

Impacto de los nuevos regímenes de quimioterapia en el panorama del tratamiento y la supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas avanzado y metastásico

Markus Kieler, Matthias Unseld, Daniela Bianconi, Martin Schindl, Gabriela V. Kornek, Werner Scheithauer and Gerald W. Prager.

Journal of Clinical Medicine. 2020, 9, 648;
<https://doi.org/10.3390/jcm9030648>

Contexto

Los nuevos regímenes de quimioterapia para el tratamiento del cáncer de páncreas metastásico han cambiado el paradigma de la terapia, lo que motivó a los equipos de la División Oncología del Departamento de Medicina y de la Unidad de Cáncer Pancreático del Departamento de Cirugía, del Centro Integral de Cáncer de Viena, a evaluar las características y los índices de sobrevida de los pacientes con cáncer de páncreas avanzado o metastásico que iniciaron tratamiento sistémico entre 01/2011 y 12/2017.

Introducción

A diferencia de otros cánceres (colorrectal, mama, pulmón y próstata), la incidencia del cáncer de páncreas (CAPA) va en aumento^{1,2}. Las razones son variadas.

Los pacientes son habitualmente diagnosticados en una etapa de enfermedad localmente avanzada o metastásica, debido a la falta de síntomas específicos en etapas tempranas y que no existe un programa de screening eficaz³.

Además, se observan altas tasas de recaída después de la resección y una biología tumoral agresiva^{4,5}.

La quimioterapia sistémica sigue siendo el estándar de tratamiento para pacientes con CaPa metastásico. En 2011, se evaluó la combinación de 5-FU, leucovorina, irinotecán y oxaliplatino (FOLFIRINOX) versus monoterapia con gemcitabina e informó una mediana de sobrevida global (mSG) de 11,1 meses frente a 6,8 meses en el grupo de control ($p < 0,001$)⁶.

En 2013, el estudio MPACT demostró una sobrevida superior de la combinación de gemcitabina más nab-paclitaxel (Gem /NabP) sobre Gem solo con una mSG de 8,5 versus 6,7 meses ($p < 0,0001$)⁷.

La última terapia aprobada para el tratamiento del CaPa irresecable es el irinotecán liposomal con 5-FU/LV según los resultados positivos del estudio NAPOLI-1, que evaluó este régimen en pacientes que progresaron a una terapia basada en gemcitabina⁸.

Otra opción de tratamiento de segunda línea después de la terapia de primera línea con gemcitabina, es la combinación de oxaliplatino con fluoropirimidinas, aunque hay pruebas contradictorias sobre la eficacia de estos regímenes^{9,10}.

Diseño del estudio y estadísticas

Estudio observacional, retrospectivo, de un solo centro de 301 pacientes con CaPa (confirmación por citología o histología) no resecable, localmente avanzado o con metástasis y que han iniciado un tratamiento sistémico.

La decisión del tratamiento sistémico quedó siempre a criterio del médico tratante y todos los pacientes fueron discutidos dentro de un grupo multidisciplinario.

La decisión de quimioterapia de segunda línea no estuvo influenciada por ensayos financiados por la industria. La selección del tratamiento se basó en los datos disponibles en ese momento y guías internacionales de tratamiento.

Se consultó la historia clínica electrónica para datos demográficos del paciente, estado funcional, fecha de diagnóstico, fecha de enfermedad avanzada, diagnóstico y nivel de antígeno carbohidrato 19-9 (CA19-9) al inicio, detalles del tratamiento y sobrevida general.

El análisis de datos aquí presentado recibió la aprobación previa del comité de ética de la Universidad Médica de Viena y se realizó de acuerdo con los criterios de Helsinki de buenas prácticas científicas.

Resultados

La cohorte total se dividió en dos cohortes de casi el mismo tamaño, cohorte A (2011-2013, $n = 132$) y cohorte B (2014 -2017, $n = 169$), según el momento de inicio de la quimioterapia sistémica para esta enfermedad.

Tabla 1

Características de los pacientes y de los tumores de las dos cohortes de estudio

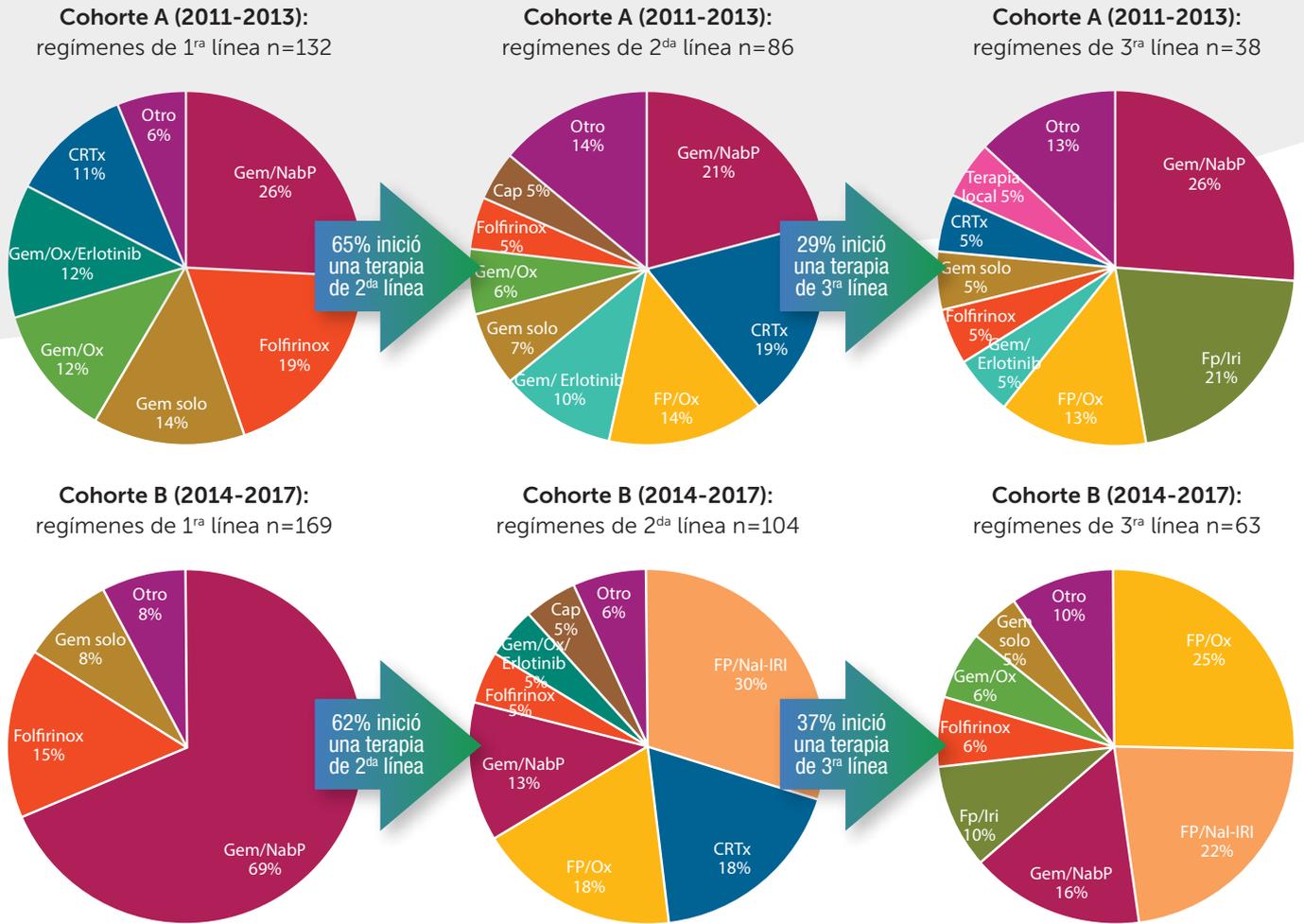
	Cohorte A 2011-2013 (n=132)	Cohorte B 2014-2017 (n=169)	Valor de p
Mediana de edad al diagnóstico de la enfermedad avanzada (mediana, rango)	66.3 (57.3-72.2)	66.0 (58.3-73.3)	ns
Género (%)			
Femenino	53 (41)	90 (53)	*
Masculino	79 (59)	79 (47)	*
Estadío de enfermedad (%)			
Localmente avanzado (no resectable)	34 (26)	43 (25)	
Metastásico	98 (74)	126 (75)	ns
Previo a la resección quirúrgica (%)	23 (17)	32 (19)	
Niveles promedio de CA 19-9 en kU/1 (rango)	505.35 (68.05-2261.25)	686.40 (88.25-3771.00)	
Niveles de CA 19-9 (%)			
Dentro de rango normal	20 (15)	19 (11)	ns
Sobre el rango normal	101 (77)	132 (78)	ns
n/a	11 (8)	18 (11)	ns
Sitio de metástasis (%)			
Hígado	73 (55)	84 (50)	ns
Pulmón	15 (11)	21 (12)	ns
Peritoneo	10 (8)	30 (18)	*
Otro	11 (8)	7 (4)	ns
Número de sitios metastásicos (%)			
0	34 (26)	43 (25)	ns
1	80 (60)	102 (60)	ns
2	14 (11)	18 (11)	ns
≥3	4 (3)	6 (4)	ns
Estado funcional ECOG (%)			
0	67 (51)	100 (59)	ns
1	52 (39)	61 (36)	ns
2	8 (6)	5 (3)	ns
n/a	5 (4)	3 (2)	ns

Abreviaciones: CA 19-9, Carbohydrate Antigen 19-9. ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group. ns, no significativo (p > 0,05).

Para obtener una descripción general completa de las terapias administradas subdivididas por las dos cohortes, nos referimos a la Figura 1.

Figura 1

Regímenes de tratamiento de primera a tercera línea que iniciaron un tratamiento sistémico entre 2011-2013 y 2014-2017.



Abreviaturas: Gem/NabP, gemcitabina/nab-paclitaxel; FOLFIRINOX, 5-FU, leucovorina (LV), irinotecán y oxaliplatino; Gem/Ox, gemcitabina/oxaliplatino; FP/Ox, fluoropirimidinas/oxaliplatino, FP/Iri, fluoropirimidinas/irinotecán; FP/Nal-IRI, fluoropirimidinas/irinotecán nanoliposomal; CAP, capecitabina; CRTx, quimiorradiación; MMC, mitomicina C.

En la terapia sistémica de primera línea, Gem/NabP ocupa el primer lugar en ambas cohortes, sin embargo, las frecuencias difieren sustancialmente (26% en la cohorte A versus 69% en la cohorte B). FOLFIRINOX modificado (mFOLFIRINOX, sin bolo de 5-FU) fue el segundo régimen comúnmente usado en las dos cohortes (19% y 15 %) seguido de Gem solo (14% y 8%).

La terapia de segunda línea más frecuente en la cohorte A fue Gem/NabP (21%), mientras que en la cohorte B la más frecuente fue el irinotecán nanoliposomal y las fluoropirimidinas (FP/ Nal-IRI) (30%).

En la cohorte A ocurrieron 132 eventos (100%) y en la cohorte B 157 (93%). La mSG desde el principio de tratamiento de primera línea fue de 8,89 meses en la cohorte

A y estadísticamente significativamente más larga en la cohorte B por 3,01 meses (mSG 11,9 meses; $p = 0,035$ (LRT), HR 0,77, IC 0,61 a 0,98). Las proporciones de pacientes que estaban vivos a los 12, 18 y 24 meses después del inicio de la primera terapia de línea fueron 37,1% frente a 49,1%, 16,7% frente a 28,7% y 8,3% frente a 17,3%.

Gem/NabP y mFOLFIRINOX fueron las terapias de primera línea administradas con mayor frecuencia en ambas cohortes y representaron el 67 % de todas las terapias de primera línea de 2011 a 2017.

Al comparar estos regímenes de primera línea entre las dos cohortes, la mSG no difirió significativamente entre uno y otro, ni con las otras alternativas.

Figura 2

Sobrevida entre los regímenes de primera línea más populares en los dos períodos de tiempo. Curvas de Kaplan-Meier de pacientes que iniciaron un tratamiento de primera línea con gemcitabina/nab-paclitaxel (A), mFOLFIRINOX (B) o con cualquiera de estos dos regímenes (C) de acuerdo al año en que iniciaron la primer terapia sistémica.

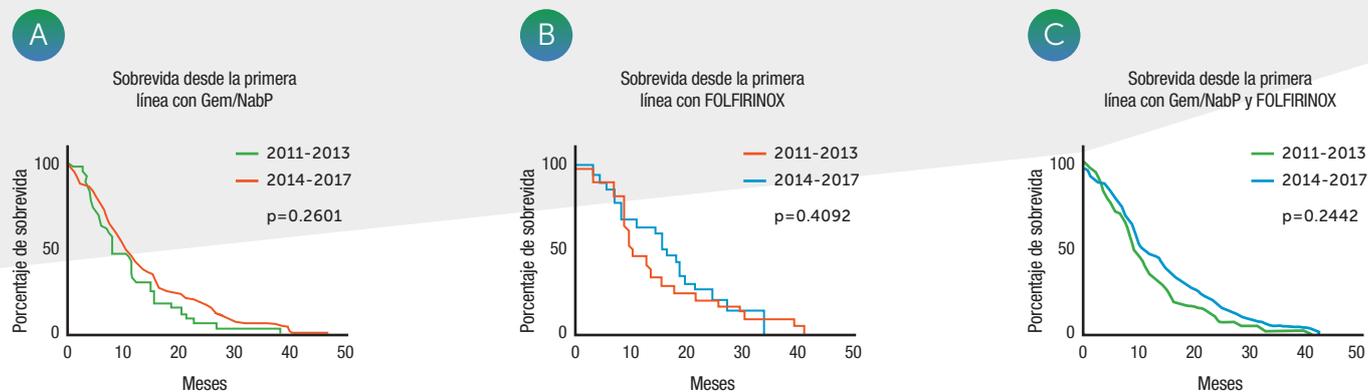


Figura 3

Sobrevida con los regímenes de primera línea más populares versus todas las demás terapias dentro de los dos períodos.

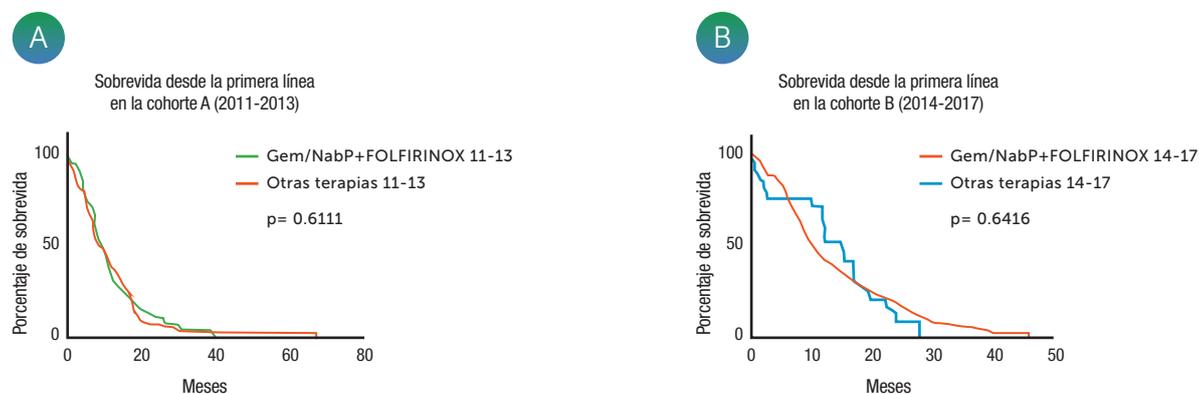
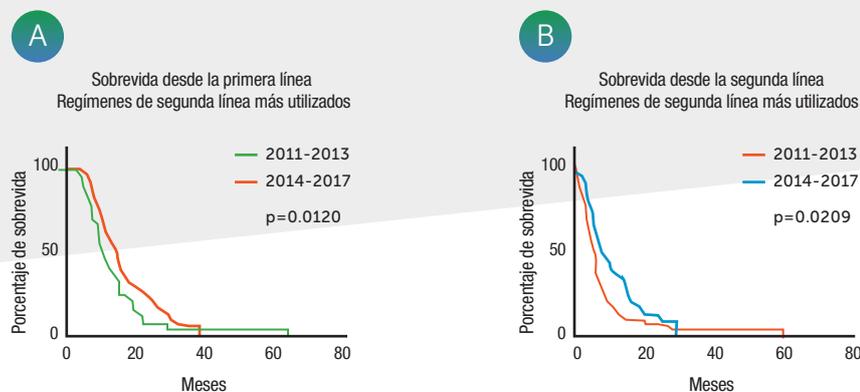


Figura 4

Sobrevida según tratamiento de primera y segunda línea para los regímenes más populares. Curvas de Kaplan-Meier de pacientes que fueron tratados con uno de los tratamientos de segunda línea más populares, calculados a partir del inicio de la primera (A) y segunda (B) línea de tratamiento según el año en que se administró el primer tratamiento sistémico.



La proporción de pacientes que iniciaron una terapia de segunda línea fue similar en ambas cohortes, sin embargo, la frecuencia de los regímenes utilizados fue diferente y la sobrevida también varió significativamente: mSG de primera línea 11,41 versus 15,21 meses ($p = 0,012$ (LRt), HR 0,64, IC 0,41 a 0,99); mSG de segunda línea 5,72 versus 7,47 meses ($p = 0,021$ (GBWt), HR 0,68, IC 0,44 a 1,05) (ver Figura 4).

Los nuevos agentes terapéuticos para el CaPa metastásico han ampliado recientemente las opciones de tratamiento para esta enfermedad. Observamos un aumento importante de Gem/NabP al comparar regímenes de primera línea en el período de 2011 a 2013 contra 2014 a 2017 del 26% al 69% ($p < 0,0001$).

En referencia a los resultados con respecto a la configuración de la segunda y tercera línea, Gem/NabP fue el régimen de uso común en el período de tiempo anterior (21% y 26%), mientras que, si se considera la alta tasa de este régimen en el entorno de primera línea del último período, posteriormente fue reemplazado por FP/Nal-IRI (30% y 22%).

Lo que es más importante, la mediana de sobrevida de los pacientes que comenzaron su tratamiento sistémico en el período de tiempo posterior [2014 a 2017] mejoró en comparación con el anterior [2011 a 2013] (mOS 11,9 versus 8,89, $p = 0,035$) con tasas de sobrevida a los 12, 18 y 24 meses después del inicio del tratamiento de primera línea del 37,1 % frente al 49,1 %, 16,7 % frente a 28,7% y 8,3% frente a 17,3%.

Analizamos si el aumento de la proporción de opciones de tratamiento de primera línea con mayor evidencia podría ser responsable de la mejora en la sobrevida, pero no se observó diferencia al comparar Gem/NabP o mFOLFIRINOX, así como ambos regímenes a todas las demás terapias entre las dos cohortes de tiempo y la cohorte

total (ver Figura 3). Sin embargo, al comparar puntos de tiempo posteriores de estas curvas de sobrevida, era evidente que las curvas de sobrevida se separaban al comenzar una quimioterapia de segunda línea.

Estos resultados sugieren que un cambio en patrones de tratamiento, en particular que Gem/NabP pasó de la segunda y tercera línea a la primera línea en la última cohorte y que FP/Nal-IRI se introdujo como un régimen eficaz de segunda línea, fue responsable del beneficio de sobrevida observado en nuestra institución.

Conclusiones

Este estudio describe los cambios en el panorama del tratamiento en el manejo clínico de pacientes con CaPa irreseccable y, además, subraya la eficacia de los nuevos regímenes de quimioterapia, que fortalece la discusión sobre la secuenciación de tratamiento óptima, así como la elección del régimen óptimo de primera línea. El aumento de la sobrevida probablemente se explica por la introducción de nuevas opciones de tratamiento. Además, la alta tasa de pacientes que iniciaron un tratamiento de tercera línea (37%) es estimulante.

ONIVYDE/ Irinotecán pegilado liposomal 4,3 mg/ml - Concentrado para Solución para Perfusión

COMPOSICION: Un vial de 10 ml de concentrado contiene 43 mg de irinotecán base anhidra libre (en forma de sal de sucrosfato de irinotecán en una formulación pegilado liposomal).

INDICACION: Tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico, en combinación con 5 fluorouracilo (5FU) y ácido folínico (AF), en pacientes adultos que han empeorado tras un tratamiento con gemcitabina. **POSOLOGIA Y ADMINISTRACION:** ONIVYDE pegilado liposomal (irinotecán) únicamente debe ser recetado y administrado a los pacientes por profesionales sanitarios con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos. La dosis y la pauta recomendadas de ONIVYDE pegilado liposomal es de 70mg/m² por vía intravenosa durante 90 minutos, seguidos de 400mg/m² de AF por vía intravenosa durante 30 minutos, seguidos de 2.400mg/m² de 5FU por vía intravenosa durante 46 horas, administrados cada 2 semanas. ONIVYDE pegilado liposomal no debe administrarse como medicamento único. En los pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1*28, se debe valorar la posibilidad de comenzar con una dosis de inicio de ONIVYDE pegilado liposomal (irinotecán) reducida de 50mg/m² (ver las secciones Reacciones Adversas y Propiedades Farmacodinámicas). Si se tolera en los ciclos siguientes, se debe considerar aumentar la dosis de ONIVYDE pegilado liposomal a 70mg/m². Ajustes de dosis son recomendados para manejar las toxicidades grado 3 y 4.

CONTRAINDICACIONES: Antecedentes de hipersensibilidad grave al irinotecán o a alguno de los excipientes. Lactancia. **PRECAUCIONES:** ONIVYDE pegilado liposomal no es equivalente a otras formulaciones de irinotecán no liposomales y no deben intercambiarse. Mielosupresión/neutropenia: Se recomienda un seguimiento mediante recuentos celulares sanguíneos completos durante el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal. Los pacientes deben conocer el riesgo de sufrir neutropenia y la relevancia de la fiebre. La neutropenia febril se debe tratar urgentemente administrando antibióticos intravenosos de amplio espectro en un hospital. Se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento en los pacientes que hayan sufrido acontecimientos hematológicos graves. Los pacientes con insuficiencia de médula ósea grave no deben recibir tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal. Los pacientes asiáticos tienen un mayor riesgo de sufrir neutropenia febril. Las personas homocigotas (7/7) para el alelo UGT1A1*28 presentan un mayor riesgo de sufrir neutropenia a causa del irinotecán no liposomal. **Vacunas y efectos inmunosupresores:** La administración de vacunas con microorganismos vivos o de vacunas atenuadas a pacientes inmunodeprimidos por medicamentos antineoplásicos, como ONIVYDE pegilado liposomal, puede provocar infecciones de carácter grave o mortal. **Interacciones con inductores potentes de la CYP3A4:** Onivyde no se debe administrar con inductores potentes de la enzima CYP3A4, tales como anticonvulsivos (fenitoína, fenobarbital o carbamazepina), rifampina, rifabutina y hierba de San Juan, a menos que no existan alternativas terapéuticas. **Interacciones con inhibidores potentes de la CYP3A4 o inhibidores potentes de la UGT1A1:** ONIVYDE no se debe administrar con inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 (por ejemplo, zumo de pomelo, claritromicina, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol). Se debe interrumpir la administración de inhibidores potentes de la CYP3A4 al menos 1 semana antes de comenzar el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal. ONIVYDE pegilado liposomal no se debe administrar con inhibidores potentes de la UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir, gemfibrozilo, indinavir) a menos que no existan alternativas terapéuticas. **Diarrea:** a menos que esté contraindicada, se debe considerar la administración de atropina terapéutica y profiláctica en los pacientes que sufran diarrea temprana. Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de sufrir diarrea retardada que puede ser debilitante y, en raras ocasiones, potencialmente mortal, ya que las deposiciones blandas o acuosas persistentes pueden provocar deshidratación, desequilibrio electrolítico, colitis, úlcera gastrointestinal (GI), infección o sepsis. Los pacientes deben tener loperamida (o un equivalente) disponible para iniciar un tratamiento para la diarrea de aparición tardía. El tratamiento con loperamida se debe iniciar tan pronto como aparezcan por primera vez deposiciones blandas o mal formadas o en cuanto se produzcan deposiciones más frecuentes de lo normal. Se debe administrar loperamida hasta que el paciente permanezca sin diarrea durante 12 horas como mínimo. Se debe aplazar el tratamiento con ONIVYDE hasta que la diarrea mejore a grado 1 (23 deposiciones/día más que las habituales antes del tratamiento). No se debe administrar ONIVYDE a los pacientes con obstrucción del intestino y enfermedad inflamatoria crónica hasta que estas se resuelvan. **Reacciones colinérgicas:** La diarrea de aparición temprana puede ir acompañada de síntomas colinérgicos, como rinitis, salivación aumentada, rubefacción, diaforesis, bradicardia, miosis e hiperperistaltismo. En caso de síntomas colinérgicos se debe administrar atropina. **Reacciones agudas relacionadas con la perfusión:** En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, se debe interrumpir la administración de ONIVYDE. **Procedimiento quirúrgico de Whipple previo:** riesgo mayor de sufrir infecciones graves tras la administración de ONIVYDE. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de infecciones. **Trastornos vasculares:** Onivyde se ha asociado con acontecimientos tromboembólicos tales como embolia pulmonar, trombosis venosa y tromboembolia arterial. Se debe obtener una historia médica detallada para identificar a los pacientes con múltiples factores de riesgo en adición a la neoplasia subyacente. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de tromboembolismo e indicarles que se pongan en contacto inmediatamente con su médico o enfermero si aparecen cualquiera de estos signos o síntomas. **Toxicidad pulmonar:** Se han producido acontecimientos tipo enfermedad pulmonar intersticial (EPI) de carácter mortal en pacientes que recibieron irinotecán no liposomal. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con factores de riesgo para detectar síntomas respiratorios antes y durante el tratamiento con ONIVYDE. En caso de aparición de disnea, tos y fiebre o empeoramiento de las mismas, se debe interrumpir el tratamiento con ONIVYDE hasta obtener una evaluación diagnóstica. **Insuficiencia hepática:** Los pacientes con hiperbilirrubinemia tuvieron concentraciones más elevadas de SN38 total, por lo que el riesgo de neutropenia es mayor. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos frecuentes en los pacientes con una bilirrubina total de 1,02, 0 mg/dl. Se debe tener precaución en los pacientes con trastorno hepático grave (bilirrubina > 2 veces el límite superior de la normalidad [LSN]; transaminasas > 5 veces el LSN). **Insuficiencia renal:** No se ha establecido. **Pacientes con peso más bajo del normal (índice de masa corporal < 18,5 kg/m²):** se debe actuar con precaución cuando se use ONIVYDE pegilado liposomal en pacientes con un índice de masa corporal < 18,5 kg/m². **Excipientes:** Cada ml de ONIVYDE pegilado liposomal contiene 0,144 mmol (3,31 mg) de sodio. **Interacciones:** **Precauciones:** Coadministración con Inductores potentes de la CYP3A4: puede reducir la exposición sistémica de ONIVYDE pegilado liposomal. Coadministración con Inhibidores potentes de la CYP3A4 y la UGT1A1 (ejemplo: atazanavir, gemfibrozilo, indinavir) también puede aumentar la exposición sistémica de ONIVYDE. Agentes antineoplásicos (incluyendo flucitosisina como profármaco de 5-fluorouracilo): Las reacciones adversas de irinotecán, tales como mielosupresión, pueden verse exacerbadas por otros agentes antineoplásicos con un perfil de reacciones adversas similar. **Fertilidad / Embarazo:** no se recomienda. Antes de empezar la administración de ONIVYDE pegilado liposomal se debe considerar aconsejar a los pacientes sobre la preservación de gametos. Lactancia: Contraindicado. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal y durante 7 meses después de concluir el mismo. Los hombres deben utilizar preservativos durante el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal y durante 4 meses después de concluir el mismo. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** precaución mientras conducen o utilizan máquinas. **Efectos adversos:** Muy frecuentes: neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, hipocalcemia, hipomagnesemia, deshidratación, apetito disminuido, mareos, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estomatitis, alopecia, pirexia, edema periférico, inflamación de mucosa, fatiga, astenia, pérdida de peso. Frecuentes: shock séptico, sepsis, neumonía, neutropenia febril, gastroenteritis, candidiasis oral, linfopenia, hipoglucemia, hiponatremia, hipofosfatemia, insomnio, síndrome colinérgico, disgeusia, hipotensión, disnea, disfonía, colitis, hemorroides, hipoalbuminemia, prurito, insuficiencia renal aguda, reacción asociada a perfusión, edema, bilirrubina elevada, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, razón normalizada internacional aumentada. Poco frecuentes: sepsis biliar, hipersensibilidad, trombosis, hipoxia, esofagitis, proctitis, urticaria, erupción, erupción maculopapular, cambio de color de las uñas. Frecuencia no conocida: reacción anafiláctica/anafilactoide, angioedema, eritema. **PRESENTACIONES: Un vial de 10 ml de concentrado. SERVIER ARGENTINA S.A.,** Av. Castañares 3222 - CABA. Tel: 0800-777-SERVIER (7378437). Directora técnica: Nayla Sabbatella. Farmacéutica. www.servier.com.ar. Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°59.256 Última revisión: Marzo/2023

REFERENCIAS

- Rahib, L.; Smith, B.D.; Aizenberg, R.; Rosenzweig, A.B.; Fleshman, J.M.; Matrisian, L. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: The unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014, 74, 2913–2921.
- Malvezzi, M.; Bertuccio, P.; Rosso, T.; Rota, M.; Levi, F.; La Vecchia, C.; Negri, E. European cancer mortality predictions for. *Lancet Oncol.* 2016, 17, 2125–2136.
- Singhi, A.D.; Koay, E.J.; Chari, S.T.; Maitra, A. Early Detection of Pancreatic Cancer: Opportunities and Challenges. *Gastroenterology* 2019, 156, 2024–2040.
- Balachandran, V.P.; Beatty, G.L.; Dougan, S.K. Broadening the Impact of Immunotherapy to Pancreatic Cancer: Challenges and Opportunities. *Gastroenterology* 2019, 156, 2056–2072.
- Neesse, A.; Bauer, C.A.; Öhlund, D.; Lauth, M.; Buchholz, M.; Michl, P.; Tuveson, D.A.; Gress, T. Stromal biology and therapy in pancreatic cancer: Ready for clinical translation? *Gut* 2019, 68, 159–171.
- Conroy, T.; Desseigne, F.; Ychou, M.; Bouche, O.; Guimbaud, R.; Bécouarn, Y.; Adenis, A.; Raoul, J.-L.; Gourgou-Bourgade, S.; De La Fouchardiere, C.; et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *New Engl. J. Med.* 2011, 364, 1817–1825.
- Von Hoff, D.D.; Ervin, T.; Arena, F.P.; Chiorean, E.G.; Infante, J.; Moore, M.; Seay, T.; Tjulandini, S.A.; Ma, W.W.; Saleh, M.N.; et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *New Engl. J. Med.* 2013, 369, 1691–1703.
- Wang-Gillam, A.; Li, C.-P.; Bodoky, G.; Dean, A.; Shan, Y.-S.; Jameson, G.; Macarulla, T.; Lee, K.-H.; Cunningham, D.; Blanc, J.F.; A. Hubner, R.; et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): A global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016, 387, 545–557.
- Oettle, H.; Riess, H.; Stieler, J.M.; Heil, G.; Schwane, I.; Seraphin, J.; Görner, M.; Mölle, M.; Gretten, T.F.; Lakner, V.; et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: Outcomes from the CONKO-003 trial. *J. Clin. Oncol.* 2014, 32, 2423–2429.
- Gill, S.; Ko, Y.-J.; Cripps, C.; Beaudoin, A.; Dhesy-Thind, S.; Zulfiqar, M.; Zalewski, P.; Do, T.; Cano, P.; Lam, W.Y.H.; et al. PANCREOX: A Randomized Phase III Study of Fluorouracil/Leucovorin With or Without Oxaliplatin for Second-Line Advanced Pancreatic Cancer in Patients Who Have Received Gemcitabine-Based Chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2016, 34, 3914–3920.

ESPECIALMENTE DISEÑADO PARA COMBATIR EL CÁNCER DE PÁNCREAS

ONIVYDE® irinotecán liposomal pegilado está aprobado para el tratamiento de adenocarcinoma de páncreas metastásico con 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina (LV), en pacientes adultos que han progresado luego de la terapia a base de gemcitabina¹.



636104.HLZ12ZARTKELERONIVYDE

Conozca más sobre nosotros:

 @ServierOncologiaArg  @ServierOncoArg  @Servier Oncología Argentina  @Servier.Oncologia.Argentina

1. ONIVYDE EU Summary of Product Characteristics. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/9200/smpc>. Last accessed July 2020.

SERVIER 