

CHEMOTHERAPIE BIJ ALVLEESKLIERKANKER

Hieronder wordt de waarde van chemotherapie bij alveesklierkanker weergegeven voor drie verschillende situaties (zie onder). Het is belangrijk dit onderscheid te maken, omdat voor elk van de drie situaties andere behandelopties mogelijk zijn.

1. Patiënten na een operatie waarbij alveesklierkanker is verwijderd (zie bladzijde 2)
2. Patiënten waarbij alveesklierkanker niet verwijderd kan worden met een operatie, zonder dat er uitzaaiingen zijn (zie bladzijde 4)
3. Patiënten met uitgezaaide alveesklierkanker (zie bladzijde 6)

Waar mogelijk zijn hier Nederlandse studies bij gebruikt maar ook de meest belangrijke (en grootste) internationale studies. Deze tekst is tot stand gekomen als een samenwerking van de internist-oncologen en chirurg-oncologen van de Dutch Pancreatic Cancer Group.

Voor algemene vragen zie bladzijde 8.

Voor de referentielijst zie bladzijde 9.

Contact: pacap-1@dpcg.nl



1. PATIENTEN NA EEN OPERATIE WAARBIJ ALVLEESKLIERKANKER IS VERWIJDERD

1a. NA ALVLEESKLIEROPERATIE: WEL OF GEEN CHEMOTHERAPIE?

Alvleesklierkanker komt vaak weer terug in de eerste jaren na een alvleesklieroperatie ondanks dat de tumor volledig is verwijderd. De kanker kan dan niet opnieuw met een operatie verwijderd worden. De kans om 5 jaar na een operatie voor alvleesklierkanker nog in leven te zijn is 8% zonder chemotherapie (*ESPAC-1 studie NEJM 2004¹*), 16% met gemcitabine alleen, 29% met de combinatie chemotherapie gemcitabine-capecitabine (*ESPAC-4 Lancet 2017²*) en is nog niet bekend voor de combinatie chemotherapie mFOLFIRINOX* (*Conroy et al. NEJM 2018³*).

* FOLFIRINOX is een combinatietherapie van leucovorine, fluorouracil, oxaliplatin en irinotecan

ESPAC-1 STUDIE¹: www.pubmed.com/15028824

ESPAC-4 STUDIE²: www.pubmed.com/28129987

Conroy et al.³: www.pubmed.com/30575490

1b. NA ALVLEESKLIEROPERATIE: WELKE SOORT CHEMOTHERAPIE?

De beste chemotherapie na een operatie voor alvleesklierkanker is de combinatietherapie mFOLFIRINOX. Met deze combinatie leven patiënten langer dan patiënten die de alleen gemcitabine ontvangen (mediane overall survival: 54 vs. 35 maanden, *Conroy et al. NEJM 2018³*).

In een studie die de combinatietherapie gemcitabine-capecitabine vergeleek met alleen gemcitabine, bleken de patiënten met de combinatietherapie langer te leven (mediane overall survival: 28 vs. 25,5 maanden, *ESPAC-4 Lancet 2017²*). Indien u in een goede conditie bent, is mFOLFIRINOX de eerste keuze voor behandeling met chemotherapie na een alvleesklieroperatie.

Conroy et al.³: www.pubmed.com/30575490

ESPAC-4 STUDIE²: www.pubmed.com/28129987

1c. NA ALVLEESKLIEROPERATIE: BIJWERKINGEN?

De combinatie chemotherapie van FOLFIRINOX en gemcitabine en capecitabine is intensiever dan gemcitabine alleen. Het chemotherapie schema van FOLFIRINOX bestaat in principe uit 12 kuren in totaal en van gemcitabine-capecitabine uit 8 kuren.

Ernstige bijwerkingen ("Graad 3-4") komen vaker voor bij de combinatietherapieën: in totaal bij 76% van de patiënten met mFOLFIRINOX en bij 63% met gemcitabine-capecitabine, tegenover 54% bij gemcitabine alleen. De patiënt zal echter niet van al deze bijwerkingen klachten ervaren. Bij de combinatietherapie mFOLFIRINOX rapporteert 19% van de patiënten diarree, 13% een andere gevoelsensatie (zoals prikkelend, tintelend, brandend gevoel in de huid), 11% vermoeidheid, 5% overgeven en <1% koorts (geen hand-voet syndroom). Bij combinatietherapie gemcitabine-capecitabine was dit 7% hand-voet syndroom (klachten van handen en/of voeten zoals jeuk, pijn, roodheid, blaren of infecties), 6% vermoeidheid, 5% diarree, 3% infecties en 2% koorts. Bij gemcitabine alleen was dit 5% vermoeidheid, 2% diarree, 7% infecties en 2% koorts (geen hand-voet syndroom) (*Conroy et al. NEJM 2018³, ESPAC-4 Lancet 2017²*).

De kans te moeten stoppen door bijwerkingen is groter bij de combinatietherapieën. Bij mFOLFIRINOX stopt 33% van de patiënten met chemotherapie, bij gemcitabine-capecitabine stopt 22%, tegenover 14% die gemcitabine alleen gebruiken (*Conroy et al. NEJM 2018³, ESPAC-4 Lancet 2017²*).

*Conroy et al.*³: www.pubmed.com/30575490

*ESPAC-4 STUDIE*²: www.pubmed.com/28129987

1d. NA ALVLEESKLIEROPERATIE: VERSLECHTERT DE KWALITEIT VAN LEVEN DOOR CHEMOTHERAPIE?

De kwaliteit van leven neemt niet af door gebruik chemotherapie, maar verbetert juist iets. Patiënten die chemotherapie gebruiken rapporteren langer een goede kwaliteit van leven dan patiënten zonder chemotherapie (9,6 vs. 8,6 Quality-Adjusted Life Months) (*QoL data ESPAC-1 Int J Cancer 2009⁴*).

De door patiënten gerapporteerde kwaliteit van leven verschilt niet tussen de combinatietherapie en gemcitabine alleen groep (*ESPAC-4 Lancet 2017²*).

*QoL data ESPAC-1*⁴: www.pubmed.com/19330830

*ESPAC-4 STUDIE*²: www.pubmed.com/28129987

2. PATIENTEN WAARBIJ ALVLEESKLIERKANKER NIET VERWIJDERD KAN WORDEN MET EEN OPERATIE, ZONDER DAT ER UITZAAIINGEN ZIJN

2a. GEEN OPERATIE, GEEN UITZAAIINGEN: WEL OF GEEN CHEMOTHERAPIE?

In 30-40% van de gevallen is alvleesklierkanker lokaal uitgebreid met ingroei van de tumor in omliggende grote bloedvaten, waardoor geen operatieve verwijdering kan plaatsvinden. In deze situatie is chemotherapie de standaardbehandeling. Tot jaren geleden werd alleen gemcitabine gegeven (*Burriss et al. J Clin Oncol 1997⁵*), soms in combinatie met radiotherapie. Dit vergroot de kans op verbetering van symptomen en in geringe mate de kans op een langere overleving. Zonder chemotherapie leven patiënten gemiddeld 6 maanden (mediane overall survival, *IMPALA Ann Surg Oncol 2017⁶*), met gemcitabine 6-13 maanden (mediane overall survival *Burriss et al. J Clin Oncol 1997⁵*, *Chauffert et al. Ann Oncol 2008⁷*).

Uit twee recent verschenen literatuur overzicht studies is gebleken dat de gemiddelde overleving van patiënten die FOLFIRINOX* kregen 16-24 maanden is (mediane overall survival, *Suker et al. Lancet Oncol 2016⁸*, *Rombouts et al. Ann Surg Oncol 2016⁹*). Daarnaast lijkt uit (kleinere) studies dat chemotherapie, met name FOLFIRINOX, de tumor kan verkleinen en daarmee de kans vergroot om alsnog een operatie te kunnen ondergaan. Uit een Nederlandse studie blijkt dat bij 11% van de patiënten de tumor alsnog met een operatie kon worden verwijderd (*IMPALA Ann Surg Oncol 2017⁶*, *Rombouts et al. Ann Surg Oncol 2016⁹*).

De combinatietherapie gemcitabine + nab-paclitaxel kan mogelijk de kans vergroten op langere overleving, maar er zijn nog niet veel studies verricht met deze behandeling bij patiënten zonder uitzaaiingen (*Kasi et al. JCO 2017¹⁰*, *Heinemann et al. Ann Oncol 2013¹¹*).

* FOLFIRINOX is een combinatietherapie van leucovorine, fluorouracil, oxaliplatin en irinotecan

*Burriss et al.*⁵: www.pubmed.com/9196156

*IMPALA studie*⁶: www.pubmed.com/28560601

*Chauffert et al.*⁷: www.pubmed.com/18467316

*Suker et al.*⁸: www.pubmed.com/27160474

*Rombouts et al.*⁹: www.pubmed.com/27370653

*Kasi et al.*¹⁰: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e15744

*Heinemann et al.*¹¹: www.pubmed.com/23852311

2b. GEEN OPERATIE, GEEN UITZAAIINGEN: WELKE SOORT CHEMOTHERAPIE?

Afhankelijk van de conditie van de patiënt, zijn FOLFIRINOX of gemcitabine (+ nabpaclitaxel) de beschikbare chemotherapie schema's. FOLFIRINOX en gemcitabine (+ nab-paclitaxel) zijn niet onderling vergeleken in studies. Wel zijn er studies naar beide middelen apart uitgevoerd. Hieruit lijkt FOLFIRINOX de meest effectieve chemotherapie (*systematic reviews: Suker et al. Lancet Oncol 2016⁸*, *Rombouts et al. Ann Surg Oncol 2016⁹*). Deze behandeling is echter wel intensiever en zwaarder dan gemcitabine (+ nab-paclitaxel) chemotherapie. Doordat de dosis van de chemotherapie heel vaak (circa 90% van de gevallen) wordt verlaagd, kunnen de meeste mensen met een gemiddelde conditie deze chemotherapie verdragen (*Rombouts et al. J Cancer 2016¹²*).

Gemiddeld leven patiënten in deze situatie 16-24 maanden na FOLFIRINOX en 6-13 maanden na gemcitabine (+ nab-paclitaxel) chemotherapie (*systematic reviews: Suker et al. Lancet Oncol 2016⁸, Rombouts et al. Ann Surg Oncol 2016⁹, en Kasi JCO 2017¹⁰, Von Hoff et al. NEJM 2013¹³, Heinemann Ann Oncol 2013¹¹*).

Uit een Nederlandse studie blijkt dat na chemotherapie (FOLFIRINOX, of gemcitabine afhankelijk van de conditie van de patiënt) bij 11% van deze patiënten de alveeslierkanker alsnog verwijderd kan worden met een operatie (*IMPALA Ann Surg Oncol 2017⁶, Rombouts et al. Ann Surg Oncol 2016⁹*).

Suker et al.⁸: www.pubmed.com/27160474

Rombouts et al.⁹: www.pubmed.com/27370653

Rombouts et al.¹²: www.pubmed.com/27698926

2c. BIJWERKINGEN?

Ernstige bijwerkingen (“Graad 3-4”) zijn gerapporteerd na FOLFIRINOX bij 52% van patiënten met en zonder uitzaaiingen (*Rombouts et al. J Cancer 2016¹²*). Na gemcitabine bij patiënten zonder uitzaaiingen was dit 37% (*SCALOP Lancet Oncol 2013¹⁴*). U zult echter niet van al deze bijwerkingen klachten ervaren. De meest gerapporteerde ernstige bijwerking bij FOLFIRINOX was misselijkheid of overgeven (10%), en daarnaast buikpijn (8%), diarree (6%), vermoeidheid (6%) en koorts door verslechtering van afweer (5%) (*Rombouts et al. J Cancer 2016¹², Peddi et al JOP 2012¹⁵, Marthey et al. Ann Surg Oncol 2015¹⁶*). Bij gemcitabine was dit vermoeidheid (11%), en daarnaast diarree (8%), misselijkheid of overgeven (8%), gewichtsverlies (8%) en koorts door verslechtering van afweer (3%) (*SCALOP Lancet Oncol 2013¹⁴*).

De meeste ernstige bijwerkingen na FOLFIRINOX verdwijnen na verlaging van de dosering chemotherapie zonder dat dit ten koste gaat van de effectiviteit (*Rombouts et al. J Cancer 2016¹², Rombouts et al. Ann Surg Oncol 2016⁹, Karim et al. Clin Oncol 2018¹⁷*).

Rombouts et al.¹²: www.pubmed.com/27698926

SCALOP studie¹⁴: www.pubmed.com/23474363

Peddi et al.¹⁵: www.pubmed.com/22964956

Marthey et al.¹⁶: www.pubmed.com/25037971

Rombouts et al.⁹: www.pubmed.com/27370653

Karim et al.¹⁷: www.pubmed.com/29137884

2d. GEEN OPERATIE, GEEN UITZAAIINGEN: VERSLECHTERT DE KWALITEIT VAN LEVEN DOOR CHEMOTHERAPIE?

Over kwaliteit van leven na chemotherapie in deze situatie is helaas geen informatie beschikbaar. Wel is het bekend dat patiënten met uitgezaaide alveeslierkanker die worden behandeld met FOLFIRINOX langer een goede kwaliteit van leven hebben dan met gemcitabine chemotherapie. In dat geval wordt achteruitgang op kwaliteit van leven na 6 maanden chemotherapie twee keer zo vaak gerapporteerd bij gemcitabine dan bij FOLFIRINOX (66% vs. 31%, *PRODIGE 4 NEJM 2011¹⁸*)

PRODIGE 4 studie¹⁸: www.pubmed.com/21561347

3. PATIENTEN MET UITGEZAAIDE ALVLEESKLIERKANKER

3a. UITGEZAAIDE ALVLEESKLIERKANKER: WEL OF GEEN CHEMOTHERAPIE?

In ongeveer 40% van de gevallen is alveesklieerkanker uitgezaaid en is het daarom niet zinvol om de tumor operatief te verwijderen. In deze situatie is chemotherapie een behandeloptie, omdat het de kans op langere overleving en verbetering op kwaliteit van leven vergroot. Zonder chemotherapie is de overleving gemiddeld 8 weken (*Bernards et al. Acta Oncol 2015¹⁹*), met gemcitabine 6,8 maanden (*PRODIGE 4 NEJM 2011¹⁸*), met gemcitabine + nab-paclitaxel 8,7 maanden (*MPACT long-term survival analysis J Natl Cancer Inst 2015²⁰*) en met FOLFIRINOX* 11,1 maanden (*PRODIGE 4 NEJM 2011¹⁸*).

* FOLFIRINOX is een combinatietherapie van leucovorine, fluorouracil, oxaliplatin en irinotecan

*Bernards et al.*¹⁹: www.pubmed.com/25263080

*PRODIGE 4 studie*¹⁸: www.pubmed.com/21561347

*MPACT long-term survival analysis*²⁰: www.pubmed.com/25638248

3b. UITGEZAAIDE ALVLEESKLIERKANKER: WELKE SOORT CHEMOTHERAPIE?

FOLFIRINOX of gemcitabine + nab-paclitaxel zijn de twee meest effectieve chemotherapie schema's. Deze zijn echter wel intensiever en zwaarder dan gemcitabine alleen en zijn daardoor gereserveerd voor mensen met een gemiddelde tot goede conditie. Door de dosis FOLFIRINOX te verlagen kunnen veel mensen met een gemiddelde conditie (in staat om huishoudelijk werk te verrichten) deze chemotherapie wel verdragen (*Rombouts et al. J Cancer 2016¹²*).

*Rombouts et al.*¹²: www.pubmed.com/27698926

FOLFIRINOX en gemcitabine + nab-paclitaxel zijn nog niet onderling vergeleken in klinische studies, maar allebei wel met gemcitabine alleen:

FOLFIRINOX vs. gemcitabine

Gemiddelde/mediane overleving van patiënten behandeld met FOLFIRINOX is 11,1 maanden en na gemcitabine is dit 6,8 maanden (*PRODIGE 4 NEJM 2011¹⁸*).

Het aantal patiënten waarbij de tumor zichtbaar reageert op chemotherapie is 32% bij FOLFIRINOX en 9% bij gemcitabine (*PRODIGE 4 NEJM 2011¹⁸*).

*PRODIGE 4 studie*¹⁸: www.pubmed.com/21561347

Gemcitabine + nab-paclitaxel vs. gemcitabine

Patiënten die combinatietherapie gemcitabine en nab-paclitaxel krijgen, leven ruim 2 maanden langer dan patiënten met alleen gemcitabine. Dit is 8,7 maanden na de combinatietherapie en 6,6 maanden na alleen gemcitabine (*MPACT long-term survival analysis J Natl Cancer Inst 2015²⁰*).

Patiënten die langer dan 3 jaar overleven waren alleen aanwezig in de combinatietherapie gemcitabine en nab-paclitaxel groep, niet in de groep met alleen gemcitabine. In de combinatietherapie groep was 4% na minstens 3 jaar nog in leven (*MPACT long-term survival analysis J Natl Cancer Inst 2015*²⁰).

*MPACT long-term survival analysis*²⁰: www.pubmed.com/25638248

3c. UITGEZAAIDE ALVLEESKLIERKANKER: BIJWERKINGEN?

FOLFIRINOX vs. gemcitabine

Ernstige bijwerkingen ("Graad 3-4") worden vaker gezien bij FOLFIRINOX dan bij gemcitabine alleen (*PRODIGE 4 NEJM 2011*¹⁸). In totaal krijgt ongeveer 52% van patiënten met en zonder uitzaaiingen na FOLFIRINOX ernstige bijwerkingen (*Rombouts et al. J Cancer 2016*¹²). De patiënt zal echter niet van al deze bijwerkingen klachten ervaren. De meest gerapporteerde ernstige bijwerking bij FOLFIRINOX was misselijkheid of overgeven (10%), en daarnaast buikpijn (8%), diarree (6%), vermoeidheid (6%) en koorts door verslechtering van afweer (5%) (*Rombouts et al. J Cancer 2016*¹², *Peddi et al. JOP 2012*¹⁵, *Marthey et al. Ann Surg Oncol 2015*¹⁶, *PRODIGE 4 NEJM 2011*¹⁸).

*PRODIGE 4 studie*¹⁸: www.pubmed.com/21561347

*Rombouts et al.*¹²: www.pubmed.com/27698926

*Peddi et al.*¹⁵: www.pubmed.com/22964956

*Marthey et al.*¹⁶: www.pubmed.com/25037971

Gemcitabine + nab-paclitaxel vs. gemcitabine

Ernstige bijwerkingen ("graad 3-4") zijn vergelijkbaar tussen gemcitabine + nab-paclitaxel en gemcitabine alleen. Dit is 50% bij de combinatietherapie en 43% bij gemcitabine alleen. De patiënt zal echter niet van al deze bijwerkingen klachten ervaren. Bij de combinatietherapie rapporteert 17% van de patiënten vermoeidheid, 17% perifere zenuwklachten (zoals gevoelsstoornissen), 6% diarree en 3% koorts door verslechtering van afweer. Bij gemcitabine alleen was dit 7% vermoeidheid, 1% perifere zenuwklachten, 1% diarree en 1% koorts door verslechtering van afweer.

Haarverlies trad op bij 50% van de patiënten met gemcitabine + nab-paclitaxel, tegenover 5% bij alleen gemcitabine (*Von Hoff et al. NEJM 2013*¹³).

*Von Hoff et al.*¹³: www.pubmed.com/24131140

3d. UITGEZAAIDE ALVLEESKLIERKANKER: VERSLECHTERT DE KWALITEIT VAN LEVEN DOOR CHEMOTHERAPIE?

Patiënten met FOLFIRINOX registreren langer een goede kwaliteit van leven dan patiënten met gemcitabine. Achteruitgang op kwaliteit van leven 6 maanden na chemotherapie wordt twee keer zo vaak gerapporteerd door patiënten die gemcitabine krijgen in vergelijking met FOLFIRINOX patiënten (66% vs. 31%, *PRODIGE 4 NEJM 2011*¹⁸).

Over kwaliteit van leven bij gemcitabine en nab-paclitaxel bij uitgezaaide alvleesklierkanker is helaas geen informatie beschikbaar.

*PRODIGE 4 studie*¹⁸: www.pubmed.com/21561347

4. ALGEMENE VRAGEN

4a. STOPPEN MET CHEMOTHERAPIE?

De patiënt kan altijd stoppen met de chemotherapie. Bijwerkingen kunnen overigens vaak verholpen of voorkomen worden door medicijnen of door de dosering aan te passen.

4b. IN WELK ZIEKENHUIS?

Meestal kan de begeleiding van en behandeling met chemotherapie in het dichtstbijzijnde ziekenhuis plaatsvinden. De oncoloog in het 'pancreas-centrum' kan met de oncoloog in het voor de patiënt dichtstbijzijnde ziekenhuis bellen om te overleggen of dit mogelijk is.

4c. BEHANDELING IN STUDIEVERBAND?

Overweeg of een patiënt in aanmerking komt voor therapie in studieverband. Zie de bijlage voor een overzicht van de lopende studies namens de DPCG (zie ook www.dpcg.nl).

REFERENTIES

1. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;350(12):1200-1210.
2. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10073):1011-1024.
3. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;379(25):2395-2406.
4. Carter R, Stocken DD, Ghaneh P, et al. Longitudinal quality of life data can provide insights on the impact of adjuvant treatment for pancreatic cancer-Subset analysis of the ESPAC-1 data. *International journal of cancer*. 2009;124(12):2960-2965.
5. 3rd HAB, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(6):2403-2413.
6. Vogel JA, Rombouts SJ, de Rooij T, et al. Induction Chemotherapy Followed by Resection or Irreversible Electroporation in Locally Advanced Pancreatic Cancer (IMPALA): A Prospective Cohort Study. *Annals of surgical oncology*. 2017.
7. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2008;19(9):1592-1599.
8. Suker M, Beumer BR, Sadot E, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):801-810.
9. Rombouts SJ, Walma MS, Vogel JA, et al. Systematic Review of Resection Rates and Clinical Outcomes After FOLFIRINOX-Based Treatment in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(13):4352-4360.
10. Kasi A, Middinti A, Cao A, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine nab-paclitaxel for advanced pancreatic cancer: KU Cancer Center experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15_suppl):e15744-e15744.
11. Heinemann V, Haas M, Boeck S. Neoadjuvant treatment of borderline resectable and non-resectable pancreatic cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24(10):2484-2492.
12. Rombouts SJ, Mungroop TH, Heilmann MN, et al. FOLFIRINOX in Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer: A Single Centre Cohort Study. *Journal of Cancer*. 2016;7(13):1861-1866.
13. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *The New England journal of medicine*. 2013;369(18):1691-1703.
14. Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(4):317-326.
15. Peddi PF, Lubner S, McWilliams R, et al. Multi-institutional experience with FOLFIRINOX in pancreatic adenocarcinoma. *JOP : Journal of the pancreas*. 2012;13(5):497-501.
16. Marthey L, Sa-Cunha A, Blanc JF, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic adenocarcinoma: results of an AGEO multicenter prospective observational cohort. *Annals of surgical oncology*. 2015;22(1):295-301.
17. Karim S, Zhang-Salomans J, Biagi JJ, Asmis T, Booth CM. Uptake and Effectiveness of FOLFIRINOX for Advanced Pancreatic Cancer: a Population-based Study. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2018;30(1):e16-e21.

18. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;364(19):1817-1825.
19. Bernards N, Haj Mohammad N, Creemers GJ, de Hingh IH, van Laarhoven HW, Lemmens VE. Ten weeks to live: a population-based study on treatment and survival of patients with metastatic pancreatic cancer in the south of the Netherlands. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2015;54(3):403-410.
20. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(2).