

טיפול בקרינה תלת־ממדית במישלב עם גמציטבין (Gemcitabine) במנה מלאה כטיפול בחולה עם סרטן לבלב מתקדם שלא ניתן לנתח

ספי מנדלוביץ^{1*}, צבי סיימון^{2**}, יוליה קונדל², טניה רבין², רפאל קטן², רפאל פפר²

¹הפקולטה לרפואה של אוניברסיטת בן גוריון, ²המכון לאונקולוגיה, מרכז שיבא והפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל־אביב

תקציר

גמציטבין היא תרופה המחוללת בתאי סרטן הבלב רגישות לנזק מקרינה. טיפול המישלב גמציטבין במינון מלא עם קרינה תלת־ממדית לשדה קרינה מצומצם, מהווה גישה חדשנית בטיפול בסרטן לבלב מתקדם בלתי ניתן לניתוח.

המטרה במחקר הנוכחי הייתה לסכם את התוצאות, הסבילות והרעילות של הטיפול המשולב.

נערך מחקר רטרוספקטיבי עם איסוף מידע מהתיקים, מירשם האוכלוסין ועיבוד סטטיסטי באמצעות SPSS. הקרינה שתוכננה באמצעות טומוגרפיה מחשבית כוונה לגוש השאתי, ללא הניקוז הלימפטי האזורי, וניתנה ב־15 מיקטעים של Gy 2.4 למנה כוללת של Gy 36. התרופה גמציטבין ניתנה בתחילת כל שבוע במינון של 1,000 מ"ג/מ"ר.²

השפעות־הלוואי במערכת העיכול העליונה דורגו על־פי אמות־המידה המקובלות. מבחינה שלטה מקומית הוגדרה התגובה לטיפול על־פי המדדים של RECIST, דהיינו, תגובה חלקית משמעותה ירידה של 30% לפחות בקוטר הארוך ביותר של המימצא.

מתוך 19 חולים, 18 סיימו את הטיפול ללא צורך בפסק זמן במהלך הטיפול המשולב. בהמשך פיתחו 4 חולים רעילות קשה בדרכי־העיכול העליונות. בעת ההערכה הראשונית ניצפתה תגובה חלקית טובה ב־37% והקלה קלינית חשובה ב־52% מהמטופלים. ההישרדות החציונית הייתה 11.7 חודש שים.

גמציטבין במינון מלא עם קרינה תלת־ממדית לשדה מצומצם הוא טיפול הנסבל היטב. כמו־כן, הוא גורם לשיעור נמוך יחסית של רעילות קשה בדרכי־העיכול העליונות בהשוואה למישלב התרופה עם שדות הקרינה המקובלים, הכוללים הן את השאת והן את הניקוז הלימפטי. תגובה חלקית טובה ניצפתה ביותר משליש מהמטופלים; יציבות בגודל השאת המוקרנת בשאר החולים; וכן הקלה בכאב ושיפור קליני משמעותי בקרב מחציתם. כמחצית מהחולים שרדו למעלה משנה.

לסיכום, טיפול זה מתאפיין בסבילות טובה ובשיעור השפעות־לוואי קטן יחסית, המניב תוצאות זהות לסדרות אחרות של כימורדיותרפיה עדכנית ולעיתים אף עולה עליהן.

הקדמה

סרטן לבלב הוא מחלה קטלנית, ולמרות ההתקדמות באמצעי האיבחון והטיפול, לא חל שיפור משמעותי בתוחלת־החיים

* המאמר נכתב כחלק מן הדרישות האקדמיות לקבלת תואר M.D. בפקולטה לרפואה של אוניברסיטת בן גוריון, באר־שבע.

** למחבר ראשון ושני חלק שווה בכתיבת המאמר.

של חולים אלה בעשרים השנים האחרונות. רוב החולים מאובחנים עם מחלה מתקדמת מקומית העוטפת כלי־דם חיוניים ולכן אינם מועמדים לניתוח. לכן, רק ב־10% מהחולים ניתן לבצע כריתה מלאה של השאת בניתוח על־שם וויפל, אשר כרוך בתחלואה נלווית. מזה כשני עשורים הטיפול המקובל בחולים עם מחלה מתקדמת שלא ניתן לנתחם הוא מישלב של כימותרפיה ורדיותרפיה (להלן כימורדיותרפיה). גישה זאת התבססה על תוצאות מחקרים שנערכו על־ידי קבוצת המחקר המכונה Gastrointestinal Tumor Study Group. במחקרים הללו הודגם יתרון בהישרדות לכימורדיותרפיה על־פני כימותרפיה בלבד [1]. בעבודה שתוצאותיה פורסמו בשנת 1981 בקרב 194 חולים עם מחלה מקומית מתקדמת, 40% מהחולים שטופלו ברדיותרפיה במישלב עם פלאוראציל שרדו 12 חודש לעומת 10% בזרוע של רדיותרפיה בלבד [2].

התפתחות חשובה בתחום הטיפול בסרטן הבלב הייתה פיתוח התרופה Difluoro-2'-2'-deoxycytidine (dFdCyd), להלן גמציטבין. תרופה זו אושרה על־ידי ה־FDA בשנת 1996 הודות להטבה קלינית משמעותית בעקבות הטיפול בה, שהתבטאה בירידה בכאב, ובשיפור בתיאבון ובאיכות־החיים בקרב חולים עם סרטן לבלב המשלה גרורות. יחד־עם־זאת, התרופה הובילה לשיפור צנוע בלבד בהארכת תוחלת־החיים (חציון הישרדות של 5.56 לעומת 4.41 חודשים והישרדות לשנה של 18% לעומת 2%, בהתאמה) [3]. מימצאים מעודדים אלו בתחום איכות־החיים הובילו למתן תרופה זו כטיפול בכל שלבי המחלה: בשלב מחלה המשלחת גרורות, בשלב מחלה מתקדמת מקומית, ובשלב של טיפול אדג'ובנטי לאחר ניתוח. לעומת הטיפול בכימורדיותרפיה, גמציטבין נחשב לטיפול לא רעיל המשפר את איכות־החיים. לדעת מומחים רבים, הטיפול בגמציטבין בלבד מהווה חלופה טיפולית מקובלת במחלה מתקדמת מקומית לצד כימורדיותרפיה או לצורך היכללות במחקר קליני.

חוקרים מאוניברסיטת משיגן מצאו, כי טיפול מוקדם בגמציטבין בתאי סרטן לבלב כמעט מכפיל את ההשפעה של קרינה מיינת על הרג תאי סרטן. תופעה זו מכונה "ריגוש לקרינה". אומנם המנגנון אינו לגמרי ברור, אך הוא קשור כנראה לירידה במאגרי הנוקלאוטידים התוך־תאיים בעקבות הטיפול בגמציטבין [4]. בניסויים בחיות מעבדה ובניסויים קליניים התברר, כי התרופה משפיעה אף על רקמות בריאות ומגבירה את נזקי הקרינה [5]. במטרה לנצל את יתרונות התרופה בהרג תאי סרטן יחד עם קרינה ולצמצם את הנזק לאיברים סמוכים, נקטו החוקרים

מלות מפתח: כימורדיותרפיה; סרטן לבלב.

לוואי, פרוטוקול טיפולי, רעילות טיפולית ושינוי במשקל לאורך הטיפול. השפעות-הלוואי דורגו על-פי אמות-המידה המקובלות של קבוצת המחקר לקרינה אונקולוגית והמוסד הלאומי לסרטן בארה"ב, ה-Radiation Therapy Oncology Group-RTOG וה-CTC Common Toxicity Criteria.

היות ועיקר הרעילות מתבטא במערכת העיכול העליונה, הושם דגש מיוחד על ליקוט כל מידע בהקשר זה ודירוג הרעילות לארבע דרגות שונות, כמפורט בטבלה 2.

מבחינה שלטונה מקומית הוגדרה התגובה לטיפול לפי המדדים של RECIST, דהיינו, תגובה חלקית שפירושה ירידה של 30% לפחות בקוטר הארוך ביותר של המימצא, לעומת החמרה המוגדרת כעלייה של 20% לפחות בקוטר הארוך ביותר. הישרדות החולים הוגדרה מתאריך איבחון המחלה ועד לתאריך המוות, אשר נלקח מתוך תעודות הפטירה. עיבוד סטטיסטי לצורך חישוב ההישרדות על-פי שיטת Kaplan-Meier נערך באמצעות תוכנת SPSS (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA).

פ ר ט י הפ ר ו ט ו ק ו ל ה ט י פ ו ל י

א' קרינה: הטיפול בקרינה תוכנן בהדמיה באמצעות טומוגרפיה מחשבית כאשר החולה שוכב על הגב. כל החולים קיבלו חומרי-ניגוד בדרך פומית (טלבריקס), על-מנת לזהות טוב יותר את הקיבה והתריסרון. השאת בלבב סומנה על-גבי חתכי הטומוגרפיה המחשבית על-ידי אונקולוג קרינה, כשהוא נעזר ברדיו לוג איבחוני. נפח הקרינה המוקרן הוגדר כנפח השאת עם שוליים של 0.5 ס"מ. נפח המטרה המתוכנן היה 293 סמ"ק בממוצע עם טווח של 137-850.

קשריות-הלימפה לא הוקרנו לצורך טיפול מונע. הקיבה, התריסרון ושתי הכליות סומנו. הקרינה תוכננה באמצעות מערכת תכנון קרינה בתלת-ממדים (ECLIPSE של חברת VARIAN). בדרך-כלל בוצעו 5-4 שדות קרינה, תוך הקפדה שלא לחרוג ממנת קרינה של 21 Gy ליותר משליש גודלה של כל כליה, תוך ניסיון להפחית ככל שניתן את מנת הקרינה לקיבה ולתריסרון. כל התוכניות עברו לפני הטיפול ביקורת איכות בידי רופא בכיר ופזיקאי נוסף. הקרינה ניתנה סך-הכל ב-15 מיקטעים של 2.4 Gy חמישה ימים בשבוע במשך שלושה שבועות רצופים (טבלה 1).

ב' כימותרפיה: גמציטבין במינון 1,000 מ"ג/מ"ר² ניתן פעם בשבוע בימי ראשון, לפני הטיפול בקרינה, בעירוי לתוך-הווריד, במשך 30 דקות. הטיפול ניתן בימים 1, 8 ו-15 מתוך מחזור טיפול של 28 יום. שבועיים לאחר סיום הקרינה חודשו הטיפולים בגמציטבין שבועי.

ט ב ל ה 1: רישום טיפולי

שבוע	1	2	3	4	5	6	7
גמציטבין	X	X	X		X	X	
טיפול בקרינה		X	X	X			

ממישיגן בגישה חדשנית. הנחת היסוד הייתה, כי על-מנת להשיג השפעה מקומית וכלל-מערכתית מיטבית, יש לתת מנה מרבית של גמציטבין. ידוע מניסיון קליני, כי כאשר מקרינים אזורים נרחבים של ריקמה בריאה (כגון ריאות או רירית של דרכי-הנשימה ודרכי-העיכול), מגדילה תוספת של גמציטבין באופן משמעותי את השפעות-הלוואי המאוחרות של הקרינה ועלולה לגרום למוות. על-מנת לצמצם את נזקי הקרינה, הוחלט להקרין אך ורק את הגוש בלבב, מבלי להקרין את קשריות-הלימפה האזוריות, תוך תכנון קרינה תלת-ממדית קפדנית באמצעות טומוגרפיה מחשבית. לצורך קביעת מנת הקרינה הנסבלת במישלב עם גמציטבין במינון 1,000 מ"ג/מ"ר², נערך מחקר מדורג של מינוני קרינה עולים. בסופו נקבעה מנה של 36 ב-15 מקטעי 2.4 Gy כמנת הקרינה המומלצת המרבית, מאחר שמנת קרינה גבוהה יותר כרוכה הייתה ברעילות ניכרת בדרכי-העיכול, בעיקר דם, בצקת, חסימה והתנקבות של התריסרון [6].

על בסיס עבודה, זו טופלו במרכז הרפואי שיבא בין השנים 2000-2005 כל החולים בסרטן בלבב מתקדם בלתי ניתן לניתוח בקרינה ל-GY36 עם מינון מלא של 1000 מ"ג/מ"ר² גמציטבין. המטרה במחקר רטרוספקטיבי זה הייתה לסכם את התגובה לטיפול, הישרדות החולים, והסבילות והרעילות של הטיפול המשולב.

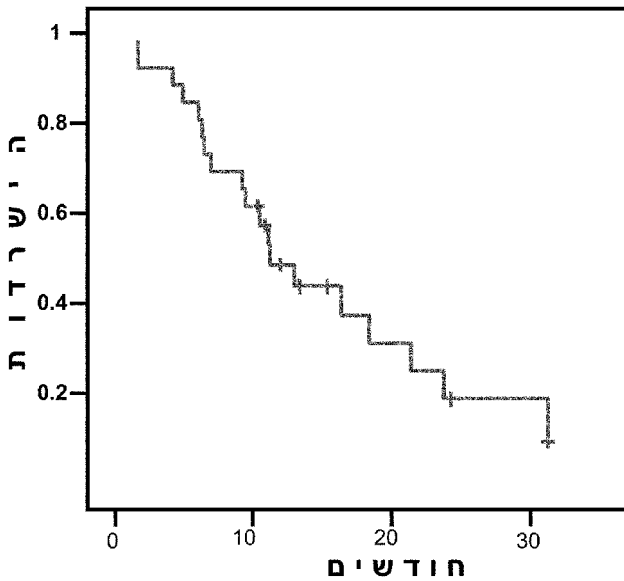
ש י ט ו ת ו ח ו ל י מ

מתוך יומן ההדמיה לתכנון טיפול בקרינה אותרו כל החולים שעברו תכנון קרינה לסרטן בלבב.

לאחר קבלת אישור ועדת הלסינקי, לוקטו הנתונים הקליניים אודות החולים מתוך מאגרי המידע של המכון האונקולוגי בשיבא ומתוך תיקי החולים. אלה כללו מידע דמוגרפי, מצב מחלה, הקלה בכאב, השפעות-

ט ב ל ה 2: דירוג הרעילות בדרכי העיכול לפי אמות-המידה המקובלות של קבוצת המחקר של קרינה אונקולוגית והמוסד הלאומי לסרטן בארה"ב

דירוג רעילות	דרגה 0	דרגה 1	דרגה 2	דרגה 3	דרגה 4
ללא שינוי	ללא שינוי	אנורקסיה עם ירידה של 5% במשקל לעומת תחילת הטיפול / בחילה אשר אינה דורשת טיפול	אנורקסיה עם ירידה של 15% במשקל לעומת תחילת הטיפול / בחילה או הקאות אשר דורשות אנטימימטיקה / כאב בטן אשר מחייב משככי כאב (Analgesics)	אנורקסיה עם ירידה של 15% במשקל לעומת תחילת הטיפול / בחילה או דורשת הזנה לתוך הבטן או תמיכה פרנטרלית. בחילה או הקאות אשר דורשים הזנה תוך-ביטנית או תמיכה פרנטרלית / כאב בטן קשה שלא משתפר בעזרת תרופות / המטמזה או צואה דמית / הרחבה של לולאות מעי בצילום רנטגן	חסימת מעי דק חרידה (Sub-acute) או חדה (Acute), התנקבות המעי, דימום ממערכת העיכול אשר מחייב עירוי דם / כאב בטן אשר דורש הפחתת לחץ (דה-קומפרסיה) באמצעות צנתר או מעקף
מספר החולים	6	5	4	3	1



תרשים 1: הישרדות החולים לפי שיטת Kaplan Meier

למרות מתן מינון מלא של גמציטבין, נובע משדה הקרינה המצומצם החושף נפח קטן יותר לקרינה.

בשנים האחרונות פורסמו מספר עבודות הקוראות תגר על הטיפול בכימורדיותרפיה בחולי סרטן הלב. למרות שההישרדות בקרב החולים שטופלו בכימורדיותרפיה טובה יותר, אין הם ממהרים להמליץ על הטיפול המשולב כטיפול המועדף בכל החולים משתי סיבות עיקריות: (1) מספר החולים בסדרות כימורדיותרפיה קטן יחסית; (2) רעילות הטיפול, שחייבה הפחתה משמעותית במינון הגמציטבין בזמן הטיפול בקרינה, והפחתה זו עלולה לפגוע ביעילות הטיפול אם המחלה מערכתית. בנוסף, יש המקישים מהטיפול המוצלח בכימותרפיה בלבד על קבוצת חולים שנותחו ומקבלים טיפול אדג'ובנטי. בשנת 2004 הראתה קבוצת המחקר האירופאי לסרטן הלב, כי הטיפול האדג'ובנטי לאחר ניתוח בכימותרפיה בלבד (מסוג פלאורור-אורציל) השיג הישרדות חצינית של 19.7 חודשים לעומת 15.5 חודשים בלבד בזרוע שטופלה ברדיותרפיה [14]. מחקר זה חיזק את הספקנים באשר ליעילות הטיפול בכימורדיותרפיה. לעומת זאת, לדעת רבים מצויים במחקר זה מספר ליקויים שאינם מאפשרים את פסילת הטיפול בקרינה: מנת ההקרנה הייתה נמוכה מאוד, תיכונן הקרינה לא בוצע בכדיקת דימות תלת-ממדית, ונמצאו ליקויים בשיטת ההגרלה, בדיווח ובמשמעות הסטטיסטית. אולם מכל הסיבות שצוינו לעיל, בהנחיות קליניות חדשות מאירופה מומלץ על כימותרפיה בלבד במחלה מקומית מתקדמת, ומוזכרת תוספת קרינה בחולים נבחרים בלבד [15, 16]. בעבודה שלנו הראנו, כי ניתן לשלב טיפול מוקדי בקרינה יחד עם מנה מלאה של גמציטבין, ובאופן זה להשיג את התועלת המרבית משתי צורות הטיפול.

לסיכום, לעבודה זו מספר חסרונות. ראשית, לא דווח מהו מירווח הזמן ממועד הטיפול ועד להישנות המחלה. מימצא זה חשוב להערכת משך התגובה. עם זאת, קשה יותר לאבחן במדויק

ג' טיפול תומך: כל החולים טופלו באומפרוזול 40 מ"ג ביום מיום תחילת הקרינה למשך 3 חודשים, בניסיון למנוע כיב בקיבה או בתריסרון.

ד' מעקב: במהלך הטיפול נבדקו החולים פעם בשבוע, על-מנת לבחון את הרעילות הטיפולית. חודש לאחר סיום הטיפול עברו החולים טומוגרפיה מחשבת ובדיקה גופנית, ובהמשך בוצע מעקב זה אחת לחודשיים.

תוצאות

שלושים-ושישה חולים טופלו בקרינה לסרטן בלבב במרכז הרפואי שיבא בין השנים 2000 עד ינואר 2005. מתוכם, לא נכללו במחקר שישה חולים עם מחלה משלחת גרורות ו-11 חולים שקיבלו טיפול משלים בקרינה לאחר ניתוח לכריתת השאת. כך נותרו לצורך מחקר זה 19 חולים בשלב מחלה מתקדמת מקומית. הגיל הממוצע של החולים היה 62.8 שנה (40-84 שנה). שמונה-עשר חולים סיימו את הטיפול כמתוכנן בסבילות טובה, למעט מטופל אחד שלקה בבחילות והקאות מרובות גם לפני הטיפול, והפסיק אותו כעבור שבוע. הערכת התגובה לטיפול באמצעות טומוגרפיה מחשבת בוצעה 4-6 שבועות לאחר סיום הטיפול בקרינה. ניצפתה תגובה חלקית בקרב 7 חולים (37%) לפי מדדי RECIST, ובחולה אחד איפשרה הקטנת השאת ביצוע כריתה. בקרב 12 חולים נוספים (63%) לא ניצפתה החמרה, ולכן ניתן להגדיר את מצבם כלוקים במחלה יציבה מבחינת שליטה מקומית. מבחינה קלינית, בקרב 10 חולים (52%) חלה הקלה משמעותית בכאב אשר התבטאה בהפחתת המינון בטיפול משך הכאבים. חציין ההישרדות היה 11.2 חודשים (תרשים 1).

בקרב 4 חולים ניצפתה רעילות בדרגה III-IV במערכת העיכול העליונה. חולה אחד דימם ממערכת העיכול וקיבל 3 מנות דם, ואילו שלושת החולים האחרים אושפזו לצורך טיפול בעירוי עקב הקאות שלא הגיבו לטיפול בדרך פומית.

באנדוסקופיה שבוצעה כחודשיים לאחר סיום הטיפול ב-3 מתוך 4 החולים האלה הודגם כיב בקיבה או בתריסרון. שאר החולים לקו בתסמינים קלים בלבד (טבלה 2).

דיון

מניסיוננו עלה, כי הטיפול בגמציטבין במינון מלא במישלב עם קרינה תלת-ממדית לשדה מצומצם נסבל היטב על-ידי החולים, עם שיעור נמוך יחסית של רעילות קשה בדרגה העיכול העליונה. תגובה חלקית טובה הודגמה בלמעלה משליש מהמטופלים, יציבות בגודל השאת המוקרנת הודגמה במרבית החולים, והקלה בכאב יחד עם שיפור קליני משמעותי הודגמה במחצית מהחולים. כמחצית החולים שרדו למעלה משנה, ומספר זה דומה למדווח בסדרות אחרות של כימורדיותרפיה [6, 7], וטוב יותר ממישלים חדשים של תרופות כימותרפיות וביולוגיות ללא מתן טיפול בקרינה [8-10].

נעשו מספר ניסיונות לשלב בין הקרינה המסורתית, הכוללת את אזור השאת ואת הניקוז הלימפטי, לבין התרופה גמציטבין, כטיפול בלוקים בסרטן בלבב מתקדם מקומית. Wolff וחב' [11] בחרו במינון גמציטבין התחלתי של 500 מ"ג/מ"ר², אולם מנה זו התבררה כרעילה ביותר במישלב עם קרינה. מינון התרופה הופחת ל-350 מ"ג/מ"ר², אך גם במינון זה לקו חולים רבים בהשפעות-לוואי קשות ונאלצו בעקבות זאת להפסיק את הטיפול [12]. במחקר הנוכחי הייתה הסבילות מצוינת: כל החולים, למעט אחד, סיימו את הטיפול ללא צורך בפסק זמן. לפי עיבוד סטטיסטי של החוקרים ממישיגן [13] התברר, כי ההבדל בסבילות וברעילות

8. *Oettle H, Richards D, Ramanathan RK & al*, A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol*, 2005; 16: 1639-45.
9. *Moore MJ, Goldstein D, Hamm J & al*, Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 1.1966-960.
10. *Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F & al*, Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*, 2006; 24: 3946-3952.
11. *Wolff RA, Evans DB, Gravel DM & al*, Phase I trial of gemcitabine combined with radiation for the treatment of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*, 2001; 7: 2246-2253.
12. *Epelbaum R, Rosenblatt E, Nasrallah S & al*, Phase II study of gemcitabine combined with radiation therapy in patients with localized, unresectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol*, 2002; 81: 138-143.
13. *Murphy JD, Adusumilli S, Griffith KA & al*, Full-dose gemcitabine and concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007; 68: 801-8.
14. *Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H & al*, A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*, 2004; 350: 1200-1210.
15. *Verslype C, Van Cutsem E, Dicato M & al*, The management of pancreatic cancer. Current expert opinion and recommendations derived from the 8th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2006. *Ann Oncol*, 2007; (18 Suppl) 7: vii1-vii10.
16. *Yip D, Karapetis C, Strickland A & al*, Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006; 3: CD002093.

הישנות של המחלה, מאחר שפעמים רבות קיים פיזור על-פני הצפק שאינו מודגם תמיד בבדיקת דימות. שנית, מספר החולים קטן יחסית ודרוש ניסיון נוסף בגישה זו.
 אין בכוחה של עבודה זו להכריע את המערכה, ודרושים מחקרים קליניים נוספים עם מספר גדול של חולים שיאפשרו לענות על השאלה: מהו הטיפול הטוב ביותר בסרטן לבלב שאינו ניתן לניתוח? הנטייה שלנו, לנוכח התוצאות הטובות שדווח עליהן במחקר הנוכחי, היא להמליץ על קרינה תלת-ממדית לשדה קטן במישלב עם מנה מלאה של גמציטבין.

ב י ב ל י ו ג ר פ י ה

1. *Gastrointestinal Tumor Study Group*. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst*, 1988; 80: 751-755.
2. *Moertel CG, Frytak S, Hahn RG & al*, Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer*, 1981; 48: 1705-1710.
3. *Burriss HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J & al*, Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*, 1999; 7: 2413-5.
4. *Shewach DS & Lawrence TS*, Radiosensitization of human solid tumor cell lines with gemcitabine. *Semin Oncol*, 1996; 23: 65-71.
5. *Eisbruch A, Shewach DS, Bradford CR & al*, Radiation concurrent with gemcitabine for locally advanced head and neck cancer: a phase I trial and intracellular drug incorporation study. *J Clin Oncol*, 2001; 19: 792-799.
6. *McGinn CJ, Zalupski MM, Shureiqi I & al*, Phase I trial of radiation dose escalation with concurrent weekly full-dose gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*, 2001; 19: 4202-4208.
7. *Brade A, Brierley J, Oza A & al*, Concurrent gemcitabine and radiotherapy with and without neoadjuvant gemcitabine for locally advanced unresectable or resected pancreatic cancer: a phase I-II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007; 67: 1027-1036.

מחבר מכותב: צבי סיימון, המכון לאונקולוגיה, מרכז רפואי שיבא, מסונף לפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל-אביב, תל-השומר 52621
 טלפון: 03-5302290, פקס: 03-5305781
 דוא"ל: symonz@sheba.health.gov.il