

# QUIMIORADIOTERAPIA SIMULTÁNEA EN LOS TUMORES DIGESTIVOS

Javier Sastre Valera

Servicio de Oncología Médica  
Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

## QUIMIORADIOTERAPIA SIMULTÁNEA EN CÁNCER DE ESÓFAGO

El tratamiento quirúrgico ha permanecido durante muchos años como terapia estándar del carcinoma de esófago. A pesar de los avances en las técnicas diagnósticas y métodos de selección de los pacientes, así como de las técnicas de resección y reconstrucción y de las notables mejoras en el manejo perioperatorio de los enfermos, la supervivencia a largo plazo de los pacientes con cáncer de esófago apenas se ha modificado, manteniéndose supervivencias globales de alrededor del 20% <sup>(1,2)</sup>.

En pacientes con enfermedad locorregional avanzada, la radioterapia ha sido tradicionalmente la alternativa a la cirugía. El carcinoma de esófago es un tumor altamente sensible a la radiación, con respuestas en el 50-60% de los casos y beneficio paliativo para el paciente hasta en el 80% de los mismos. No obstante, la radioterapia aislada consigue supervivencias del 10-15% a los 2 años y del 5% a 5 años <sup>(3,4)</sup>.

El desarrollo de la quimioterapia en el carcinoma de esófago y la posibilidad de realización de una modalidad de tratamiento combinado (quimio-radioterapia), ha llevado a la realización en los últimos años de múltiples ensayos terapéuticos con objeto de incrementar los pobres resultados obtenidos hasta el momento actual con las terapias aisladas, bien sea cirugía o radioterapia.

### Quimiorradioterapia concomitante preoperatoria

Los principales estudios fase II de quimiorradioterapia preoperatoria se muestran en la **tabla 1** <sup>(5-14)</sup>. La tasa de remisiones completas oscila entre 20-40% y la mediana de supervivencia entre los 10-20 meses. La supervivencia global a 2 años alrededor del 20-30%. Mención especial merece el estudio de Forastiere y cols, en el cual con quimiorradioterapia neoadyuvante obtuvieron una mediana de supervivencia de 29 meses y el 34% de los pacientes estaban vivos y libres de enfermedad a los 5 años. Para el subgrupo de pacientes con respuesta completa histológica tras el tratamiento neoadyuvante (24%), la mediana de supervivencia fue de 70

Tabla 1: Quimiorradioterapia preoperatoria en el cáncer de esófago. Estudios fase II.

AUTORES	TRATAMIENTO	RT (GY)	RC	SUPERVIVENCIA
Franklin	5-FU-MMC	50	NA	11m
Leichmann	CDDP-5FU	30	26.3	18m
Campbell	CDDP-5FU	30	20	NA
Poplin	CDDP-5FU	30	25.4	12m
Richmond	CDDP-5FU	30	26.7	13m
Seydel	CDDP-5FU	30	29.6	13m
Lackey	CDDP-5FU	30	42.1	32m
Forastiere	CDDP-5FU-VBL	37-45	24	29m
DePree	CDDP-MMC-VDS	42	10	11m
Coia	5-FU-MMC	60	20	17m

meses, con un 60% de pacientes vivos a los 5 años. Con respecto a otros estudios, hay notables diferencias en el tratamiento neoadyuvante. En primer lugar la intensidad del mismo, administrándose en 21 días 2 ciclos de cisplatino a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> + vinblastina 4 mg/m<sup>2</sup> + 5-Fluorouracilo en infusión continua durante los 21 días, a dosis de 300 mg/m<sup>2</sup>/día. En segundo lugar, la forma de administración del 5-Fluorouracilo y el cisplatino en infusión continua, lo que podría incrementar su potencial citotóxico. Por último, la dosis total de radiación (37-45) Gy, es superior a la utilizada en la mayoría de los estudios previos (30 Gy), y en más de la mitad de los pacientes se realizó hiperfraccionamiento con 2 dosis diarias de 1.5 Gy.

Tabla 2: Quimiorradioterapia preoperatoria en cáncer de esófago. Ensayos aleatorios.

AUTORES	Nº PTS	TRATAMIENTO	SUP. % 3 AÑOS
Nygaard	186	Cirugía vs CDDP-BLEO+35Gy	9
			17
Walsh	113	Cirugía vs CDDP-5FU+45Gy	6*
			32
Bosset	297	Cirugía vs CDDP+37Gy	40
			43
Urba	100	Cirugía vs CDDP-5FU-VBL+45Gy	16
			30

Cuatro estudios aleatorios han comparado la quimiorradioterapia preoperatoria frente a un grupo control con cirugía sola (Tabla 2). En 1992, Nygaard y cols.<sup>(15)</sup> publicaron los resultados de un estudio aleatorio de 4 ramas entre las cuales se comparaba un esquema de quimiorradioterapia simultánea con cisplatino y bleomicina frente a cirugía. No observaron diferencias en supervivencia. En 1996 un estudio irlandés con 113 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de esófago, mostró un incremento en la supervivencia a favor de los pacientes que recibieron tratamiento quimiorradioterápico preoperatorio<sup>(16)</sup>. Los pacientes recibieron aleatoriamente quimiorradioterapia preoperatoria con cisplatino y 5-fluorouracilo + 40 Gy ó cirugía. El 25% de los pacientes en la rama multimodal adquirieron respuesta completa histológica. La supervivencia a 3 años fue del 32% para el tratamiento multimodal y del 6% para la rama control con cirugía (p=0.01). La mediana de supervivencia fue de 16 y 11 meses respectivamente, diferencia estadísticamente significativa (p=0.01). Llama la atención en este estudio, la ausencia de los datos referentes a la estadificación clínica pretratamiento, principal factor pronóstico en el cáncer de esófago, así como la escasa supervivencia obtenida con cirugía sola en comparación con controles históricos. En 1997, Bosset y cols.<sup>(17)</sup> no encontraron diferencias en supervivencia aunque sí en supervivencia libre de enfermedad entre pacientes tratados con 2 ciclos de cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> simultáneo con RT 37 Gy y posterior esofagectomía frente a la cirugía sola. El incremento del control local observado y el menor índice de muertes cáncer-específicas fue contrarrestado por el notable incremento de mortalidad postoperatoria. Resultados con seguimiento a largo plazo como los presentados por el University of Michigan Medical Center, tampoco han demostrado diferencias en supervivencia a favor de la quimiorradioterapia preoperatoria a pesar de los resultados tan esperanzadores obtenidos en el fase II. Con una mediana de seguimiento de 8 años, la supervivencia mediana para ambos grupos fue de 16.9 y 17.6 meses para la quimiorradioterapia preoperatoria y cirugía respectivamente<sup>(18)</sup>.

#### Quimiorradioterapia simultanea sin cirugía

Un solo estudio aleatorio ha evaluado la eficacia de la asociación simultanea de quimioterapia y radioterapia frente a radioterapia sola. En 1992, Herskovic y cols. publicaron los resultados de un estudio comparando cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> + 5-Fluorouracilo 1000 mg/m<sup>2</sup>/día durante 4 días junto con radioterapia 5000 cGy, frente a radioterapia con una dosis total de 6400 cGy<sup>(19)</sup>. El estudio se interrumpió con la inclusión de 121 enfermos, al demostrarse diferencias en la supervivencia para el grupo de quimiorradioterapia. La mediana de supervivencia fue de 8.9 meses para la rama de radioterapia frente a 12.5 meses para el tratamiento combinado (p< 0.001). La supervivencia estimada a 2 años fue del 10% y 33% respectivamente (p=0.001). Un aná-

lisis posterior tras largo seguimiento remarcó la importancia de la aparición de metástasis a distancia, aunque también se observó una alta tasa de recidivas locales<sup>(20)</sup>.

### QUIMIORRADIOTERAPIA SIMULTÁNEA EN CÁNCER GÁSTRICO

El estudio mas importante realizado con quimiorradioterapia simultánea en pacientes con carcinoma gástrico resecable ha sido el llevado a cabo por el grupo cooperativo SWOG y publicado recientemente en New England Journal of Medicine<sup>(21)</sup>. 556 pacientes diagnosticados en estadios IB-IV (M0) fueron distribuidos aleatoriamente entre cirugía mas 5-FU/LV seguido de RT 45 Gy simultáneo con 5-FU y seguido de 2 ciclos de 5-FU/LV, frente a cirugía sola. La quimiorradioterapia adyuvante supuso un claro beneficio en supervivencia a 3 años (50% vs 41%) y en SLE (48% vs 31%). No obstante, el estudio ha generado diversas críticas. Por un lado, mas de la mitad de los pacientes se sometieron a una cirugía inadecuada, con resección ganglionar < D1. El beneficio obtenido en el estudio fue en base a un mejor control local de la enfermedad, ya que no hubo diferencias en la tasa de recidivas sistémicas. Por lo tanto, la adición de quimiorradioterapia postoperatoria en este estudio podría estar supliendo la mala calidad de la cirugía. Los resultados de supervivencia global alcanzados en el Dutch Gastric Cancer Group y MRC con disecciones D1 y sin terapia adyuvante apoyan esta conclusión<sup>(22,23)</sup>. Por otro lado, la quimioterapia empleada en este estudio no podría considerarse hoy día como un estándar, basándonos en los datos de eficacia derivados de la poliquimioterapia en la enfermedad metastásica.

### QUIMIORRADIOTERAPIA SIMULTÁNEA EN CÁNCER DE RECTO

#### Quimiorradioterapia postoperatoria

Varios trabajos realizados durante las decadas de los 80 y 90, llevados a cabo por los grandes grupos norteamericanos GITSG, NSABP y NCCTG, han mostrado que la quimiorradioterapia postoperatoria reduce la tasa de recaídas locales e incrementa la supervivencia en pacientes intervenidos, estadios II y III (Tabla 3). La quimioterapia empleada consistía en diferentes pautas de combinación de 5-FU bolus o infusión continua y metil-CCNU. Las principales conclusiones de los mismos se resumen en considerar innecesaria la asociación del metil-CCNU al 5-FU y que la administración del 5-FU en infusión continua durante la radioterapia supone un beneficio en el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia<sup>(24,25)</sup>. Con respecto a la modulación bioquímica del 5-FU, el estudio mas importante ha sido llevado a cabo por el Intergroup americano comparando 4 ramas: 5-FU bolus solo; 5-FU bolus + leucovorín; 5-FU bolus + levamisol y 5-FU + leucovorin + levamisol. Con una mediana de seguimiento de 7.4 años, no hubo diferencias ni en la supervivencia global ni en la SLE<sup>(26)</sup>. En este estudio se definen dos claros subgrupos pronósticos. De un lado los estadios B2 y C1 con una supervivencia del 70% a 7 años y de otro los estadios B3, C2 y C3, con una supervivencia a los 7 años del 45%.

Tabla 3: Quimiorradioterapia postoperatoria adyuvante en el cáncer de recto.

ESTUDIO	Nº PTS	TRATAMIENTO	REC. LOCAL %	SUP. % 5 AÑOS
GITSG	58	Cirugía	29.1	32
	50	RT	20	46
	48	5FU-CCNU	27	46
	46	RT + 5FU-CCNU	10.8*	56*
NSABP R-01	184	Cirugía	24.5	43
	184	RT	16.3*	41
	187	MOF	21.4	53*
Intergroup	100	RT	25	47
	104	RT+ 5FU-CCNU	13.5*	58*
NSABP R-02	348	MOF or 5FU-LV	13	58
	346	MOF or 5FU-LV + RT	8*	59

\* Diferencia estadísticamente significativa.

La mejor tolerancia y mejores resultados de la radioterapia preoperatoria con respecto a la postoperatoria, ha suscitado un gran interés por el desarrollo de la quimio-radioterapia preoperatoria. Estudios fase II han mostrado la factibilidad de dicha modalidad terapéutica, obteniendo tasas de respuesta completa del 9-29%, superiores a las que se obtienen con radioterapia preoperatoria sola<sup>(27)</sup>. En el momento actual están en curso 2 ensayos clínicos (NSABP R03, CAO/ARO/AIO94) comparando quimiorradioterapia preoperatoria frente a postoperatoria. Además, la EORTC está llevando a cabo un estudio de 4 ramas, comparando radioterapia preoperatoria vs quimio-radioterapia preoperatoria, y quimioterapia adicional postoperatoria frente a no quimioterapia adicional.

#### Cáncer de recto localmente avanzado

El empleo de quimiorradioterapia preoperatoria en pacientes con tumores de recto T4 ó fijos a la pelvis ha conseguido tasas de reseabilidad posterior del 85-95%, con un 35% de pacientes con cirugía de conservación del esfínter anal y supervivencias a 3 años del 31-82%<sup>(28)</sup> (Tabla 4). Un estudio del MD Anderson Cancer Center con 45Gy y simultáneo 5FU +/- Cisplatino obtuvo una supervivencia a 3 años del 82%, con una tasa de recurrencias locales del 3%, resultados muy superiores a los obtenidos con una población similar tratada con irradiación preoperatoria sola. En el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, asociando 5FU+ LV a radioterapia 50.4Gy consiguieron la resección quirúrgica con márgenes adecuados en el 97% de los pacientes, con un 25% de respuestas completas. La infusión continua de 5FU 300 mg/m<sup>2</sup>/día x 5 días cada semana es un régimen bien tolerado capaz de inducir un alto índice de respuestas patológicas, con respuestas completas hasta en el 20% de los casos<sup>(29)</sup>. La aparición de nuevos fármacos con moderada actividad en el cáncer colorectal metastásico, y su sinergismo con el 5FU, está dando origen a nuevos esquemas de poli-quimioterapia asociada a la radioterapia preoperatoria, administradas simultáneamente. Carraro y cols, en pacientes considerados irresecables, obtuvieron un 80% de reseabilidad con márgenes negativos tras Oxaliplatino + 5FU concomitante con radioterapia 50.4 Gy<sup>(30)</sup>. Un estudio fase I de combinación de CPT-11 semanal + 5FU i.c prolongada y RT con dosis de 45 Gy ha establecido como dosis óptimas 50mg/m<sup>2</sup>/sem de CPT-11 y 225 mg/m<sup>2</sup>/día x 5 días/sem de 5FU, observando una reducción del estadio en el 100% de los pacientes y una remisión completa patológica en 10 de los 34 pacientes tratados<sup>(31)</sup>. En el futuro, son necesarios estudios prospectivos controlados para determinar si estas nuevas pautas producen un nuevo impacto en la supervivencia de los pacientes con cáncer de recto.

Tabla 4: Quimiorradioterapia preoperatoria en cáncer de recto localmente avanzado.

ESTUDIO	Nº PTS	QT	RT GY	RC	REC. LOCAL %	SG
MDACC	38	5FU ic +/- CDDP	45	84	3	82% a 3 años
MSKCC	36	5FU-LV	50.4	97	30	67% a 4 años
Tom Baker Cancer Center	46	5FU-MMC	40	89	16	31% a 3 años
Thomas Jefferson U.	31	5FU ic	55.8	94	16	68% a 3 años
Emory U.	20	5FU bolus	50	ns	10	82% a 3 años

#### QUIMIORRADIOTERAPIA EN CÁNCER DE PÁNCREAS LOCALMENTE AVANZADO

El papel de la quimiorradioterapia en el cáncer de páncreas fue definido inicialmente por el grupo GITSG. En un estudio aleatorio en pacientes con resección tumoral previa, compararon la administración de RT adyuvante 40 Gy frente a la misma RT asociada a 5-FU en bolus<sup>(32)</sup>. La supervivencia actuarial a 2 años fue del 43% en el grupo de combinación comparado con el 18% en el grupo control de RT sola, diferencia estadísticamente significativa. El mismo grupo, en tumores irresecables, llevaron a cabo un estudio de similares características, incrementándose al doble la mediana de supervivencia en la rama con quimiorradioterapia simultánea<sup>(33)</sup>. La administración de 5-FU en infusión continua<sup>(34)</sup> así como otros radiosensibilizadores como cisplatino<sup>(35)</sup>, paclitaxel<sup>(36)</sup> o gemcitabina<sup>(37)</sup> han sido evaluados en los últimos años. Un reciente estudio aleatorio con un escaso número de pacientes realizado en Japón ha demostrado que la quimiorradioterapia simultánea

empleando 5-FU en infusión continua, incrementa la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes tratados<sup>(38)</sup>. Un análisis retrospectivo realizado en el M.D. Anderson Cancer Center sugiere que la eficacia de la asociación de RT + 5-FU i.c es similar a RT + Gemcitabina y se acompaña de menor toxicidad<sup>(39)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Earlam R, Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma: A critical review of surgery. *Br J Surg* 1980,67:381-390.
2. Müller JM, Erasmí H, Stelzner M et al. Surgical therapy of esophageal carcinoma. *Br J Surg* 1990,77:845-857.
3. Petrovich Z, Langholz B, Formenti S et al. Management of the carcinoma of the esophagus: The role of the radiotherapy. *Am J Clin Oncol (CCT)* 1991,14:80-86.
4. Okawa T, Kita M, Tanka M et al. Results of the radiotherapy for inoperable locally advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989,17:49-54.
5. Franklin R, Steiger J, Vaishampayan G et al. Combined modality therapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 1983,51:1062-1071.
6. Leichmann L, Steiger Z, Seydel L et al. Preoperative chemotherapy and radiation therapy for patients with cancer of the esophagus. A potentially curative approach. *J Clin Oncol* 1984,2:120-124.
7. Campbell WR, Taylor SA, Pierce GE et al. Therapeutic alternatives in patients with esophageal cancer. *Am J Surg* 1985,150:665-668.
8. Poplin E, Fleming T, Leichmann L et al. Combined therapies for squamous cell carcinoma of the esophagus. A Southwest Oncology Group Study (SWOG-8037). *J Clin Oncol* 1987,5:522-528.
9. Richmond J, Seydel HG, Bae Y et al. Comparison of the three treatment strategies of esophageal cancer with a single institution. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1987,13:1617-1620.
10. Seydel HG, Leichmann L, Byhardt R et al. Preoperative radiation and chemotherapy for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. A RTOG study. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1988,14:33-35.
11. Lackey L, Reagan T, Smith A et al. Neoadjuvant therapy in squamous cell carcinoma of the esophagus: Role of resection and benefits in partial responders. *Ann Thor Surg* 1989,48:218-221.
12. Forastiere AA, Orringer MB, Pérez-Tamayo C et al. Preoperative chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus: Final report. *J Clin Oncol* 1993,11:1118-1123.
13. De Pree C, Aapro MS, Spiliopoulos A et al. Combined chemotherapy and radiotherapy, followed or not by surgery, in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann Oncol* 1995,6:551-557.
14. Coia LR, Keller S, Ryan L et al. Chemoradiation followed by esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: Results of a phase II study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Proc Am Rad Soc* 1995,33.
15. Nygaard K, Steinar H, Hansen HS et al. Pre-Operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: A randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg* 1992,16:1104-1110.
16. Walsh TN, Noonan M, Hoollywood D et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996,335:462-467.
17. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997,337:161-167.
18. Urba SG, Orringer MB, Turrís A et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001,19:305-313.
19. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992,326:1593-1598.
20. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01): Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 1999,281:1623-1627.
21. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. chemotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001,345:725-730.
22. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Br J Cancer* 1999,79:1522-1530.
23. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, Van de Velde CJH. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999,340:908-914.

24. Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. *J Clin Oncol* 1992,10:549.
25. O'Connell M, Martenson JA. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Eng J Med* 1994,351:502.
26. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: Analysis of stage, sex, and local control-Final report of Intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002,20:1744-1750.
27. Bosst JF, Mantion G, Lorchel F et al. Adjuvant and neoadjuvant radiation therapy for rectal cancer. *Sem Oncol* 2000,27:60-65.
28. Willett CG, Haller D and Steele G. Controversies in the management of localized rectal cancer. ASCO Educational book 1999, 212-221.
29. Navarro M, Pérez F, Dotor EM et al. Preoperative chemoradiotherapy (QT-RDT) in locally advanced rectal cancer. Preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000,19:313a.
30. Carraro S, Roca E, Cartelli C et al. Unresectable rectal cancer (URC): Oxaliplatin (OXA), 5-Fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) with concurrent radiotherapy (RT) followed by surgery. Preliminary results. 25th ESMO Congress. In *Ann Oncol* 2000,11 (Suppl 4):208P.
31. Anne P, Mitchell EP, Ahmad N et al. Radiosensitization in locally advanced adenocarcinoma of the rectum using combined modality therapy (CMT) with CPT-11, 5-Fluorouracil concomitant irradiation. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000,19:250a.
32. Gastrointestinal Tumor Study Group: Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 1987,58:2006-2010.
33. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high-dose (600 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads+5-fluorouracil), and high-dose radiation + 5-fluorouracil. *Cancer* 1981,48:1705-1710.
34. Ishii H, Okada S, Tokuyue K et al. Protracted 5-fluorouracil infusion with concurrent radiotherapy as a treatment for locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 1997,79:1516-1520.
35. Boz G, De Paoli A, Roncadin M et al. Radiation therapy combined with chemotherapy for inoperable pancreatic carcinoma. *Tumori* 1991,77:61-64.
36. Safran H, King TP, Choy H et al. Paclitaxel and concurrent radiation for locally advanced pancreatic and gastric cancer: a phase I study. *J Clin Oncol* 1997,153:901-907.
37. Lawrence TS, Chang EY, Hahn TM et al. Radiosensitization of pancreatic cancer cells by 2'-deoxy-2'-difluoro-2'-deoxycytidine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996,34:867-872.
38. Shinchi H, Takao S, Noma H et al. Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002,53:146-150.
39. Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB et al. Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002,52:1293-1302.