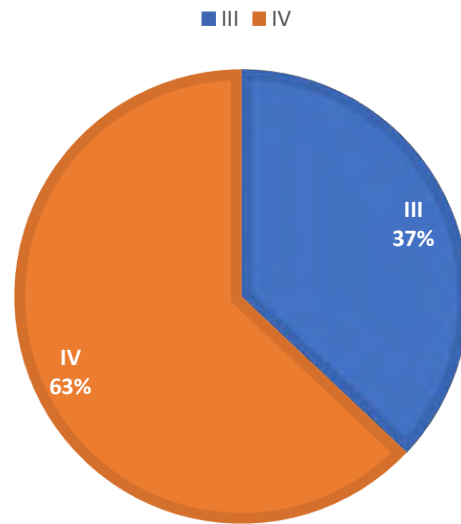
De Enero 2010 a Agosto 2015 se dio tratamiento a 33 pacientes con cáncer de páncreas irresecable, 6 pacientes fueron excluidos por estar incompletos los datos o recibir tratamiento fuera de la unidad. Dejando 15 en el grupo control y 12 en el grupo de FOLFIRINOX. A continuación se muestran las características de la población.



DISTRIBUCION POR EDADES



DISTRIBUCION POR ETAPA CLINICA



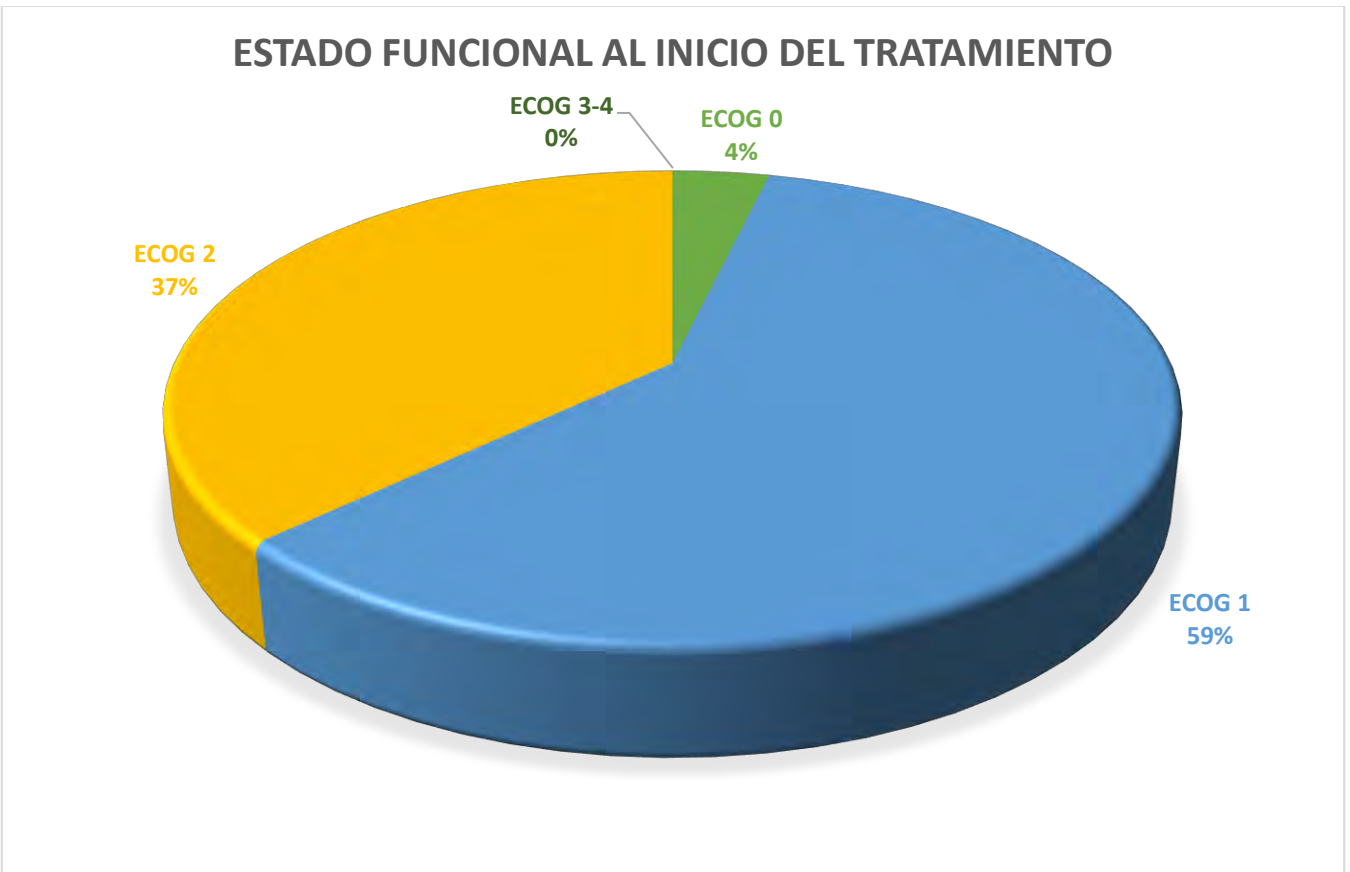
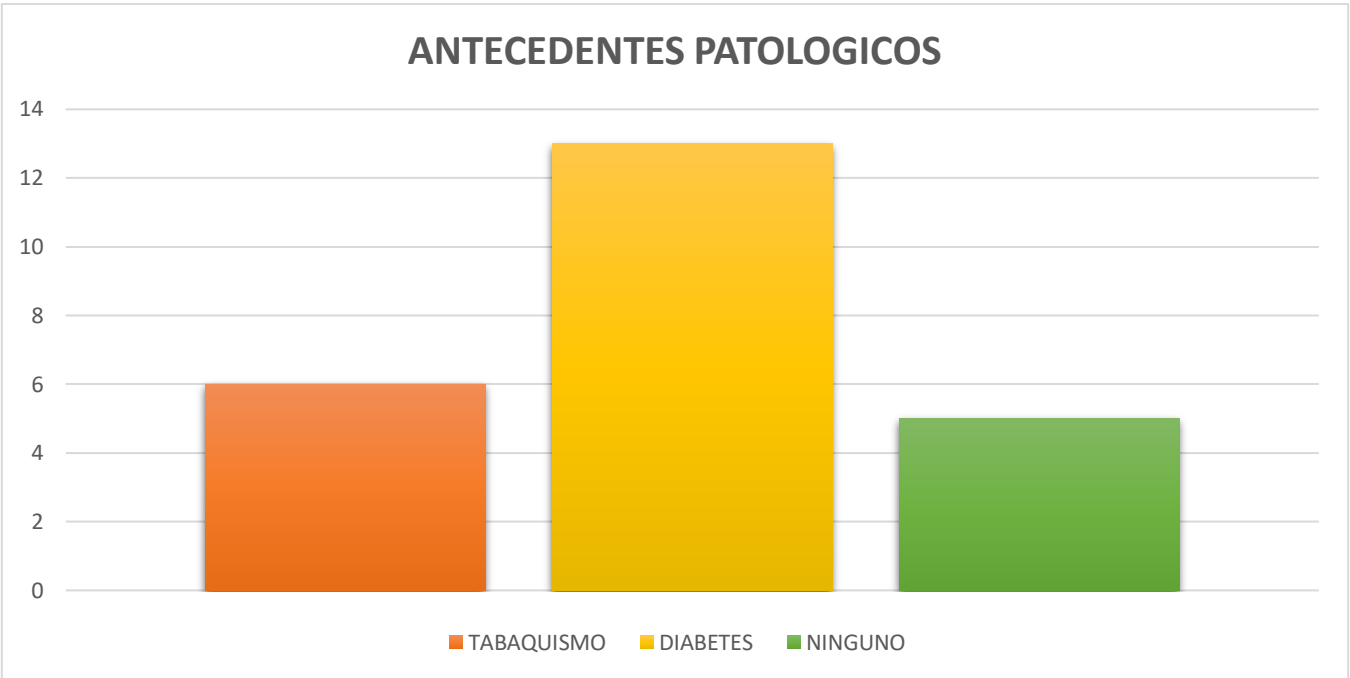


TABLA 1 Características

Variables	FOLFIRINOX n=12	Otro n=15
Edad (mediana) Rango	62.5 43 – 78	64 37 – 76
Etapa Clínica (%)		
III	4 (33)	6 (40)
IV	8 (67)	9 (60)
ECOG (%)		
0	1 (8)	0 (0)
1	10 (84)	6 (40)
2	1 (8)	9 (60)
Ca19-9 (mediana) Rango	901 229 – 6500	1642 32 - 11777
Tiempo Dx - Tx (meses) Rango	1 0-6	2 0-9
Ciclos (mediana) Rango	4.5 1 – 10	2 1 – 10

EVENTOS ADVERSOS

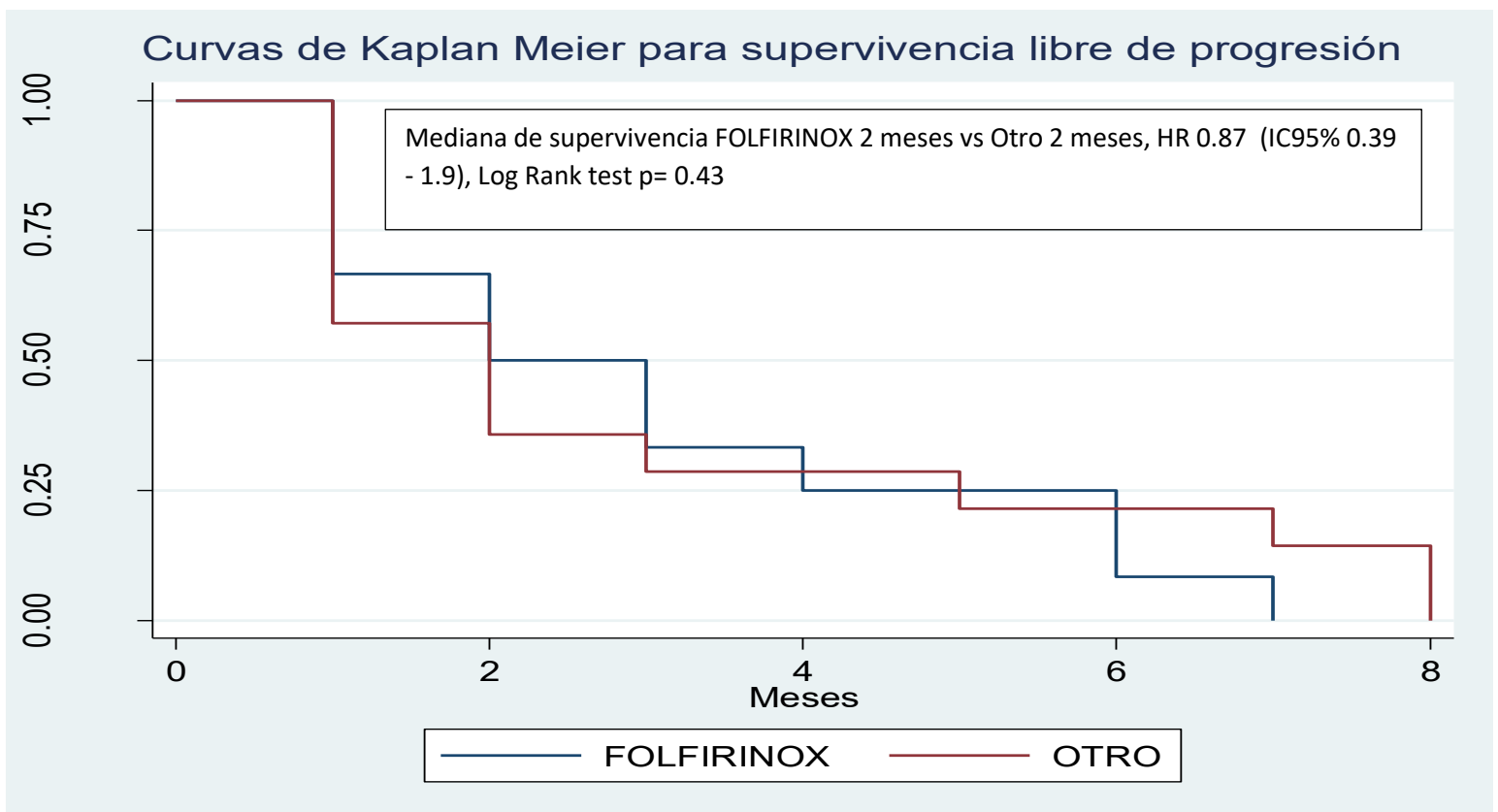
Evento	FOLFIRINOX			Otros		
	Grado 1 - 2	Grado 3-4	Total	Grado 1-2	Grado 3-4	Total
Diarrea	7 (58)	3 (25)	10 (83)	4 (24)	0 (0)	4 (24)
Neutropenia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (18)	2 (12)	5 (30)
Trombocitopenia	2 (17)	0 (0)	2 (17)	1 (6)	0 (0)	1 (6)
Anemia	2 (17)	0 (0)	2 (17)	3 (18)	0 (0)	3(18)
Nausea	6 (50)	0 (0)	6 (50)	8 (48)	1 (6)	9 (54)
Emesis	5 (42)	1 (8)	6 (50)	3 (18)	0 (0)	3 (18)
Astenia	5 (42)	1 (8)	6(50)	8 (48)	2 (12)	10 (60)
Transaminasemia	2 (17)	0 (0)	2 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neuropatia	4 (33)	0 (0)	4 (33)	2 (12)	0 (0)	2 (12)
Mucositis	3 (25)	0 (0)	3 (25)	2 (12)	0 (0)	2 (12)

Como se esperaba el esquema FOLFIRINOX se asocia a una mayor toxicidad, aunque la proporción de neutropenia fue menor con el uso de factor estimulante de colonias.



El 37% de los pacientes presentó progresión de a enfermedad como resultado de los tratamientos administrados, lo que condiciono el uso de una segunda línea de tratamiento, la enfermedad estable fue el segundo resultado obtenido como beneficio del uso de la quimioterapia paliativa, llama la atención el número de casos no registrados en los expedientes, para realizar una adecuada evaluación delos casos.

GRAFICA 1. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION



Con una mediana de seguimiento de 8 meses se observó una mediana de supervivencia libre de progresión de 2 meses en el grupo de FOLFIRINOX y 2 meses en el grupo control con un HR de 0.89 sin significancia estadística.



EL mayor tiempo a la progresión con los esquemas utilizados fueron 8 meses, sin embargo solo 7.4% de los pacientes llego a este tiempo, la mayoría se concentra entre los 1 y 3 meses como mediana de tiempo para la progresión de la enfermedad.

9. DISCUSIÓN

El cáncer de páncreas sigue siendo uno de los tumores con mayor letalidad a nivel mundial, debido a su conducta biológica agresiva y a la carencia de terapias eficaces a pesar de que se ha logrado mejorar mínimamente el tiempo de vida.

En México, reporta una incidencia de 4129 casos y mortalidad de 3976, siendo el 8vo lugar de muerte por cáncer en nuestro país.

La mejor opción en pacientes que son candidatos a cirugía es ser sometidos a esta, ya que se aumentara el tiempo de sobrevida, aun cuando la recurrencia es prácticamente inevitable.

Las opciones de tratamiento en enfermedad localmente avanzada son controversiales por la disparidad de resultados en los diferentes ensayos clínicos.

La enfermedad avanzada debe tratarse solo con manejo sistémico y salvo de ser necesario el uso de procedimientos paliativos como la colocación de endoprótesis o derivaciones quirúrgicas.

En aquellos pacientes que tengan un buen estado funcional, con adecuada edad y sin comorbilidades, debe preferirse el uso de poliquimioterapia.

En pacientes que no cuentan con las características descritas previamente debe preferirse el uso de monoterapia, pero se debe tratar de ofrecer tratamiento sistémico para retrasar la presencia de síntomas obstructivos o álgicos.

10. CONCLUSIONES

1. El cáncer de páncreas, de acuerdo a nuestra población estudiada tiene una mayor frecuencia en mujeres 52 vs 48%
2. La distribución por edades, es la misma que la reportada a nivel internacional, con una mayor incidencia entre el grupo de 61 a 70 años.
3. La frecuencia de presentación en etapas avanzadas en mayoren este tipo de pacientes, considerando tanto etapas localmente avanzadas como metastásicas, el total es de 93%, relacionado igualmente con la literatura internacional reportada, que mencionan que las etapas tempranas en este tipo de tumores solo es del 8%
4. Los pacientes a pesar de tener etapas avanzadas, cursa con adecuados estados funcionales que permiten el uso de poliquimioterapia.
5. EL esquema de quimioterapia FOLFIRINOX comparado con otro esquema obtuvo los mismos resultados, sin embargo hay que tomar en cuenta que no son pacientes seleccionados y que el tipo de estudio es retrospectivo.
6. La mediana de supervivencia libre de progresión es de 2 meses, muy por debajo de lo reportado en los estudios pivotaes de FOLFIRINOX.
7. EL uso de monoterapia ofrece una supervivencia libre de progresión de 2 meses, sin embargo no se toman en cuenta otros factores salvo el estado funcional del paciente, así como la edad.
8. No se permite un análisis adecuado de estos resultados en virtud de la calidad en la fuente de información, lo que nos alienta a realizar un estudio de manera prospectiva para comparar los diferentes tratamiento en nuestro hospital.
9. En nuestros pacientes se observa a la Diabetes Mellitus como principal comorbilidad en pacientes con cáncer de páncreas, mencionando que esta enfermedad era previa al diagnóstico de cáncer, por lo que, al igual que la literatura mundial sugiere, la diabetes como estado proinflamatorio y causa de cáncer.
10. A pesar del uso de la poliquimioterapia, el efecto máximo obtenible con este tratamiento es la enfermedad estable, sin embargo varios de los pacientes, lograron mantener dicha condición por algunos meses, que es el objetivo buscado para mejorar la calidad de vida y controlar síntomas

BIBLIOGRAFIA:

1. GLOBOCAN 2016 Organización Mundial de la Salud
2. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2017*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2017.
3. Aldaco F. Mortalidad por cáncer en México 2000–2010: el recuento de los daños. *Gaceta Mex Onc* 2012; 11(6):371–379.
4. Exocrine and endocrine pancreas. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 241-9.
5. Conlon KC, Klimstra DS, Brennan MF: Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinicopathologic analysis of 5-year survivors. *Ann Surg* 223 (3): 273-9, 1996.
6. Cameron JL, Crist DW, Sitzmann JV, et al.: Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am J Surg* 161 (1): 120-4; discussion 124-5, 1991. [PUBMED Abstract]
7. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al.: Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg* 221 (6): 721-31; discussion 731-3, 1995. [PUBMED Abstract]
8. Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, et al.: Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience. *Ann Surg* 225 (5): 621-33; discussion 633-6, 1997.
9. Birkmeyer JD, Finlayson SR, Tosteson AN, et al.: Effect of hospital volume on in-hospital mortality with pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 125 (3): 250-6, 1999.
10. Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ, et al.: One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. *Ann Surg* 217 (5): 430-5; discussion 435-8, 1993.
11. Spanknebel K, Conlon KC: Advances in the surgical management of pancreatic cancer. *Cancer J* 7 (4): 312-23, 2001 Jul-Aug.
12. Balcom JH 4th, Rattner DW, Warshaw AL, et al.: Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg* 136 (4): 391-8, 2001.
13. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al.: Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 4 (6): 567-79, 2000 Nov-Dec.
14. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 59 (12): 2006-10, 1987.

15. Kalsner MH, Ellenberg SS: Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 120 (8): 899-903, 1985.
16. Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al.: Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 230 (6): 776-82; discussion 782-4, 1999.
17. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al.: Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 358 (9293): 1576-85, 2001.
18. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al.: A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350 (12): 1200-10, 2004.
19. Abrams RA, Winter KA, Regine WF, et al.: Failure to adhere to protocol specified radiation therapy guidelines was associated with decreased survival in RTOG 9704--a phase III trial of adjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy for patients with resected adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82 (2): 809-16, 2012.
20. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al.: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 310 (14): 1473-81, 2013.
21. Choti MA: Adjuvant therapy for pancreatic cancer--the debate continues. *N Engl J Med* 350 (12): 1249-51, 2004.
22. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al.: Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 299 (9): 1019-26, 2008.
23. Regine WF, Winter KA, Abrams R, et al.: Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol* 18 (5): 1319-26, 2011.
24. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al.: Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 304 (10): 1073-81, 2010.
25. Burris HA 3rd, 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* 15 (6): 2403-13, 1997.
26. Storniolo AM, Enas NH, Brown CA, et al.: An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine: results for over 3000 patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 85 (6): 1261-8, 1999.

27. 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* 25 (15): 1960-6, 2007.
28. Louvet C. Et. Al: Gemcitabine in Combination With Oxaliplatin Compared With Gemcitabine Alone in Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer: Results of a GERCOR and GISCAD Phase III Trial. *J Clin Oncol* 23:3509-3516 , 2005.
29. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al.: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 364 (19): 1817-25, 2011.
30. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al.: Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 369 (18): 1691-703, 2013.
31. Pelzer U, Schwane I, Stieler J, et al.: Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer* 47 (11): 1676-81, 2011.
32. Pelzer U, Kubica K, Stieler J, et al.: A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study. [Abstract] *J Clin Oncol* 26 (Suppl 15): A-4508, 2008.