

# Gemcitabin/nab-paklitaxel v 1. linii léčby pokročilého karcinomu pankreatu – přímé porovnání s režimem mFOLFIRINOX

## Gemcitabine/nab-paclitaxel in first line treatment of advanced pancreatic cancer – head-to-head comparison with the mFOLFIRINOX regimen

Tomášek J.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

### Souhrn

Metastatický duktální karcinom pankreatu (metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma – mPDAC) patří mezi maligní onemocnění s nejvyšší letalitou. Dnešní terapeutické možnosti zahrnují podle doporučení Evropské společnosti pro klinickou onkologii (ESMO) v 1. linii dublet chemoterapii gemcitabin + nab-paklitaxel (Gem/Nab-P) nebo modifikovaný režim FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) a u pacientů v horším celkovém stavu monoterapii gemcitabinem. Nepřímé srovnání základních studií s Gem/Nab-P a mFOLFIRINOX v porovnání s gemcitabinem v monoterapii (PRODIGE-4 a MPACT) naznačilo delší celkové přežití (overall survival – OS) u pacientů s mFOLFIRINOX. Je ale třeba vzít v úvahu, že do studie MPACT s Gem/Nab-P byli zařazováni pacienti s celkově horším výkonnostním stavem. Přímé porovnání těchto režimů chemoterapie chybělo. Nepřímá porovnání z reálné praxe ukazují jejich srovnatelnou účinnost z hlediska OS, přežití bez progresu i podílu léčebných odpovědí, konzistentně odlišný je profil bezpečnosti. Nedávno publikovaná studie fáze II/III GENERATE, která přímo porovnávala Gem/Nab-P a mFOLFIRINOX u nepředlčených pacientů s mPDAC, prokázala významně delší OS u pacientů léčených Gem/Nab-P přesahující 17 měsíců při nižší incidenci nehematologické toxicity. Výsledky vyvolaly na kongresu ESMO 2023 živou diskusi. Porovnání Gem/Nab-P a mFOLFIRINOX se ve své prezentaci na konferenci PragueONCO 2024 věnoval i prof. Prager, který vyzdvihl minimálně srovnatelnou účinnost obou režimů a lepší bezpečnost Gem/Nab-P a doložil přínos Gem/Nab-P také u pacientů starších 70 let a pacientů s výkonnostním stavem (performance status – PS) podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS 2. Je třeba také vzít v úvahu, že volba 1. linie léčby určuje terapeutické možnosti ve 2. linii. Při aplikaci Gem/Nab-P lze dnes ve 2. linii využít pegylovaný lipozomální irinotekan (nal-IRI) v kombinaci s 5-fluorouracilem a leukovorinem (5-FU/LV), který prokázal prodloužení OS v porovnání s 5-FU/LV ve studii III. fáze NAPOLI-1. U pacientů předlčených režimem mFOLFIRINOX lze ve 2. linii využít gemcitabin nebo Gem/Nab-P. Včasné vyšetření molekulárních prediktivních parametrů umožní identifikovat případy, pro které je k dispozici vhodná cílená léčba nebo imunoterapie.

### Klíčová slova

karcinom pankreatu – gemcitabin/nab-paklitaxel – FOLFIRINOX – studie GENERATE – nanolipozomální irinotekan

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno

Obdrženo/Submitted: 14. 5. 2024

Přijato/Accepted: 12. 6. 2024

doi: 10.48095/ccko2024331

## Summary

**Background:** Metastatic pancreatic ductal carcinoma (mPDAC) is one of the most lethal malignancies. The European Society for Medical Oncology (ESMO) guidelines recommend a gemcitabine doublet + nab-paclitaxel (Gem/Nab-P) or a modified FOLFIRINOX regimen (mFOLFIRINOX) as options for systemic chemotherapy. Gemcitabine monotherapy is an option for patients in a worse performance status (PS). Indirect comparisons of pivotal trials with Gem/Nab-P and mFOLFIRINOX vs. gemcitabine monotherapy (PRODIGE-4 and MPACT) indicated longer overall survival (OS) in patients treated with mFOLFIRINOX. However, it should be taken into account that the MPACT study with Gem/Nab-P included patients with an overall worse performance status. A direct comparison of these chemotherapy regimens was lacking. Indirect comparisons from real practice show their comparable effectiveness in terms of OS, progression-free survival and overall response rate. The safety profile is consistently different. The recently published phase II/III GENERATE trial, which directly compared Gem/Nab-P and mFOLFIRINOX in treatment-naïve mPDAC patients, demonstrated significantly longer OS in Gem/Nab-P-treated patients exceeding 17 months with a lower incidence of non-hematologic toxicity. The results sparked a lively discussion at the ESMO 2023 Congress. The comparison of Gem/Nab-P and mFOLFIRINOX was also addressed by prof. Prager in his presentation at the PragueONCO 2024 conference. Prager, who highlighted comparable efficacy of both regimens and better safety of Gem/Nab-P and demonstrated the benefit of Gem/Nab-P also in patients older than 70 years and those with Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) 2. It should also be taken into account that the choice of first line treatment determines the therapeutic options in the 2nd line. If the Gem/Nab-P regimen is used in the first line, pegylated liposomal irinotecan (nal-IRI) in combination with 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV) can be used in the second line. This regimen demonstrated prolongation of OS compared to 5-FU/LV in phase III study NAPOLI-1. In patients pretreated with the mFOLFIRINOX regimen, gemcitabine monotherapy or Gem/Nab-P can be used in the second line. Early examination of molecular predictive parameters will enable the identification of cases for which appropriate targeted therapy or immunotherapy is available.

## Key words

pancreatic cancer – gemcitabine/nab-paclitaxel – FOLFIRINOX – GENERATE study – nanoliposomal irinotecan

## Úvod

Základem léčby pokročilého/metastatického adenokarcinomu pankreatu (pancreatic ductal carcinoma – PDAC) je chemoterapie. Již řadu let jsou za srovnatelné režimy pro 1. linii léčby považovány dublet gemcitabin + nab-paclitaxel (Gem/Nab-P) a triplet FOLFIRINOX (irinotekan, oxaliplatina a 5-fluorouracil). Tato praxe vychází ze dvou samostatných randomizovaných klinických studií – PRODIGE-4 [1] a MPACT [2], které prokázaly superioritu Gem/Nab-P obou režimů v porovnání se samotným gemcitabinem. Přímé porovnání režimu FOLFIRINOX a Gem/Nab-P ale dříve chybělo. Uvedené studie naznačovaly možné delší celkové přežití (overall survival – OS) při podávání režimu FOLFIRINOX (medián OS 11,1 měsíce ve studii PRODIGE-4 [1]) než při léčbě Gem/Nab-P (medián OS 8,5 měsíce ve studii MPACT [2]). Výkonnostní stav u pacientů s pokročilým PDAC je významný prognostický faktor. Při interpretaci dat je proto třeba brát v úvahu, že do studie MPACT s Gem/Nab-P byli zařazeni také pacienti s horším výkonnostním stavem (performance status – PS) podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (PS 0–2) v porovnání se studii PRODIGE-4 (ECOG PS 0–1) [1,2]. Současná doporučení ESMO [3] uvádějí

oba režimy chemoterapie jako vhodné možnosti 1. linie léčby lokálně pokročilého/metastatického PDAC u nemocných s ECOG PS 0/1 a hladinou bilirubinu  $\leq 1,5$  horní hranice normálu (upper limit of normal – ULN), přičemž v případě ECOG PS 2 (Karnofského index (Karnofsky performance status – KPS))  $\geq 70$ ) a hladině bilirubinu  $\leq 1,5$  ULN je doporučen Gem/Nab-P, při vyšší hladině bilirubinu gemcitabin v monoterapii [3]. Důležité je včasné vyšetření molekulárních prediktivních parametrů, což umožní identifikovat nemocné, pro které je vhodná cílená léčba nebo imunoterapie. V případě prokázané germinální mutace *BRCA1/2* je po úvodní nejméně 16týdenní léčbě chemoterapie režimem na bázi platiny vhodná udržovací léčba olaparibem. U nádorů dMMR/MSI-high je nutno uvažovat v 2. linii podání imunoterapie, a pokud je zachycena fúze *NTRK*, tak je také v 2. linii nutné zvážit podání enterktinibu nebo larotrektnibu.

### Delší celkové přežití s Gem/Nab-P v porovnání s mFOLFIRINOX v 1. linii léčby mPDAC ve studii GENERATE

Na kongresu ESMO byly v roce 2023 prezentovány výsledky klinické studie GENERATE [4], která porovnávala dublet Gem/Nab-P s režimem mFOLFIRINOX

a S-IROX (S-1, irinotekan, oxaliplatina) v 1. linii paliativní léčby mPDAC. Výsledky překvapivě ukázaly delší OS u pacientů s dubletem v porovnání s tripletu chemoterapie při nižší incidenci nehematologické toxicity. Tyto výsledky vyvolaly na kongresu živou debatu, především z důvodu výjimečně dlouhého mediánu OS dosaženého s dubletem chemoterapie Gem/Nab-P 17,1 měsíce. Hypotetickým vysvětlením by mohla být nižší toxicita tohoto režimu [5].

Multicentrická otevřená studie fáze II/III GENERATE [4] proběhla v 45 centrech v Japonsku. Zařadila 426 pacientů ve věku 20–75 let s metastatickým/recidivujícím PDAC s ECOG PS 0/1. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k podávání nab-paclitaxelu (125 mg/m<sup>2</sup>) plus gemcitabinu (1 000 mg/m<sup>2</sup>) 1., 8. a 15. den každého 28denního cyklu nebo k modifikovanému režimu FOLFIRINOX (oxaliplatina 85 mg/m<sup>2</sup>, irinotekan 150 mg/m<sup>2</sup>, l-leukovorin 200 mg/m<sup>2</sup> a fluorouracil 2 400 mg/m<sup>2</sup>) 1.–3. den každého 14denního cyklu nebo režimu S-IROX (oxaliplatina 85 mg/m<sup>2</sup>, irinotekan 150 mg/m<sup>2</sup> a S-1 80 mg/m<sup>2</sup>/den) 1.–7. den každého 14denního cyklu. Primárním sledovaným parametrem části fáze III bylo OS.

Plánovaná předběžná analýza proběhla v březnu 2023. Medián OS dosáhl, jak již bylo uvedeno, 17,1 měsíce

ve skupině s Gem/Nab-P v porovnání s 14,0 měsíce ve skupině s mFOLFIRINOX (HR = 1,31; 95% CI 0,97–1,77) a 13,6 měsíce ve skupině s S-IROX (HR = 1,35; 95% CI 1,00–1,82). Pravděpodobnost dosažení superiority při finální analýze byla predikována na 0,73 % s režimem mFOLFIRINOX a na 0,48 % s režimem S-IROX. Studie byla proto ukončena pro marňnost. Nejčastější nehematologickou nežádoucí příhodou stupně 3–4 byla anorexie, která byla významně častější ve skupině s režimem mFOLFIRINOX (23,3 %) a S-IROX (27,5 %) než ve skupině s Gem/Nab-P (5,0 %) [4].

Vyšší podíl léčebných odpovědí s Gem/Nab-P než s mFOLFIRINOX v 1. linii léčby lokálně pokročilého PDAC

V loňském roce byla také publikována studie, která porovnávala režim mFOLFIRINOX s Gem/Nab-P v 1. linii léčby lokálně pokročilého PDAC. Jednalo se o multicentrickou randomizovanou studii fáze II (JCOG1407) [6], která rovněž proběhla v Japonsku. Jejím primárním sledovaným parametrem bylo 12měsíční OS. Hlavní sekundární sledované parametry zahrnovaly přežití bez progresu (progression free survival – PFS), celkovou míru odpovědi (overall response rate – ORR), odpověď na léčbu dle hladiny nádorového markeru CA19-9 (hodnocená u pacientů s hladinou CA19-9 před zahájením léčby > 100 U/ml a definovaná jako nejméně 50% pokles) a výskyt nežádoucích příhod.

Zařazeno bylo 125 pacientů. Roční OS činilo 77,4 % ve skupině s mFOLFIRINOX a 82,5 % ve skupině s Gem/Nab-P (HR = 1,096; 95% CI 0,726–1,654), což je statisticky nevýznamný rozdíl. Medián PFS byl v obou terapeutických skupinách také srovnatelný, dosáhl 9,4 měsíce s Gem/Nab-P a 11,2 měsíce s mFOLFIRINOX (HR 1,359; 95% CI 0,939–1,968). ORR (kompletní remise (complete response – CR) + parciální remise (partial response – PR)) činil 42,1 % s Gem/Nab-P a 30,9 % s mFOLFIRINOX, podíl pacientů s kontrolou onemocnění (CR + PR + stabilizace onemocnění stable disease – SD)) pak 96,5 % s Gem/Nab-P a 87,3 % s mFOLFIRINOX a také odpovědi dle hladiny CA 19-9 bylo dosaženo častěji s Gem/Nab-P, a to u 85,0 % pacientů v porovnání s 57,1 % pacientů léčených mFOLFIRINOX. Nehematologické nežá-

doucí příhody stupně 3/4 se vyskytovaly častěji ve skupině s mFOLFIRINOX.

### **Srovnatelné přežití i přes méně příznivé vstupní charakteristiky pacientů léčených Gem/Nab-P v porovnání s FOLFIRINOX v 1. linii léčby mPDAC v reálné praxi**

#### **Registru PURPLE**

Další data z reálné praxe z přímého porovnání Gem/Nab-P a mFOLFIRINOX v léčbě pokročilého PDAC přináší registr PURPLE (Pancreatic cancer: Understanding Routine Practice & Lifting End results), který funguje v Austrálii a na Novém Zélandu [7]. Analýza výsledků léčby těmito režimy u pacientů s nepředléčeným lokálně pokročilým/metastatickým PDAC ukázala srovnatelné OS a PFS, přestože skupina pacientů s Gem/Nab-P byla v průměru starší (medián věku 67 vs. 59 let,  $p < 0,001$ ), měla celkově vyšší Charlsonův index komorbidit ( $p = 0,002$ ) a horší průměrný výkonnostní stav (ECOG PS 1 vs. 2). Cílem této observační kohortové analýzy registru PURPLE [8] bylo porovnat přežití pacientů s pokročilým/metastatickým PDAC mezi terapeutickými režimy v 1. linii léčby a následnou terapií v reálné praxi a určit, zda je optimální sekvence léčby spojena s delším přežitím. Léčbu volil ošetřující lékař podle obvyklých standardů. Z 1 551 pacientů ze 14 center mělo 615 lokálně pokročilým/metastatickým PDAC léčeným v 1. linii kombinovaným režimem chemoterapie.

Analýzováno bylo 376 pacientů s režimem Gem/Nab-P a 73 s FOLFIRINOX. Kromě již uvedených rozdílů (vyšší věk, horší výkonnostní stav a vyšší počet komorbidit u pacientů léčených Gem/Nab-P) byly vstupní charakteristiky pacientů v obou skupinách srovnatelné. Primárním sledovaným parametrem bylo OS. Výsledky ukázaly medián OS 11,3 měsíce ve skupině s Gem/Nab-P a 12,3 měsíce ve skupině s režimem mFOLFIRINOX (HR 1,15; 95% CI 0,85–1,57;  $p = 0,37$ ), medián PFS 5,7 měsíce s Gem/Nab-P a 5,1 měsíce s mFOLFIRINOX (HR 0,92; 95% CI 0,69–1,22;  $p = 0,54$ ) a žádný rozdíl mezi režimy nebyl pozorován ani z hlediska ORR (21,8 % s Gem/Nab-P a 20,5 % s mFOLFIRINOX;  $p = 0,81$ ). Druhou linií léčby dostávalo 37 % vs. 44 % pacientů, což je také srovnatelný výsledek ( $p = 0,29$ ) [7].

### **Německý registr AMETHYST**

Analýza dat z německého registru karcinomu pankreatu také ukázala, že v reálné praxi je v 1. linii léčby pokročilého PDAC Gem/Nab-P podáván častěji u nemocných s méně příznivými vstupními charakteristikami. Pacienti léčení Gem/Nab-P byli v průměru starší, měli častěji horší ECOG PS a více komorbidit. V této prospektivní kohortové studii TPK, AMETHYST [8] bylo analyzováno 1 540 pacientů. Autoři nejprve vytvořili a validovali nové prognostické skóre u pacientů s lokálně pokročilým/metastatickým PDAC, které zahrnuje devět nezávislých rizikových prognostických faktorů: ženské pohlaví, BMI  $\geq 24$ , ECOG PS  $\geq 1$ , Charlsonův index komorbidit  $\geq 1$ , stadium IV při primární diagnóze, přítomnost jaterních metastáz, hladinu bilirubinu  $> 1,5 \times$  ULN, počet leukocytů  $> ULN$  a poměr neutrofilů/leukocyty  $\geq 4$ . Poté porovnali OS a dobu do zhoršení kvality života u kohort s odpovídajícím propensity skóre při léčbě Gem/Nab-P a FOLFIRINOX ( $n = 1 062$ ) v závislosti na hodnotě prognostického skóre: příznivá (0–3 rizikové faktory), střední (4–5 rizikových faktorů) a nepříznivá prognóza (6–9 rizikových faktorů). Výsledky ukázaly, že režim FOLFIRINOX má větší přínos pouze u pacientů s nepříznivým prognostickým skóre. U pacientů s příznivým a středním prognostickým skóre, stejně jako u celkové populace, byly OS i doba do zhoršení kvality života při léčbě FOLFIRINOX i Gem/Nab-P srovnatelné [8].

### **Metaanalýzy předchozích porovnaní z reálné praxe**

Porovnání účinnosti Gem/Nab-P a režimu FOLFIRINOX v 1. linii léčby mPDAC v dřívějších studiích z reálné praxe přináší dvě metaanalýzy.

V roce 2019 byly publikovány výsledky systematického průzkumu literatury a metaanalýzy 16 retrospektivních studií zahrnujících 3 813 pacientů (2 123 léčených Gem/Nab-P a 1 690 režimem FOLFIRINOX) [10]. U celkové populace byl zjištěn srovnatelný medián OS (HR 0,99; 95% CI 0,84–1,16;  $p = 0,9$ ) i PFS (HR 0,88; 95% CI 0,71–1,1;  $p = 0,26$ ). Podobný byl i ORR 25 % s Gem/Nab-P a 24 % s FOLFIRINOX. Z nežádoucích příhod stupně 3/4 byl u pacientů s režimem FOLFIRINOX

NOX častěji pozorován výskyt neutropenie, febrilní neutropenie a nauzey, zatímco u pacientů s Gem/Nab-P byly častější neurotoxicita a anemie [9].

Analýza retrospektivních studií z roku 2023 zahrnuje 21 prací čítajících celkem 7 030 pacientů. Sdružená data ukazují srovnatelné OS (HR 0,93, 95% CI 0,83–1,04;  $p = 0,0001$ ), delší PFS při podávání FOLFIRINOX (HR 0,88; 95% CI 0,81–0,97;  $p < 0,0001$ ) a srovnatelný ORR (OR 0,90; 95% CI 0,64–1,27;  $p = 0,15$ ). Z hlediska bezpečnosti byl zjištěn častější výskyt průjmu u Gem/Nab-P a anemie u FOLFIRINOX. Výskyt neutropenie a trombocytopenie byl srovnatelný [10].

### Přínos gemcitabinu + nab-paclitaxelu také u starších nemocných a pacientů s ECOG PS 2

Na srovnatelnou účinnost Gem/Nab-P a režimu FOLFIRINOX upozornil ve své přednášce na kolokviu PragueONCO 2024 také prof. Prager. Poukázal na nižší toxicitu dubletu Gem/Nab-P. Představil výsledky hodnocení klinické účinnosti Gem/Nab-P u pacientů starších 70 let, kteří tvoří většinu populace nemocných s mPDAC [11]. Tato prospektivní neintervenciální studie proběhla v několika centrech v Rakousku a jako první porovnávala účinnost a bezpečnost Gem/Nab-P u pacientů ve věku  $\leq 70$  let a  $> 70$  let s mPDAC v klinické praxi. Analyzováno bylo 299 nemocných (162 ve věku  $\leq 70$  let a 137 ve věku  $> 70$  let). Kromě častější únavy a snížení chuti k jídlu u starších nemocných byly vstupní charakteristiky obou skupin vyrovnané. Výsledky ukázaly ORR 36 % u mladší, resp. 48 % u starší věkové skupiny, což je statisticky srovnatelný výsledek, stejně jako dosažený medián PFS 5,6, resp. 5,5 měsíce (HR 1,03;  $p = 0,81$ ) a OS 10,6, resp. 10,2 měsíce (HR 0,89;  $p = 0,4$ ). Srovnatelný byl i medián délky léčby (pět cyklů u mladší skupiny a čtyři cykly u starší skupiny), relativní intenzita dávky (70, resp. 74 %) i důvody vysazení léčby. Druhá linie léčby byla nasazena u 56,2 % mladších a 47,4 % starších zařazených pacientů. Tato studie potvrzuje snášenlivost a přínos Gem/Nab-P u pacientů s mPDAC mladších i starších 70 let [11].

Studie FRAGANCE [12] dokonce samostatně hodnotila účinnost Gem/Nab-P

s různými schématy dávkování nab-paclitaxelu u pacientů s ECOG PS 2 v 1. linii léčby mPDAC. Potvrdila účinnost a bezpečnost nab-paclitaxelu v dávkách 100 a 125 mg/m<sup>2</sup> + gemcitabinu 1 000 mg/m<sup>2</sup> 1., 8. a 15. den každého 28denného cyklu i u této podskupiny nemocných v horším výkonnostním stavu [12].

### Vliv volby 1. linie léčby mPDAC na terapeutické možnosti ve 2. linii

Rozhodnutí o 1. linii léčby mPDAC ovlivňuje také následující terapeutické možnosti. Ve 2. linii paliativní léčby je při progresi po terapii založené na gemcitabinu jako preferovaný režim doporučen pegylovaný lipozomální irinotekan (nal-IRI) v kombinaci s 5-fluorouracilem a leukovorinem (5-FU/LV), který prokázal statisticky významné a klinicky relevantní prodloužení OS v porovnání s 5-FU/LV ve studii NAPOLI-1 [3,13]. U těchto nemocných lze ve 2. linii léčby také použít režim s kontinuálním 5-FU (příp. v kombinaci s oxaliplatinou). U nemocných léčených v 1. linii režimem s 5-FU je ve 2. linii doporučen gemcitabin v monoterapii či v kombinaci s nab-paclitaxelem [3].

### Závěr

U pokročilého/metastatického karcinomu pankreatu jsou v 1. linii léčby doporučeny režimy mFOLFIRINOX a Gem/Nab-P u nemocných s ECOG PS 0/1. U pacientů s ECOG PS 2 a KPS  $\geq 70$  je doporučen Gem/Nab-P, v případě KPS  $< 70$  pak monoterapie gemcitabinem. Zatímco nepřímé porovnání režimů kombinované chemoterapie naznačovalo delší OS dosahované s mFOLFIRINOX, data z reálné praxe dokládala jejich srovnatelnou účinnost s odlišným profilem bezpečnosti. Nová studie GENERATE prezentovaná na kongresu ESMO 2023 ale překvapivě ukázala významně delší OS s Gem/Nab-P. Tato volba v 1. linii léčby také umožňuje použít ve 2. linii kombinaci nal-IRI +5-FU/LV, která prokázala prodloužení OS v porovnání se samotným 5-FU/LV. Důležité je, že všichni pacienti by měli mít vyšetření mutace *BRCA1* a 2. Pokud je tato mutace prokázána, je preferován režim s platinovým derivátem.

### Literatura

1. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011; 364(19): 1817–1825. doi: 10.1056/NEJMoa1011923.
2. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369(18): 1691–1703. doi: 10.1056/NEJMoa1304369.
3. Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(11): 987–1002.
4. Ohba A, Ozaka M, Ogawa G et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus modified FOLFIRINOX or S-IROX in metastatic or recurrent pancreatic cancer (JCOG1611, GENERATE): a multicenter, randomized, open-label, three-arm, phase 2/3 trial. *ESMO Congress* 2023, Abstract 16160. [online]. Available from: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/nab-paclitaxel-plus-gemcitabine-versus-modified-folfirinor-or-s-irox-in-metastatic-or-recurrent-pancreatic-cancer-jcog1611-generate-a-multicent>.
5. ESMO daily reporter. Triplet therapy does not outperform doublet treatment first line in metastatic pancreatic cancer. [online]. Available from: <https://dailyreporter.esmo.org/esmo-congress-2023/gastrointestinal-cancers/triplet-therapy-does-not-outperform-doublet-treatment-first-line-in-metastatic-pancreatic-cancer>.
6. Ozaka M, Nakachi K, Kobayashi S et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRINOX versus gemcitabine plus nab-paclitaxel for locally advanced pancreatic cancer (JCOG1407). *Eur J Cancer* 2023; 181: 135–144. doi: 10.1016/j.ejca.2022.12.014.
7. Santucci J, Tacey M, Thomson B et al. Impact of first-line FOLFIRINOX versus gemcitabine/nab-paclitaxel chemotherapy on survival in advanced pancreatic cancer: Evidence from the prospective international multicentre PURPLE pancreatic cancer registry. *Eur J Cancer* 2022; 174: 102–112. doi: 10.1016/j.ejca.2022.06.042.
8. Marschner N, Hegewisch-Becker S, Reiser M et al. FOLFIRINOX or gemcitabine/nab-paclitaxel in advanced pancreatic adenocarcinoma: a novel validated prognostic score to facilitate treatment decision-making in real-world. *Int J Cancer* 2023; 152(3): 458–469. doi: 10.1002/ijc.34271.
9. Pusccheddu S, Ghidini M, Torchio M et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus nab-paclitaxel and FOLFIRINOX in the first-line setting of metastatic pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2019; 11(4): 484. doi: 10.3390/cancers11040484.
10. Merza N, Farooqui SK, Dar SH et al. FOLFIRINOX vs. gemcitabine + nab-paclitaxel as the first-line treatment for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Oncol* 2023; 14(5): 325–339. doi: 10.14740/wjon1604.
11. Prager GW, Oehler L, Gerger A et al. Comparison of nab-paclitaxel plus gemcitabine in elderly versus younger patients with metastatic pancreatic cancer: analysis of a multicentre, prospective, non-interventional study. *Eur J Cancer* 2021; 143: 101–112. doi: 10.1016/j.ejca.2020.11.003.
12. Macarulla T, Pazo-Cid R, Guillén-Ponce C et al. Phase I/II trial to evaluate the efficacy and safety of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in combination with gemcitabine in patients with pancreatic cancer and an ECOG performance status of 2. *J Clin Oncol* 2019; 37(3): 230–238. doi: 10.1200/JCO.18.00089.
13. Wang-Gillam A, Hubner RA, Siveke JT et al. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *Eur J Cancer* 2019; 108: 78–87. doi: 10.1016/j.ejca.2018.12.007.