

ANALES MEDICOS

Volumen
Volume **47**

Número
Number **4**

Octubre-Diciembre
October-December **2002**

Artículo:

Gemcitabina en cáncer de páncreas

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Asociación Médica del American British Cowdray Hospital, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Gemcitabina en cáncer de páncreas

Raquel Gerson,* Alberto Serrano O,* Alberto Villalobos,** Yanin Chavarri**

RESUMEN

Antecedentes: En cáncer de páncreas locorregionalmente avanzado o metastásico, la supervivencia media a cinco años es de cuatro meses y la calidad de vida es fuertemente impactada por síntomas como son: dolor, náusea y debilidad. **Objetivo:** Analizar la eficacia, tolerabilidad e impacto en la supervivencia de pacientes con cáncer de páncreas avanzado tratados con gemcitabina. **Pacientes:** Sujetos con cáncer de páncreas, histológicamente confirmado, de edad adulta, sin distinción de raza ni sexo, tratados con gemcitabina 1250 mg/m², días uno, ocho y 15. Se excluyeron aquéllos con creatinina sérica mayor a 1.5 mg/dL, bilirrubina total mayor a 2 mg/L y cuenta leucocitaria menor a 3,500 células/mm³, hemoglobina < 9 g/L y plaquetas < 100,000/mm³. Se evaluó edad, sexo, fecha del diagnóstico, estirpe histológica, etapificación, número y sitios de metástasis, escala de Karnofsky, número de ciclos recibidos, cifras de leucocitos, plaquetas y hemoglobina en cada aplicación y síntomas asociados a la aplicación del fármaco. También se valoró la respuesta terapéutica (RT), efectos adversos, el tiempo de duración de la respuesta terapéutica y causas de muerte. **Resultados:** Veinte pacientes, edad 60.8 ± 9.6 años; 16 (80%) con metástasis y cuatro (20%) en etapa III. Quince (75%) tenían involucro hepático, dos (10%) pulmonar y dos más en otros sitios. Tres pacientes tenían dos sitios de metástasis y 13 un solo sitio de involucro. Se realizaron 275 aplicaciones en los 20 sujetos (13.7 ± 10.8 por paciente; rango tres a 49). Quince pacientes (75%) tuvieron síntomas adversos. Náusea en ocho sujetos (40%), dolor epigástrico en seis (30%) somnolencia en cuatro (20%), estreñimiento en tres (15%), disuria y edema de extremidades inferiores en dos (10%) y disnea, disgeusia, distensión abdominal, sangrado de tubo digestivo, mucositis y trombosis venosa cada una en un paciente (5%). Se observó algún grado de leucopenia en 69 (25.1%) de las 275 aplicaciones; anemia en 99 (36%) y trombocitopenia en 50 (18.2%). Karnofsky inicial 79.5 ± 3.4 , intermedio 76.6 ± 8.7 y final 74 ± 9.1 , $p = 0.33$. El tiempo de seguimiento fue de 10.15 ± 8.9 meses (rango uno a 42). Uno (7.14%) mostró respuesta completa, seis (42.8%) parcial; índice de respuesta 49.9%. La duración de la respuesta fue de 6.2 ± 3.6 meses (rango dos a 14). Fallecieron 13 enfermos (65%). Dos pacientes vivieron más de 12 meses y otros dos más de 24. **Conclusiones:** La gemcitabina es activa en el cáncer de páncreas con algunas respuestas prolongadas. Produce importante beneficio subjetivo que se refleja en la calidad de vida. Es bien tolerada, sus efectos adversos son poco frecuentes y de bajo grado de severidad.

Palabras clave: Cáncer de páncreas, quimioterapia, gemcitabina.

ABSTRACT

Background: Median survival at 5 years with locally advanced or metastatic pancreatic carcinoma is 4 months and quality of life is strongly affected by symptoms as pain, nausea and weakness. **Objective:** To analyze the side effects, therapeutic results and the survival in patients with advanced pancreatic carcinoma treated with gemcitabine. Patients with confirmed pancreatic carcinoma, in adult age, no race nor gender distinction treated with gemcitabine 1,250 mg/m², d1, 8 and 15. Patients with serum creatinine > 1.5 mg/dL, total bilirubine > 2 mg/L white blood cells count < 3,500 cel/mm³, hemoglobin < 9 g/L and platelets < 100,000/mm³ were excluded. Age, gender, time of diagnosis, histological type, clinical stage, number and metastatic sites, Karnofsky's scale, number of cycles, leucocyte, platelet and hemoglobin counts per application as well as associated symptoms were evaluated. Also, therapeutic response, side effects, duration of response and cause of death were registered. **Results:** 20 patients, mean age 60.8 ± 9.6 years. 16 (80%) with metastasis at diagnosis and 4 (20%) in stage III. 15 (75%) had hepatic involvement, 2 (10%) pulmonary and 2 in other sites. 275 applications were administered in 20 pts, 13.7 ± 10.8 doses/pt, range 3 to 49. 15 patients (75%) complained of adverse symptomatology. Nausea in 8, 40%; epigastric pain 6, 30%; somnolence 4, 20%; constipation 3; 15%, dysuria; leg edema, 10% and dyspnea, dysgeusia, abdominal distension, digestive tract bleeding, mucositis and deep venous thrombosis in 1 patient, 5%. Leucopenia was observed in 69 of 275 applications, 25.1%; anemia in 99, 36% and thrombocytopenia in 50, 18.2%. Follow-up time 10.15 ± 8.9 mos, range 1 to 42. One patient, 7.14%, showed complete response, 6 (42.8%) partial, response rate 49.9%. Initial Karnofsky's scale 79.5 ± 3.4 , at intermediate 76.6 ± 8.7 and final 74 ± 9.1 , $p = 0.33$. Mean duration of response 6.2 ± 3.6 mos, range 2 to 14. 13 pts, 65% died. Two patients lived for more than 12 months and 2 more than 24. **Conclusions:** Gemcitabine is an active agent againsts pancreatic carcinoma with some prolonged responses. It produces important subjective benefit that reflects in quality of life. It is well tolerated, side effects are infrequent and of low grade.

Key words: Pancreatic cancer, chemotherapy, gemcitabine.

* Unidad de Oncología, Hospital General de México.

** Departamento de Medicina Interna, Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 13/08/02. Aceptado para publicación: 05/09/02.

Dirección para correspondencia: Dra. Raquel Gerson

Torre Médica ABC. Sur 136 núm. 116-201.

Col. Las Américas. 01120 México, D.F. Fax: (5)272-84-30.

INTRODUCCIÓN

En México, el cáncer de páncreas ocupó la posición número 28 en la mortalidad inducida por neoplasias en 1997, con 392 muertes. Durante los años 1993 a 1997, este cáncer representó la trigésima segunda causa de muerte en el grupo de 15 a 64 años y la vigésimo séptima en el de mayores de 65.¹ En los Estados Unidos de Norteamérica su incidencia se ha mantenido, se registraron 28,000 nuevos casos durante 1998 y representa la quinta causa de muerte por cáncer. La supervivencia a cinco años ha sido informada en 3.5%.²

Ante fases tardías de la enfermedad, los tratamientos comúnmente aplicados involucran el uso de la quimioterapia. Diversos fármacos, empleados como terapia única o combinada, no han logrado mejorar las expectativas de supervivencia de estos pacientes. Por otra parte, es frecuente que el cáncer de páncreas se vea asociado con síntomas severos que deterioran la calidad de vida, como son: dolor, náusea y debilidad.^{3,4}

Las tendencias modernas en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos antitumorales han tratado de encontrar el punto de equilibrio entre el beneficio de la terapia y el impacto ejercido sobre la calidad de vida del paciente. Éste es el caso de la gemcitabina.

La gemcitabina, 2'-2' difluorodeoxicitidina, es un análogo de las pirimidinas que se ha empleado en el tratamiento paliativo de diversas neoplasias, tales como cáncer de páncreas, mama, ovario, células no pequeñas de pulmón. Su mecanismo de acción, fundamentalmente, es la inhibición de la síntesis del ADN. Sin embargo, se le han atribuido otros mecanismos que inducen su autopotenciación, entre ellos, la inhibición de la enzima ribonucleótido reductasa y del ARN.⁵⁻⁹

Los efectos tóxicos de mayor grado de intensidad que se han asociado con la aplicación de este análogo son diversos, pero relativamente bajos; entre ellos leucopenia grado III (frecuencia de 6.1 a 6.8%) y grado IV, 0 a 2.3%, neutropenia grado III (18.2 a 23.3%) y grado IV (6.3 a 7%), alopecia grado III (2.3%), grado IV (0%), náusea, vómito y diarrea (3.3 a 26.7%), infección asociada a neutropenia grado III (0%) y grado IV (2.3%), proteinuria, retención azoadada y disnea grado I (1 a 11%), aumento de transaminasas y trombocitopenia son poco frecuentes.¹⁰

El objetivo de este trabajo es analizar los efectos secundarios y terapéuticos producidos por la gemcitabina, así como medir su impacto en la supervivencia de pacientes con cáncer avanzado de páncreas.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional, transversal, clínico y no comparativo, en el que se analizaron los casos de pacientes con neoplasia pancreática, histológicamente confirmada, que fueron tratados con gemcitabina entre abril de 1996 y enero del 2000.

Fueron incluidos pacientes de edad adulta, sin distinción de raza ni sexo, con diagnóstico confirmado de adenocarcinoma pancreático, quienes recibieron al menos un ciclo de tratamiento con gemcitabina para evaluar tolerancia y más de tres ciclos para efectividad. Fueron considerados para recibir este fármaco quienes tenían creatinina sérica, pruebas de función hepática y biometría hemática normales. Fueron excluidos pacientes con creatinina sérica mayor a 1.5 mg/dL, bilirrubina total mayor a 2 mg/L y con cuenta leucocitaria menor de 3,500 células/mm³, hemoglobina menor de 9 g/L y cifra de plaquetas menor de 100,000/mm³. También fueron excluidos sujetos con datos incompletos en el expediente o con seguimiento incompleto.

La gemcitabina se aplicó en dosis de 1,250 mg/m², diluida en 250 mL de solución salina en infusión intravenosa de 60 minutos. La administración se realizó cada semana por siete semanas en el primer ciclo y luego semanal por tres consecutivas y una de descanso para reiniciar en la cuarta semana, lo que conformó un ciclo de tratamiento. Antes de cada aplicación, se analizó biometría hemática, estado físico funcional mediante la escala de Karnofsky y síntomas asociados con la administración del fármaco. Las dosis fueron modificadas cuando se detectaron conteos leucocitarios de 1,500 a 3,000 células/mm³ o trombocitarios entre 50 y 100 células/mm³, aplicándose en estos casos el 75% de la dosis calculada; mientras que en pacientes con leucocitos inferiores a 1,500 células/mm³ o con plaquetas menores a 50 mil no se administró el medicamento.

En cada caso se registraron: edad, sexo, fecha de la realización del diagnóstico, estirpe histológica de la neoplasia, etapificación de acuerdo a los criterios

del American Joint Cancer Committee (TNM), número y sitios de metástasis, escala de Karnofsky, tipo de procedimiento empleado para la realización del diagnóstico, dosis empleada, número de ciclos recibidos, cifras de leucocitos, plaquetas y hemoglobina en cada aplicación y síntomas asociados a la aplicación del fármaco; no se registraron de manera uniforme los niveles del antígeno CA 19-9.

También se valoró la respuesta terapéutica, considerada como: completa, cuando se documentó por medios clínicos, tomográficos y bioquímicos la remisión del 100% de la masa tumoral medible al menos durante dos meses; parcial, con reducción al menos del 50% en las dimensiones; estable cuando no se identificaron cambios significativos; y progresión, cuando aumentó en 25% los diámetros medibles o se identificaron nuevos sitios metastásicos. No se utilizó el CA 19-9 para valorar efectividad del fármaco. Sólo los pacientes que recibieron tres o más ciclos de tratamiento fueron considerados para la evaluación de respuesta, la cual se realizó cada dos meses; mientras que el grupo total de pacientes, aun cuando hubieran recibido un ciclo de terapia, fueron considerados para el análisis de efectos adversos. También se valoró el tiempo de duración de la respuesta terapéutica, considerado como el intervalo de tiempo entre el inicio de la terapia y la progresión de la neoplasia; además, supervivencia y causas de muerte.

El análisis estadístico empleó los métodos descriptivos con medidas de tendencia central y dispersión. La diferencia entre las cifras leucocitarias, plaquetarias y de hemoglobina al inicio, intermedias y finales a la terapia con gemcitabina, así como de la escala de Karnofsky se realizó con la prueba de Kruskall-Wallis. El análisis de supervivencia se realizó con curvas de Kaplan-Meier por el método del límite del producto.

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 20 pacientes, siete mujeres y 13 hombres, con edad promedio 60.8 ± 9.6 años. Las características generales de las neoplasias se muestran en el cuadro I, donde se observa que el 100% correspondieron a estirpe adenocarcinoma; 16 (80%) se consideran metastásicos desde un principio

y cuatro (20%) estaban en etapa III. En cuanto a los sitios de metástasis, 15 (75%) tenían metástasis hepáticas, dos (10%) pulmonar y dos más en otros sitios. Tres pacientes tenían dos sitios de metástasis y 13 un solo sitio. En ocho pacientes (40%) se realizó pancreatoduodenectomía; en cuatro (20%) sólo biopsia pancreática guiada por tomografía; tres (15%) con biopsia hepática guiada por tomografía; dos (10%) con derivación intestinal y toma de biopsia pancreática; y en tres (15%) casos el diagnóstico se realizó con base en las características clínicas del padecimiento, los hallazgos tomográficos y los elevados niveles detectados del antígeno CA 19-9 y antígeno carcinoembriónico. En ninguno de estos procedimientos se realizó terapia lítica del plexo celiaco.

El cuadro II muestra los datos correspondientes al tratamiento con gemcitabina. Se realizaron un total de 275 aplicaciones en los 20 enfermos (13.7 ± 10.8 aplicaciones por paciente, rango de 3 a 49). La terapia citotóxica fue iniciada a las cuatro semanas del posoperatorio cuando se realizó pancreatoduodenectomía y/o derivación intestinal; mientras que ésta se inició una semana después de haberse realizado una biopsia guiada por medios imagenológicos. Quince pacientes (75%) refirieron algún síntoma asociado con la administración del fármaco y

Cuadro I. Datos generales.

Variable	Pacientes	
	n	%
Pacientes	20	100
Adenocarcinoma	20	100
Etapa clínica:		
III	4	20
IV	16	89
Sitios de metástasis:		
Hígado	15	75
Pulmón	2	10
Otros	2	10
Número de sitios metastásicos:		
Ninguno	4	20
Un sitio	13	65
Dos sitios	3	15

cinco (25%) tuvieron curso asintomático. Los síntomas relacionados con la terapia fueron: náusea en ocho (40%), dolor epigástrico en seis (30%), somnolencia en cuatro (20%) estreñimiento en tres (15%), disuria y edema de extremidades inferiores en dos (10%) y disnea, disgeusia, distensión abdominal, sangrado de tubo digestivo, mucositis y trombosis venosa cada una en un paciente (5%). Se

Cuadro II. Datos en relación a la terapia con gemcitabina.

Variable	Pacientes	
	n	%
Síntomas asociados:		
Náusea	8	40
Dolor epigástrico:	6	30
Somnolencia	4	20
Estreñimiento	3	15
Disuria	2	10
Edema	2	10
Polipnea	1	5
Disgeusia	1	5
Distensión abdominal	1	5
Sangrado de tubo digestivo	1	5
Mucositis	1	5
Trombosis venosa	1	5
Aplicaciones		
	n	%
Total de aplicaciones	275	100.0
Toxicidad:		
Leucopenia:	69	100.0
Grado I	56	81.1
Grado II	13	18.9
Anemia:	99	100.0
Grado I	89	89.9
Grado II	7	7.1
Grado IV	3	3.0
Trombocitopenia:	43	100.0
Grado I	35	70.0
Grado II	7	14.0
Grado III	5	10.0
Grado IV	3	6.0

observó algún grado de leucopenia en 69 (25.1%) de las 275 aplicaciones; anemia en 99 (36%) y trombocitopenia en 50 (18.2%). La leucopenia se consideró grado I en 56 aplicaciones (81.2%) y grado II en 13 (18.8%); mientras que la anemia fue grado I en 89 administraciones (84.9%), grado II en siete (7.1%) y III en tres (3%); trombocitopenia grado I se detectó en 35 aplicaciones (70%), II en siete (14%), III en cinco (10%) y IV en tres (6%).

La media del estado físico funcional al inicio del estudio fue de $75.5 + 3.3$, después de los primeros dos ciclos de terapia $76.6 + 8.7$ y al final del estudio $74.9 + 9.16$; no se detectó diferencia significativa, $p = 0.33$. Al inicio del estudio, 15 pacientes (75%) recibieron terapia analgésica; 10 de ellos con antiinflamatorios no esteroideos y cinco con opiáceos leves; la dosis y cambio en el esquema de analgésicos no fue evaluado en este trabajo. Cuatro pacientes (20%) con enfermedad localmente avanzada recibieron radioterapia a epigastrio a causa de dolor constante.

El tiempo de seguimiento fue de $10.15 + 8.9$ meses (rango de uno a 42). En cuanto a la respuesta terapéutica, seis pacientes (30%) no fueron valorados por haber recibido menos de tres ciclos de tratamiento. De los 14 restantes, uno (7.14%) mostró respuesta completa, seis (42.8%) parcial, seis más tuvieron estabilidad y uno progresión; el índice de respuesta global fue de 49.9%. El tiempo de duración de la respuesta fue de $6.2 + 3.6$ meses (rango de dos a 14). Durante el tiempo de seguimiento de este estudio fallecieron 13 sujetos (65%); 12 por causas directamente relacionadas con las neoplasias y uno por perforación intestinal secundaria a la instalación de una prótesis biliar por vía endoscópica. Dos pacientes vivieron más de 12 meses y otros dos más de 24. La figura 1, muestra la curva de Kaplan-Meier para la supervivencia; en ella se aprecia que la probabilidad de supervivencia hacia el final del estudio es de 0.19.

DISCUSIÓN

En este estudio del tratamiento del cáncer de páncreas con gemcitabina, se observó índice de respuesta de 50%, con una respuesta completa y seis parciales. Varios estudios previos han evaluado la utilidad

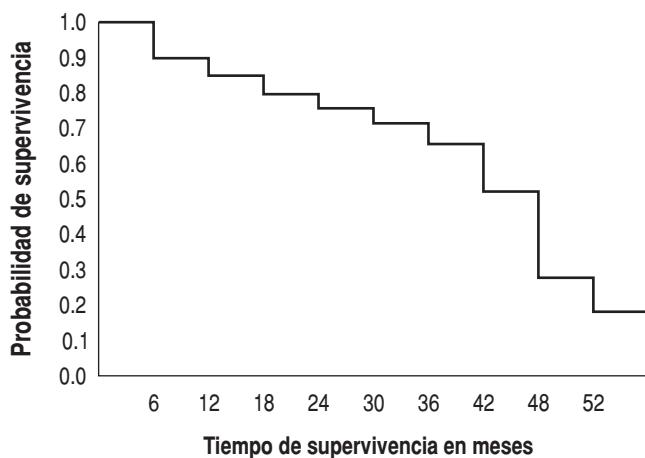


Figura 1. Curva de supervivencia por método de Kaplan-Meier.

de la gemcitabina en el cáncer de páncreas avanzado. Carmichael y colaboradores¹¹ con una pequeña población detectó 10% de índice de respuesta, Burris y su grupo⁴ detectaron 11%, mientras que Storniolo y asociados² registraron 12%. La diferencia puede estar en función al tamaño de la muestra analizada en cada estudio, 34, 63 y 3,023, respectivamente. Por otra parte, estos tres autores reportan sus porcentajes de respuesta predominantemente con enfermedad estable y respuestas parciales; mientras que en este trabajo sí se identificó una respuesta completa documentada por tomografía y nivel sérico de CA 19-9 y el resto por respuestas parciales, no se incluyó estabilización, lo cual eleva el índice de respuesta. También, la diferencia entre resultados puede estar en función a la dosis de gemcitabina empleada; en este trabajo fue de 1,250 mg/m² y en los tres reportes previos de 1,000 mg/m².^{2,4,11} En nuestra serie, el tiempo de duración de la respuesta fue de 6.2 meses, mientras que en los estudios antes mencionados se informa de cifras entre 4.8 y 6.3 meses, resultados similares al aquí descrito.

En este estudio observamos bajo porcentaje de efectos secundarios, los cuales fueron predominantemente de grado bajo; además, la escala de Karnofsky no se modificó significativamente con el avance de la terapéutica. En los estudios de Carmichael, Burris y Storniolo^{2,4,11} también se reportó porcentaje y grado bajo de efectos adversos, predominando la náusea y vómito, leucopenia, anemia, elevación de alanino aminotransferasa y de fosfata-

sa alcalina. Además, en los estudios antes referidos, se registró mejoría en la intensidad de dolor, reducción en los requerimientos de analgésicos y disminución de la náusea, así como mejoría en el estado físico funcional y del peso corporal.

Nuevas estrategias aplicadas en la búsqueda de obtención de mejores resultados han implicado la combinación de la gemcitabina con otros fármacos que hasta el momento parecen no producir mayor beneficio. Berlin y colaboradores,¹² al combinar gemcitabina con 5-fluorouracilo en 37 pacientes, registraron 14% de respuestas parciales y supervivencia de 4.4 meses. Aparentemente, la combinación del análogo de pirimidinas con docetaxel¹³ o con epirrubicina¹⁴ tampoco han mejorado la respuesta terapéutica de esta neoplasia y se asocia con la producción de mayores efectos secundarios. Otra estrategia ha sido la combinación de gemcitabina a dosis de 20 mg/m² semanal y radioterapia, la cual parece ser prometedora, pero el estudio aún es joven.¹⁵

CONCLUSIONES

Gemcitabina, análogo de pirimidinas, es un fármaco activo en el cáncer de páncreas con algunas respuestas de duración prolongada y mejoría subjetiva reflejada en la calidad de vida. Aún cuando los porcentajes de respuestas completas asociadas a la utilización del medicamento son bajos, la limitada toxicidad asociada a este medicamento sugiere emplear a este fármaco en pacientes con cáncer de páncreas avanzado. Se requieren más estudios que valoren nuevas estrategias terapéuticas, como monoterapia o terapia combinada, que puedan mejorar las expectativas de supervivencia en este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dirección General de Epidemiología. Registro Histopatológico de Neoplasias en México. *Epidemiología* 1997; 15-57.
2. Tempero MA, Varizi IA, Rasmussen B. Upper gastrointestinal cancer. In: Kirwood JM Lotze MT, Yasko IM. *Current cancer therapeutics*. 3rd ed. Philadelphia, USA: Churchill-Livingstone, 1998; 137-155.
3. Storniolo A, 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* 1999; 85: 1261-1268.

4. Burris H, Storniolo AM. Assessing clinical benefit in the treatment of pancreas cancer: gemcitabine compared to 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* 1997; 33 (supl 1): s18-s22.
5. Plunkett W, Huang P, Xu YZ et al. Gemcitabine, metabolism, mechanism of action and self potentiation. *Sem Oncol* 1995; 22 (supl 11): 3-10.
6. Plunkett W, Huang P, Gandhi V. Preclinical characteristics of gemcitabine. *Anti-Cancer Drugs* 1995; 6 (supl 6): 7-13.
7. Boudewijn J, Ruiz V, Boven E et al. Schedule dependent antitumor effect in vivo model systems. *Sem Oncol* 1996; 22 (supl 11): 42-46.
8. Kelly K. Overview of the randomized phase III trial in non small cell lung cancer in North America. *Sem Oncol* 1997; 24 (supl 8): 2-6.
9. Tonato M, Mosconi AM, Martin C. Safety profile of gemcitabine. *Anti-Cancer Drugs* 1995; 6 (supl 6): 27-32.
10. Gerson R, Serrano A, Flores F et al. Gemcitabina en cáncer avanzado: Estudio fase I. *Rev Inst Nac Cancerología* 1998; 44: 72-76.
11. Carmichael J, Fink U, Russell RCG et al. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Br J Cancer* 1996; 73: 101-105.
12. Berlin JD, Adak S, Vaughn DJ et al. A phase II study of gemcitabine and 5-fluorouracil in metastatic pancreatic cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3296). *Oncology* 2000; 58: 215-218.
13. Cascinu S, Gasparini G, Catalano V et al. A phase I-II study of gemcitabine and docetaxel in advanced pancreatic cancer: a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Ann Oncol* 1999; 10: 1377-1379.
14. Schelthauer W, Kornek GV, Raderer M et al. Phase II trial of gemcitabine, epirubicin and granulocyte colony-stimulating factor in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 1999; 80: 1797-802.
15. Blackstock AW, Berndt SA, Richards F et al. Phase I trial of twice-weekly gemcitabine and concurrent radiation in patients with advanced pancreatic carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2208-2212.