

# Gemcitabine en radiotherapie: een potentieel aantrekkelijke combinatie

## Gemcitabine and radiotherapie: a potential promising combination

B. Pauwels, A. Wouters, O. Vanderveken, D. van Gestel, P. Specenier, M. Peeters, F. Lardon en J. B. Vermorken

### Samenvatting

De combinatie gemcitabine en radiotherapie lijkt een veelbelovende combinatietherapie. Een grote hoeveelheid experimentele gegevens toont aan dat gemcitabine een belangrijke 'radiosensitiser' is in vitro en in vivo. Verschillende mechanismen zijn verantwoordelijk voor het radiosensitiserend effect. De klinische toepassing van deze combinatie dient met de nodige voorzichtigheid te worden geïmplementeerd door een toegenomen toxiciteit ter hoogte van de omgevende normale weefsels. Dit overzichtsartikel bespreekt de preklinische gegevens over het radiosensitiserend effect van gemcitabine en de klinische studies die zijn uitgevoerd met de combinatie gemcitabine/radiotherapie, alsook het onderzoek van deze combinatie met moleculaire doelgerichte behandelingen.

*(Ned Tijdschr Oncol 2011;8:11-21)*

### Summary

The combination of gemcitabine and radiotherapy seems a promising combined modality therapy. A body of experimental evidence shows that gemcitabine is a potent radiosensitizer in vitro as well as in vivo. The observations so far indicate that various mechanisms are responsible for the radiosensitizing effect. The clinical application of this combination has to be implemented carefully because of an increased toxicity to normal tissues. This review summarizes the preclinical data that support the use of gemcitabine as a radiosensitizing agent and the clinical trials that have been conducted. In addition, new combinations of gemcitabine and radiotherapy with targeted therapies are described.

### Inleiding

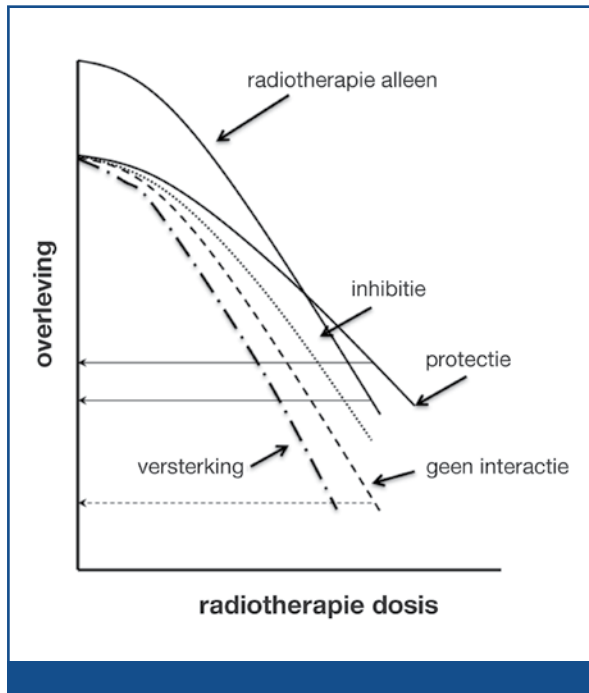
De combinatie van chemotherapie met radiotherapie wordt voornamelijk toegepast vanwege de onafhankelijke cytotoxische effecten van beide behandelingsmodaliteiten. Daarnaast vernietigen sommige cytotoxische middelen bovendien niet alleen de

tumorcellen door hun eigen cytotoxische werking, maar kunnen tegelijkertijd de effecten van radiotherapie versterken. Cytotoxische middelen die de potentie hebben om tumorcellen gevoelig(er) te maken voor radiotherapie worden gedefinieerd als 'radiosensitisers'. Dankzij deze radiosensitisatie kunnen

**Auteurs:** mw. dr. B. Pauwels, postdoctoraal onderzoeker, mw. drs. A.W. Wouters, PhD, predoctoraal onderzoeker, dhr. prof. dr. F. Lardon, PhD, hoofd Laboratorium voor Kankeronderzoek en Klinische Oncologie, Laboratorium voor Kankeronderzoek en Klinische Oncologie, Universiteit van Antwerpen, dhr. dr. O. Vanderveken, kno-arts, afdeling Otorhinolaryngologie, Hoofd-halschirurgie, dhr. dr. D. van Gestel, radiotherapeut, Universitaire Radiotherapie Antwerpen, dhr. dr. P. Specenier, oncoloog, dhr. prof. dr. M. Peeters, diensthoofd Medische oncologie, dhr. prof. dr. J.B. Vermorken, emeritus professor Oncologie, Afdeling Medische Oncologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen. Correspondentie graag richten aan: mw. dr. B. Pauwels, postdoctoraal onderzoeker, Laboratorium voor Kankeronderzoek en Klinische Oncologie, Universiteit Antwerpen, Universiteitsplein 1, 2610 Wilrijk, België, tel.: 0032 32 65 25 76, e-mailadres: bea.pauwels@ua.ac.be Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** gemcitabine, radiosensitisatie, radiotherapie

**Key words:** gemcitabine, radiosensitisation, radiotherapy



**Figuur 1.** Beschrijving van de interactieve processen tussen een cytotoxisch agens en bestraling.

de resultaten van de combinatie radiotherapie en chemotherapie (chemoradiatie) veelbelovend zijn, zowel voor wat betreft een toegenomen locoregionale tumorcontrole, maar mogelijk ook door een vermindering van metastasering.

Radiotherapie en chemotherapie kunnen op verschillende manieren met elkaar interageren: beide behandelingen werken onafhankelijk van elkaar (additief effect), of er vindt een interactie plaats die het effect van beide behandelingen versterkt (synergistisch effect) of tegenwerkt (antagonistisch effect) (zie *Figuur 1*). Zowel in-vitro- en in-vivostudies als klinische studies tonen betere behandelingsresultaten met chemoradiatie bij locoregionaal vergevorderde tumoren. Additieve of synergistische anti-tumoreffecten zonder een substantiële toename in toxiciteit kunnen resulteren in een therapeutisch voordeel.

De combinatie gemcitabine en radiotherapie is veelbelovend. Nochtans moet de klinische toepassing ervan zorgvuldig uitgevoerd worden door een toename van toxiciteit op de normale weefsels.<sup>1</sup> In dit manuscript wordt de combinatie gemcitabine/radiotherapie besproken evenals verder onderzoek naar combinaties hiervan met moleculaire doelgerichte behandelingen ('targeted therapies').

## Gemcitabine

Gemcitabine (2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine (dFdC)) is een deoxycytidine-analoog en kan gebruikt worden bij de behandeling van verschillende solide tumoren, waaronder niet-kleincellige longkanker, hoofd-halskanker, en tumoren van de blaas, borst, ovarium, cervix, pancreas, galwegen en blaas, alsook sommige hematologische maligniteiten.

### Werkingsmechanisme

Gemcitabine wordt opgenomen in de cel door gefaciliteerde diffusie met behulp van transportmoleculen, voornamelijk 'human equilibrative' of 'human concentrative' nucleosidetransportmoleculen (hENT of hCNT).<sup>2</sup> Gemcitabine wordt intracellulair geactiveerd door het enzym deoxycytidinekinase, dat een fosfaatgroep toevoegt aan de 5'-positie van de ribosegroep, waardoor dFdC-monofosfaat (dFdCMP) ontstaat. Daaropvolgende fosforyleringen vormen de actieve metabolieten, gemcitabine-difosfaat (dFdCDP) en -trifosfaat (dFdCTP), die inwerken op DNA en RNA en verantwoordelijk zijn voor het cytotoxisch effect. Het belangrijkste werkingsmechanisme van gemcitabine is een gevolg van een competitieve incorporatie van dFdCTP en dCTP in DNA.<sup>3-5</sup> Na incorporatie van dFdCTP is het enzym DNA-polymerase in staat om afhankelijk van het celtype, nog 1 of meerdere nucleotiden toe te voegen, voordat DNA-fragmentatie en celdood optreden. Het cytotoxisch effect van gemcitabine is gecorreleerd met de vorming van dFdCTP, incorporatie in het DNA en inhibitie van de DNA-synthese.<sup>4-7</sup> Gemcitabine veroorzaakt tevens een S-fase-arrest en induceert apoptose.<sup>8-11</sup> dFdCDP interfereert met het enzym ribonucleotide-reductase, waardoor een depletie van deoxynucleotide-trifosfaten (dNTPs) veroorzaakt wordt, die nodig zijn voor de DNA-synthese. Dit mechanisme zou een rol kunnen spelen bij apoptose door het DNA-herstelmechanisme te beïnvloeden. Verder zijn er verschillende zelf-potentierende mechanismen beschreven, zoals remming van het dCMP-deaminase en het CTP-synthetase, die leiden tot een toename van de actieve verbindingen (zie *Figuur 2*). Inactivering van de actieve gemcitabine-metabolieten is een gevolg van deaminatie van gemcitabine zelf of van dFdCMP tot de metabolieten 2',2'-difluoro-2'-deoxyuridine (dFdU) of 2',2'-difluoro-2'-deoxyuridine monofosfaat (dFdUMP). Deze deaminatie wordt veroorzaakt door respectievelijk de enzymen deoxycyti-

dine-deaminase en deoxycytidilaat-deaminase (zie *Figuur 2*). dFdU is 1.000 keer minder actief dan gemcitabine.<sup>14,15</sup>

## De combinatie gemcitabine en radiotherapie

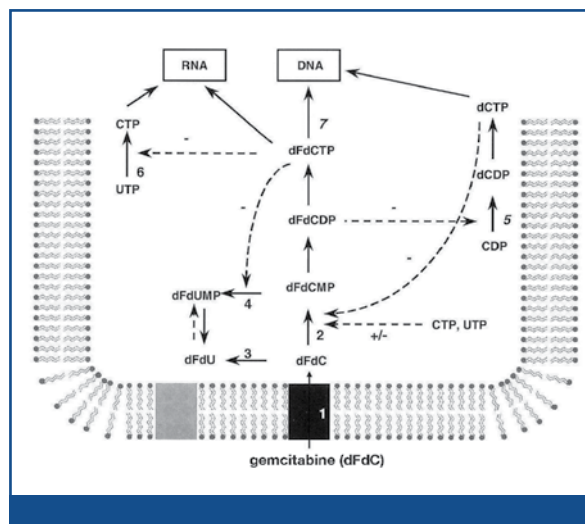
Naast een cytotoxisch effect heeft gemcitabine ook een sterk radiosensitiserend vermogen. Nucleosideanalogen zijn immers aantrekkelijke verbindingen om te combineren met ioniserende straling. Zij beschikken over de mogelijkheid om het herstel te remmen van de door ioniserende straling veroorzaakte genomische DNA-schade. Daarnaast kunnen zij, door hun toxiciteit voor met name prolifererende cellen, het aantal klonogene tumorcellen verminderen en dus de repopulatie tijdens gefractioneerde radiotherapie vertragen. Ten slotte, kunnen nucleosideanalogen, nadat ze geïncorporeerd zijn in het DNA-herstelstuk, een apoptotische respons teweegbrengen vergelijkbaar met datgene dat wordt waargenomen tijdens replicatie.

Verschillende preklinische en klinische studies zijn uitgevoerd om het radiosensitiserend effect van gemcitabine te bestuderen en de klinische toepassing van de combinatie gemcitabine/radiotherapie te optimaliseren. Het radiosensitiserend mechanisme van gemcitabine is echter nog niet volledig opgehelderd en het optimale behandelingsschema is evenmin definitief bepaald.

### Radiosensitisatie door gemcitabine in vitro

Een radiosensitiserend effect van gemcitabine werd waargenomen in knaagdiercellen en humane tumorcellen afkomstig van pancreascarcinoom, niet-kleincellig longcarcinoom, hoofd-halscarcinoom, colorectaalcarcinoom, borstcarcinoom en cervixcarcinoom. Afhankelijk van de cellijn, de concentratie gemcitabine, het behandelingsschema en de proliferatiestatus van de tumorcellen (plateaufase versus exponentiële groei) varieert de 'dosis-enhancement-factor' (DEF) van 1,1 tot 3,0.<sup>2</sup>

Het voordeel van gemcitabine is dat het radiosensitisatie kan induceren met concentraties die 1.000 keer lager zijn dan de waargenomen plasmaconcentraties bij normale doseringen.<sup>16</sup> Wel is duidelijk dat het radiosensitiserend effect van deze niet of nauwelijks cytotoxische concentraties stijgt met toenemende gemcitabine-concentratie en met de exponentieel.<sup>9,17-20</sup>



**Figuur 2.** Metabolisme en werkingsmechanisme van gemcitabine: 1. gefaciliteerde diffusie humane nucleoside-transporters; 2. deoxycytidine-kinase (dCK); 3. deoxycytidine-deaminase; 4. deoxycytidilaat deaminase; 5. ribonucleotide reductase; 6. CTP-synthetase; en 7. DNA-polymerase.

Het radiosensitiserend effect dat door gemcitabine geïnduceerd wordt, is duidelijk schema-afhankelijk. Er is aangetoond dat radiosensitisatie zowel geïnduceerd kan worden door enerzijds een langdurige blootstelling (24 uur) aan lage concentraties gemcitabine, of door een kortstondige blootstelling (2 uur) aan hogere, klinisch relevante concentraties (100 nM-3  $\mu$ M).<sup>21</sup> Daarnaast stijgt de DEF proportioneel met de duur van blootstelling wanneer cellen behandeld worden met niet of nauwelijks cytotoxische concentraties en gebruikmakend van verschillende behandelingsschema's.<sup>9,18,22</sup>

Radiosensitisatie van humane solide tumorcellijnen door gemcitabine bleek in de meeste studies optimaal wanneer de behandeling met gemcitabine aan de radiotherapie voorafging.<sup>23</sup> Maximale DEFs werden waargenomen wanneer de cellen gedurende 24 uur geïncubeerd werden met gemcitabine.<sup>17</sup> Verschillende studies vonden lagere DEFs wanneer de bestraling pas 12 tot 72 uur na het einde van een 24-uur gemcitabine-blootstelling werd toegediend in vergelijking met experimenten waarbij de bestraling onmiddellijk na de gemcitabine-blootstelling werd gegeven.<sup>18,24</sup> Onze eigen studies toonden ook een kleiner radiosensitiserend effect met een groter tijdsinterval tussen gemcitabine en bestraling.<sup>9</sup> Nochtans, rapporteerden Lawrence et al. dat gemcitabine relatief resistent is

**Tabel 1.** Fase I- en II-studies van concurrent gemcitabine en radiotherapie.

Studie	Fase	Aantal patiënten	Chemotherapie	Radiotherapie	Primaire tumor	Toxiciteit	Uitkomst
Blackstock et al.	I	19	20 mg/m <sup>2</sup> (start dosis, verhoogd met 20 mg/m <sup>2</sup> toenames), 30 min infusie, 2 uur voor RT, 2x/week	50,4 Gy	pancreas	misselijkheid, braken, neutropenie, trombocytopenie	MTD: 40 mg/m <sup>2</sup> , DLT: 60 mg/m <sup>2</sup> , 3 PR, 12 SD
Pipas et al.	I	21	10 mg/m <sup>2</sup> (start dosis), 30 min infusie, 2 uur voor RT, 2x/week	50,4 Gy	pancreas	moeheid, misselijkheid en braken, hematotoxiciteit, gastro-intestinale bloeding	MTD: 50 mg/m <sup>2</sup> , 6 CR, 2 PR, 4 SD, 5 complete chirurgische resectie
Wolff et al.	I	18	350-500 mg/m <sup>2</sup> , 30 min infusie, 3 dagen voor RT, 1x/week	30 Gy	pancreas	hematologische toxiciteit, moeheid, anorexia, misselijkheid, braken, dehydratatie	MTD: 350 mg/m <sup>2</sup> , 1 sterfgeval, 2 progressies, 47% lokaal anti-kankereffect, 24% PR, mediane overleving: 6 maanden
Ikeda et al.	I	15	150-350 mg/m <sup>2</sup> , 30 min infusie, voor RT, 1x/week	50,4 Gy	pancreas	neutropenie, leukocytopenie	MTD: 250 mg/m <sup>2</sup> , DLT: 350 mg/m <sup>2</sup> , 6 PR, 9 SD
Cesario et al.	I	30	100-350 mg/m <sup>2</sup> , 30 min infusie, 4 uur voor RT, 1x/week	50,4 Gy	NSCLC	toxiciteit ter hoogte van slokdarm, huid en long, hematologische toxiciteit	MTD: 350 mg/m <sup>2</sup> , 3,7% CR, 59,2 PR, 33,4% SD, 3,7% PD
Van Putten et al.	I	27	300-600 mg/m <sup>2</sup> , 30 min infusie, 2 uur voor RT	60 Gy	NSCLC	oesofagitis, pneumonitis	13 PR, 9 SD, 1 PD, mediane overleving: 61 weken
McGinn et al.	I	37	1.000 mg/m <sup>2</sup> , 30 min infusie, 1 dag voor RT	24 Gy (startdosis)	pancreas	hematologische toxiciteit, misselijkheid, maag en duodenum ulceratie	MTD: 36 Gy, DLT: 42 Gy, mediane overleving: 11,6 maanden
De Lange et al.	I	24	300 mg/m <sup>2</sup> , 30 min infusie, 30 min-2 uur voor RT	24 Gy (3 fracties van 8 Gy)	pancreas	misselijkheid en braken, diarree, ulceratie, anemie, neutropenie, trombocytopenie	1 CR, 6 PR, 12 SD, 5 PD, mediane overleving: 10 maanden
Eisbruch et al.	I	29	10-300 mg/m <sup>2</sup> /week, 30 min infusie, 4 uur voor RT	70 Gy	hoofd/hals	mucositis, dysfagie	66%-87% CR, DLT: 50-300 mg/m <sup>2</sup>
Specenier et al.	II	26	100 mg/m <sup>2</sup> , 30 min infusie, 2 uur voor RT, 1x/week	70 Gy	hoofd/hals	stomatitis, dermatitis, faryngitis, oesofagitis	50% CR, 50% PR, mediane overleving: 46 maanden
Van Laethem	II	22	adjuvant dFdc: 1000 mg/m <sup>2</sup> , 30 min infusie; 300 mg/m <sup>2</sup> , 30 min infusie, 1x/week, 4 uur voor RT	40 Gy	pancreas	hematologische toxiciteit, misselijkheid, braken	mediane overleving: 15 maanden, 22 ptn leven
Li et al.	II	18	600 mg/m <sup>2</sup> , 30 min infusie, 2x/week, 60 min voor RT	50,4-61,2 Gy	pancreas	neutropenie, trombocytopenie, misselijkheid, braken	4 CR, 5 PR, 4 SD, 5 PD, mediane overleving: 14,5 maanden
Epelbaum et al.	II	10	Inductie: 1.000 mg/m <sup>2</sup> /week, 400 mg/m <sup>2</sup>	50,4 Gy	pancreas	neutropenie, trombocytopenie, trombose, infectie, misselijkheid, braken, hypotensie, diarree, moeheid	4 PR, 3 pancreatectomie, 2 ptn met negatieve chirurgische marges, 1 fibrose
Crane et al.	I	51	250-500 mg/m <sup>2</sup> /week, 30 min infusie, 24-48 uur voor RT	30 Gy (10 fracties)	pancreas	misselijkheid, braken, dehydratie, abdominale pijn	mediana overleving: 11 maanden, 27 sterfgevallen, 37 ptn lokale progressie

**Tabel 1.** Fase I- en II-studies van concurrent gemcitabine en radiotherapie (vervolg).

Studie	Fase	Aantal patiënten	Chemotherapie	Radiotherapie	Primaire tumor	Toxiciteit	Uitkomst
Mohiuddin et al.	I	25	50-150 mg/m <sup>2</sup> , 24 uur continu infuus, 1x/week	4.000 cGy	gastro-intestinaal	diarree, braken, gewichtsverlies, neutropenie	MTD: 100 mg/m <sup>2</sup> , DLT: 150 mg/m <sup>2</sup> , 10 CR, 5 PR, 3 ptn geen respons, 2 PD
Weller et al.	II	21	1.000 mg/m <sup>2</sup> d1, 8, 15, 4 maandelijks cycli, RT na voltooiing 4 cycli	59,6-60 Gy	glioblastoma	myelotoxiciteit	mediane overleving: 11 maanden, 14 SD, 3 PD, 4 ptn zonder residuele tumor
Trodella et al.	I	36	100-350 mg/m <sup>2</sup> , 30 min infusie, 1x/week	50,4 Gy	NSCLC	oesofagitis	DLT: 375 mg/m <sup>2</sup> , 4 CR, 18 PR, 9 SD, 2 PD
Pattaranutaporn et al.	II	19	300 mg/m <sup>2</sup> /week	5.000 cGy (1 insertie brachytherapie)	cervix	diarree, anemie, cystitis, proctitis, misselijkheid en braken	17 CR, 1 PR, 1 geen respons, algemene overleving: 100%
Poggi et al.	I	19	350-550 mg/m <sup>2</sup> /week, 30 min infusie, 90 min voor RT	54-55,8 Gy	pancreas	neutropenie, trombocytopenie, trombose, infectie, misselijkheid, braken, hypotensie, constipatie, moeheid	MTD: 440 mg/m <sup>2</sup> , mediane overleving: 40,3 weken, 2 PD
Aguilar-Ponce et al.	II	27	50 of 100 mg/m <sup>2</sup> /week, 30 min infusie, 1-2 uur voor RT	70 Gy	hoofd/hals	mucositis, misselijkheid en braken, dysfagie, pijn, lymfopenie	61% CR, 27% PR

RT=radiotherapie, MTD=maximale tolereerbare dosis, DLT=dosis-limiterende toxiciteit, PR=partiële remissie, SD=stabele ziekte, CR=complete remissie, ptn=patiënten, dFdC=2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine.

aan excisie uit DNA en dus een verlengde biologische activiteit heeft.<sup>21</sup> Als gevolg hiervan kan radiosensitisatie met gemcitabine zelfs nog waargenomen worden nadat gemcitabine uit het medium verwijderd is. Zo werd er in HT-29-cellen nog radiosensitisatie waargenomen tot 2 dagen na wegwasping van de gemcitabine.

Er is ook meer informatie beschikbaar over de radio-gevoeligheid van gemcitabine-resistente cellijnen.<sup>25</sup> Zowel in een gemcitabine-resistente humane longkankercellijn als in een gemcitabine-resistente humane ovariumcarcinoomcellijn, bleek de gevoeligheid voor ioniserende straling ongewijzigd en het radiosensitiserend vermogen van gemcitabine niet uitgeschakeld. Recentelijk werd bovendien aangetoond dat gemcitabine ook onder hypoxische condities een uitgesproken radiosensitiserend effect behoudt.<sup>26</sup>

In het voorbije decennium is uitgebreid onderzoek uitgevoerd naar het radiosensitiserend mechanisme

van gemcitabine. Het moleculaire mechanisme van de interactie tussen gemcitabine en radiotherapie is mogelijk het resultaat van een combinatie van verschillende mechanismen zoals verstoring van de nucleotidepool, celcyclusredistributie, reductie van de apoptotische drempel, remming van de DNA-synthese en een vermindering van DNA-herstel. Meer over het radiosensitiserend mechanisme kan gelezen worden in de overzichtsartikelen van Pauwels et al. en Morgan et al.<sup>2,27</sup>

#### *Radiosensitisatie door gemcitabine in vivo*

Er zijn slechts een beperkt aantal in-vivo-studies over de combinatie gemcitabine/radiotherapie beschreven, maar deze bevestigen allen het radiosensitiserend vermogen van gemcitabine. Verder geven deze studies meer inzicht in de 'timing' van gemcitabine-toediening ten opzichte van bestraling, en dit heeft geleid tot een verdere optimalisatie van de therapeutische index.

In verschillende muismodellen resulteerde de combinatie gemcitabine/radiotherapie in een radiosensitiserend effect met DEFs variërend van 0,9 tot 3,3, opnieuw wanneer gebruik werd gemaakt van verschillende gemcitabine-doseringen en behandelings-schema's.<sup>2</sup>

Het meeste in-vivo-onderzoek richtte zich op de schema-afhankelijkheid van het radiosensitiserend effect. Alhoewel radiosensitisatie bij alle tijdsintervallen waargenomen werd, zowel bij toediening voor als na bestraling, werd een maximaal radiosensitiserend effect waargenomen wanneer gemcitabine tussen 24 en 60 uur voor radiotherapie toegediend werd.

In een studie van Milas et al. bleek de combinatie gemcitabine/radiotherapie ook longmetastasering te verminderen. Dit werd bevestigd in een tweede studie van dezelfde groep met een groter aantal muizen.<sup>28,29</sup> Deze observatie ondersteunt het principe van een combinatietherapie; gemcitabine helpt de primaire tumorload te verminderen en dit leidt tot een verminderde systemische verspreiding van tumorcellen. Ook zijn er slechts beperkte gegevens beschikbaar over de factoren die geassocieerd zijn met het radiosensitiserend vermogen van gemcitabine in vivo. Een studie van Grégoire et al. in cryptcellen ondersteunt de hypothese dat zowel remming van de DNA-synthese als celcyclusredistributie van belang zijn voor radiosensitisatie.<sup>30</sup> Mason et al. geven in hun studie aan dat zowel apoptotische celdood van S-fase-cellen door blootstelling aan gemcitabine, alsmede reoxygenatie (door celverlies) van de resistente fractie hypoxische tumorcellen, belangrijke mechanismen zijn van tumor-radiosensitisatie door gemcitabine.<sup>29</sup>

De vraag blijft hoe de resultaten van deze in-vivo-experimenten kunnen bijdragen tot de opzet van klinische studies met een beter behandelingschema voor de combinatie gemcitabine/radiotherapie. Joschko et al. vermeldden een significante radiosensitisatie in een naakte-muismodel met 1 of 2 keer per week gemcitabine-dosering, waarbij het wekelijkse behandelingschema minder toxisch leek te zijn voor de normale weefsels.<sup>31</sup> Cividalli et al. kwamen tot vergelijkbare conclusies met een tweemaal per week doseringsschema.<sup>32</sup> Daarentegen rapporteerden Fields et al. juist een hogere therapeutische index met een tweemaal wekelijkse gemcitabine dosering in vergelijking met de wekelijkse toediening.<sup>33</sup>

*Klinische toepassing van gemcitabine als radiosensitiser*  
De laatste jaren werden verschillende klinische studies naar de combinatie gemcitabine/radiotherapie uitgevoerd bij tumoren waarvoor radiotherapie een belangrijk onderdeel van de behandeling is (bijvoorbeeld bij het plaveiselcarcinoom in het hoofd-halsgebied) en/of waar gemcitabine op zich een duidelijke klinische activiteit heeft (bijvoorbeeld bij het niet-kleincellig longcarcinoom).<sup>34,35</sup>

Een eerste studie die in de Antwerpse regio werd uitgevoerd en waarbij gemcitabine gelijktijdig met radiotherapie werd gegeven, werd vroegtijdig stopgezet ten gevolge van ongewenste neveneffecten.<sup>36</sup> In deze studie kregen 8 patiënten met een stadium IIIa/IIIb niet-kleincellig longcarcinoom een standaarddosering gemcitabine (1.000 mg/m<sup>2</sup>) bij een cumulatieve bestralingsdosis van 60 Gy in grote behandelingsvolumes. De resultaten waren intrigerend: bij 7 van de 8 patiënten reageerde de primaire tumor en 4 van 5 patiënten hadden een respons ter hoogte van de kliergebieden. De toxiciteit was echter onaanvaardbaar met 3 patiënten die overleden ten gevolge van de behandeling (2 ten gevolge van longtoxiciteit, 1 ten gevolge van een bloeding), 3 patiënten die complicaties hadden ten gevolge van acute bestralingstoxiciteit (pneumonitis of ernstige oesofagitis), en 2 patiënten met andere ernstige neveneffecten. Er was echter helaas geen fase I-studie aan deze studie voorafgegaan.

### *Fase I klinische studies*

Radiotherapie gecombineerd met lage doseringen gemcitabine (10-60 mg/m<sup>2</sup>) tweemaal per week, werd goed getolereerd en vertoonde veelbelovende activiteit bij patiënten met vergevorderd pancreascarcinoom.<sup>2</sup> De maximale tolereerbare dosis (MTD) bij een gemcitabine-dosering van tweemaal per week bedroeg 40 en 50 mg/m<sup>2</sup> in 2 onafhankelijke studies. Wanneer gemcitabine eenmaal per week werd toegediend, varieerde de MTD van 250 tot 300 mg/m<sup>2</sup>. Vergelijkbare wekelijkse gemcitabine-doseringen werden voorgesteld voor chemoradiatie bij longkankerpatiënten wanneer gemcitabine wekelijks werd toegediend. Onrustbarende gastro-intestinale toxiciteit werd echter waargenomen in studies waarbij hogere gemcitabine-doseringen of grotere bestralingsfracties werden gebruikt.<sup>2</sup> Bij patiënten met hoofd-halstumoren, die tijdens de radiotherapie wekelijks behandeld werden met gemcitabine, bleek het nodig de dosis



te verlagen tot 150 mg/m<sup>2</sup>/week en zelfs tot 50 mg/m<sup>2</sup>/week. Ook bij deze laagste dosis werd er echter nog ernstige toxiciteit waargenomen.<sup>37</sup> Er bestaat een opmerkelijke gevoeligheid van de mucosa in de mond voor deze combinatie. Belangrijk in dit verband is hier te vermelden dat de belangrijkste metaboliet van gemcitabine, dFdU, zelf radiosensitiserende eigenschappen heeft.<sup>38</sup> Maar in tegenstelling tot gemcitabine blijft deze metaboliet lang in de bloedbaan aanwezig, ook bij lage gemcitabine-doseringen zoals boven vermeld.<sup>39,40</sup> In ons ziekenhuis wordt op basis van deze gegevens zelfs een wekelijkse gemcitabine-dosis van 10 mg/m<sup>2</sup> gegeven tijdens de radiotherapie. Met de hierbij dagelijks detecteerbare dFdU-concentraties is radiosensitisatie aannemelijk en blijkt de tolerantie aanvaardbaar.

In de meeste studies werd gemcitabine toegediend via een snel infuus (30 min). Dit gebeurt ook in ons ziekenhuis bij het gebruik van de zeer lage gemcitabine-doseringen bij hoofd-halstumoren. Langere infusieduur kan tot meer toxiciteit leiden, zoals gezien werd bij gastro-intestinale tumoren (zie *Tabel 1*, pagina 14 en 15).

#### *Fase II klinische studies*

Verschillende fase II-studies werden met deze combinatie uitgevoerd bij patiënten met pancreastumoren, cervixcarcinoom of hoofd-halstumoren.<sup>2,41</sup> De meeste studies concludeerden dat chemoradiatie met gemcitabine goed getolereerd wordt en dat de combinatie kan leiden tot langdurige klinische verbetering en stabilisatie van de ziekte. Voor de combinatiebehandeling werd bij pancreastumoren gemcitabine vaak eerst toegediend als inductiechemotherapie.<sup>42,43</sup> Gemcitabine-doseringen gebruikt in fase II-studies varieerden van 50 tot 400 mg/m<sup>2</sup>/week.

De combinatie gemcitabine/radiotherapie bleek bij de behandeling van sommige tumoren betere resultaten op te leveren dan de bestaande chemoradiatiestandaardtherapie. Zo werd voor lokaal vergevorderde pancreascarcinoom 5-fluorouracil tijdens de radiotherapie door sommigen enige tijd geleden als standaardtherapie beschouwd. In een gerandomiseerde studie bij slechts 36 patiënten toonde Li et al. echter aan dat de combinatie gemcitabine/radiotherapie superieur was aan deze therapie voor wat betreft de kans op respons, de kwaliteit van leven gerelateerde overleving, de progressievrije overleving en de totale

overleving.<sup>44</sup> Bovendien bleek de tolerantie vergelijkbaar met die van de standaardbehandeling.

De tolerantie voor de combinatie gemcitabine/radiotherapie is afhankelijk van de gemcitabine-dosis en het behandelingsschema, de radiotherapie-fractionering en de totale dosis, de grootte van het bestralingsveld en het type en volume normaal weefsel dat meebestraald wordt. De lagere MTDs in de kliniek bij tweemaal per week gemcitabine-toediening zijn consistent met preklinische data.<sup>29,33</sup> Fase I dosis-escalatiestudies bij patiënten met pancreascarcinoom, waarbij bestralingsvelden gebruikt werden die beperkt waren tot de tumor alleen, konden wekelijks 2 tot 3 keer hogere gemcitabine-doseringen (700-1.000 mg/m<sup>2</sup>) verdragen dan patiënten bij wie een groter regionaal bestralingsveld werd toegepast (200-400 mg/m<sup>2</sup>).<sup>43,45,46</sup> Globaal gezien hebben verschillende studies erop gewezen dat een groter volume normaal weefsel binnen het bestralingsveld met deze combinatie leidt tot een toegenomen risico op bestralingschade. Bovendien lijkt er een omgekeerd lineair verband te bestaan tussen de MTD van gemcitabine en de gebruikte bestralingsdosis (zie *Tabel 1*, pagina 14 en 15).<sup>47</sup>

#### *Combinatiechemotherapie met gemcitabine en radiotherapie*

Verschillende combinatiechemotherapieën werden al met succes in fase 3-studies onderzocht, bijvoorbeeld carboplatine/taxol met radiotherapie, of 5-fluorouracil/mitomycine C met radiotherapie. Er is echter nog de nodige vooruitgang te boeken, bijvoorbeeld bij pancreas- en longcarcinoom. In een poging om de locoregionale controle nog verder te verbeteren, zijn verschillende studiegroepen begonnen met onderzoek naar de toepasbaarheid van gemcitabine-bevattende combinatiechemotherapieën gelijktijdig met bestraling. Fase I-studies, waarbij gemcitabine/radiotherapie samen met cisplatine, paclitaxel of mitomycine C werd gegeven, zijn reeds gepubliceerd.<sup>2,48,49</sup> De resultaten van deze studies suggereren dat dergelijke combinatiechemoradiatieschema's een beter resultaat zouden kunnen opleveren. Een opvallend voorbeeld hiervan kan gevonden worden in de observaties van Duenas-Gonzales et al. bij patiënten met stadium IB2, IIA en IIB cervixcarcinoom.<sup>50</sup> 83 patiënten werden gerandomiseerd voor een behandeling met cisplatine (40 mg/m<sup>2</sup>/week) alleen of de combinatie cisplatine (40 mg/m<sup>2</sup>/week) met gemcitabine (125 mg/m<sup>2</sup>/week). Dit

werd gedurende 6 weken gelijktijdig met de bestraling (50 Gy) toegediend en werd gevolgd door een radicale hysterectomie. De radiosensitiserende combinatie gemcitabine/cisplatine resulteerde in een hoger pathologisch responspercentage (77,5) dan cisplatinum alleen (55) ondanks meer onderbrekingen in de bestralingreeksen omwille van een hogere toxiciteit. Zeer recentelijk heeft dezelfde groep ook melding gemaakt van deze benadering (plus 2 adjuvante chemotherapiecycli) in een grote fase III-studie bij patiënten met een stadium IIB-IVA cervixcarcinoom versus de huidige standaard, dat wil zeggen gelijktijdig cisplatinum en bestraling.<sup>51</sup> Daarbij werd voor het eerst sinds de National Cancer Institute Clinical Announcement in 1999 (waarin vermeld staat dat artsen de toevoeging van chemotherapie aan radiotherapie voor de behandeling van invasief cervixcarcinoom sterk moeten overwegen), een verbeterde overleving gerapporteerd. De experimentele arm in deze studie voegde echter gemcitabine toe zowel aan de standaard-chemoradiotherapie als ook in de 2 adjuvante cycli chemotherapie, waardoor het onzeker is waaraan het overlevingsvoordeel is toe te schrijven.

Bovendien, zoals waargenomen werd in studies bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom, kunnen zowel sequentiële als gelijktijdige combinatietherapie leiden tot een betere overleving. Daarom wordt een verdere verbetering verwacht wanneer inductiechemotherapie (die mogelijk leidt tot een vermindering van metastasen op afstand) gecombineerd wordt met gelijktijdige chemoradiotherapie (toegenomen locoregionale controle).<sup>52</sup>

Bij de toevoeging van additionele cytotoxische chemotherapeutica aan de combinatie gemcitabine/radiotherapie blijkt de toename in toxiciteit echter een beperkende factor. Daarom kan de integratie van moleculaire doelgerichte therapieën ('molecular targeted therapies'), welke potentieel minder toxiciteit induceren dan standaard cytotoxische chemotherapie, een veelbelovende strategie zijn om de toepassing van chemoradiatie te verbeteren. Deze nieuwe middelen kunnen de celcyclus en de proliferatie moduleren, wat kan resulteren in een kinetische coöperatie, maar ook in radioprotectie. Voorbeelden hiervan zijn inhibitoren van de epidermale groeifactor receptor (EGFR) en Chk 1, een serine-proteïne kinase. In hoofd-hals-xenograften werd een verbeterde tumorrespons

waargenomen door toevoeging van een EGFR-remmer aan de combinatie gemcitabine/radiotherapie.<sup>53</sup> Vooral de toevoeging van het monoklonaal anti-EGFR-antilichaam cetuximab resulteerde in een beter respons.<sup>53</sup> De combinatie EGFR-inhibitie gelijktijdig met chemoradiatie in lokaal vergevorderd pancreascarcinoom vertoonde veelbelovende tumorresponspercentages (30 tot 40) met een aanvaardbare toxiciteit en een mediane overleving van meer dan 14 maanden.<sup>54</sup> Verdere prospectieve studies zijn nodig om het optimale behandelingschema van de combinatie EGFR-remmer, chemotherapie en bestraling te bepalen.<sup>54</sup> In onze RAGE-studie zullen patiënten met een locoregionaal gevorderd hoofd/halscarcinoom behandeld worden met wekelijks gemcitabine (10 mg/m<sup>2</sup>), wekelijks cetuximab (1 x 400 mg/m<sup>2</sup>, gevolgd door wekelijks 250 mg/m<sup>2</sup>) en bestraling (70 Gy, in 2 Gy fracties, 5 dagen/week). Verschillende preklinische modellen hebben ook een toegenomen gemcitabine-gemedieerde radiosensitatie en cytotoxiciteit aangetoond in respons op Chk 1-remmers. Klinische studies die deze combinatie bestuderen zijn in uitvoering. Toekomstige studies zouden een inspanning moeten leveren om een prospectieve weefselbank te incorporeren. Bovendien zouden herhaalde biopsies overwogen moeten worden, om moleculaire responsen gedurende behandeling te evalueren en zo de biologie van deze EGFR-inhibitie bij chemoradiatie te begrijpen. Overtuigende data geven een indicatie dat een mutatie van het *K-Ras*-gen, een 'downstream' signaalmolecuul uit de EGFR-familie, het uitblijven van een respons op cetuximab in colorectale tumoren voorspelt.<sup>54</sup>

### Conclusie

Vanuit het laboratorium zijn er een aantal mogelijkheden om de toepassing van de combinatie gemcitabine/radiotherapie in de kliniek te verbeteren. Het is bijvoorbeeld denkbaar dat de effectiviteit van de combinatie van gemcitabine met EGFR-remmers verbeterd kan worden door patiëntenpopulaties te identificeren welke het meest gevoelig zijn voor EGFR-remming, zoals personen die een gebrek hebben aan Ras-activering of huidreactie hebben ten gevolge van anti-EGFR-therapie. De combinatietherapie kan gepaard gaan met een toename in toxiciteit. Een andere benadering om de klinische effectiviteit van moleculaire doelgerichte therapieën in combinatie



## Aanwijzingen voor de praktijk

- 1.** De tolerantie voor de combinatie gemcitabine/radiotherapie is afhankelijk van de dosis en het behandelingsschema van gemcitabine, de fractie en de totale dosis radiotherapie, de veldgrootte, het type en volume normaal weefsel die mee bestraald worden.
- 2.** Gemcitabine heeft een sterk radiosensitiserend vermogen in zowel in vitro, in vivo als klinische studies, maar de combinatie gemcitabine/radiotherapie moet toch met de nodige voorzichtigheid worden toegepast in de kliniek vanwege een toename in toxiciteit.
- 3.** Het moleculaire mechanisme van de interactie tussen gemcitabine en radiotherapie is mogelijk het resultaat van een combinatie van verschillende mechanismen, waaronder 'nucleotide pool'-verstoring, celcyclusredistributie, reductie van apoptosedrempel, inhibitie van DNA-synthese en een vermindering van DNA-herstel.
- 4.** In meeste fase I- en II-studies werd er naast een goede tolerantie voor de combinatie gemcitabine en radiotherapie, ook een veelbelovende activiteit vastgesteld.
- 5.** Toevoeging van meer actieve agentia, zowel conventionele chemotherapeutica als 'molecular targeted' therapieën, aan de combinatiebehandeling gemcitabine/radiotherapie kan extra winst opleveren. Dit dient verder onderzocht te worden.

met gemcitabine en bestraling te verbeteren, is een preklinische bepaling van het optimale behandelingsschema van gemcitabine, radiotherapie en die specifieke moleculaire doelgerichte therapie. Daarbij zal het gebruik van optimale preklinische model-systemen cruciaal zijn voor de extrapolatie van resultaten naar de kliniek.

## Referenties

1. Doyle TH, Momex F, McKenna G. The clinical implications of gemcitabine radiosensitization. *Clin Cancer Res* 2001;7:226-8.
2. Pauwels B, Korst A, Lardon F, Vermorken J. Combined modality therapy of gemcitabine and radiation. *Oncologist* 2005;10:34-51.
3. Heinemann V, Hertel LW, Grindley Gb, Plunkett W. Comparison of the cellular pharmacokinetics and toxicity of 2',2'-difluorodeoxycytidine and 1-β-D-arabinofuranosylcytosine. *Cancer Res* 1988;48:4024-31.
4. Huang P, Chubb S, Hertel LW, Grindley GB, Plunkett W. Action of 2',2'-difluorodeoxycytidine on DNA synthesis. *Cancer Res* 1991;51:6110-7.
5. Ruiz van Haperen WW, Veerman G, Vermorken JB, Peters GJ. 2',2'-Difluoro-deoxycytidine (gemcitabine) incorporation into RNA and DNA of tumour cell lines. *Biochem Pharmacol* 1993;46:762-6.
6. Ruiz van Haperen WW, Veerman G, Boven E, Noordhuis P, Vermorken JB, Peters GJ. Schedule dependence of sensitivity to 2',2'-difluorodeoxycytidine (Gemcitabine) in relation to accumulation and retention of its triphosphate in solid tumour cell lines and solid tumours. *Biochem Pharmacol* 1994;48:1327-39.
7. Van Moorsel CJ, Bergman AM, Veerman G, Voorn DA, Ruiz van Haperen, Kroep JR, et al. Differential effects of gemcitabine on ribonucleotide pools of twenty-one solid tumour and leukaemia cell lines. *Biochimica et Biophysica Acta* 2000;1474:5-12.
8. Tolis C, Peters GJ, Ferreira CG, Pinedo HM, Giaccone G. Cell cycle disturbances and apoptosis induced by topotecan and gemcitabine on human lung cancer cell lines. *Eur J Cancer* 1999;35:796-807.
9. Pauwels B, Korst AEC, Pattyn GGO, Lambrechts HAJ, Van Bockstaele DR, Vermeulen K, et al. Cell cycle effect of gemcitabine and its role in the radiosensitizing mechanism in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1075-83.
10. Huang P, Plunkett W. Fludarabine- and gemcitabine-induced apoptosis: incorporation of analogs into DNA is a critical event. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995;36:181-8.
11. Pauwels B, Vermorken JB, Wouters A, Ides J, Van LS, Lambrechts HA, et al. The role of apoptotic cell death in the radiosensitising effect of gemcitabine. *Br J Cancer* 2009;101:628-36.
12. Peters GJ, Van der Wilt CL, Van Moorsel CJA, Kroep JR, Bergman AM, Ackland SP. Basis for effective combination cancer chemotherapy with antimetabolites. *Pharmacol Ther* 2000;87:227-53.
13. Heinemann V, Schulz L, Issels RD, Plunkett W. Gemcitabine: a modulator of intracellular nucleotide and deoxynucleotide metabolism. *Semin Oncol* 1995;22:11-8.

14. Bergman AM, Giaccone G, van Moorsel CJ, Mauritz R, Noordhuis P, Pined HM, et al. Cross-resistance in the 2',2'-difluorodeoxycytidine (gemcitabine)-resistant human ovarian cancer cell line AG6000 to standard and investigational drugs. *European Journal of Cancer* 2000;36:1974-83.
15. Pauwels B, Korst AE, Lambrechts HA, Pattyn GG, De Pooter CM, Lardon F, et al. The radiosensitising effect of difluorodeoxyuridine, a metabolite of gemcitabine, in vitro. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;58:219-28.
16. Shewach DS, Lawrence TS. Gemcitabine and radiosensitization in human tumor cells. *Invest New Drugs* 1996;14:257-63.
17. Shewach DS, Hahn TM, Chang E, Hertel LW, Lawrence TS. Metabolism of 2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine and radiation sensitization of human colon carcinoma cells. *Cancer Res* 1994;54:3218-23.
18. Mose S, Karapetian M, Juling Pohlit L, Taborski B, Damrau M, Ramm U, et al. Radiation enhancement of gemcitabine in two human squamous cell carcinoma cell lines. *Anticancer Res* 2000;20:401-5.
19. Robinson BW, Shewach DS. Radiosensitization by gemcitabine in p53 wild-type and mutant MCF-7 breast carcinoma cell lines. *Clin Cancer Res* 2001;7:2581-9.
20. Ostruszka LJ, Shewach DS. The role of cell cycle progression in radiosensitization by 2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine. *Cancer Res* 2000;60:6080-8.
21. Lawrence TS, Eisbruch A, Shewach DS. Gemcitabine-mediated radiosensitization. *Semin Oncol* 1997;24:24-8.
22. Rosier JF, Beauduin M, Bruniaux M, De Bast M, De Coster B, Octave Prignot M, et al. The effect of 2',2'-difluorodeoxycytidine (dFdC, gemcitabine) on radiation-induced cell lethality in two human head and neck squamous carcinoma cell lines differing in intrinsic radiosensitivity. *Int J Radiat Biol* 1999;75:245-51.
23. Shewach DS, Lawrence TS. Radiosensitization of human solid tumor cell lines with gemcitabine. *Semin Oncol* 1996;23:65-71.
24. Latz D, Fleckenstein K, Eble M, Blatter J, Wannemacher M, Weber KJ. Radiosensitizing potential of gemcitabine (2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine) within the cell cycle in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:875-82.
25. Van Bree C, Kreder NC, Loves WJ, Franken NA, Peters GJ, Haveman J. Sensitivity to ionizing radiation and chemotherapeutic agents in gemcitabine-resistant human tumor cell lines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:237-44.
26. Wouters A, Pauwels B, Lambrechts HA, Pattyn GG, Ides J, Baay M, et al. Impact of low oxygen conditions on the radiosensitising effect of gemcitabine, in vitro in p53 wild type and p53 deficient non-small cell lung carcinoma cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; in press.
27. Morgan MA, Parsels LA, Maybaum J, Lawrence TS. Improving gemcitabine-mediated radiosensitization using molecularly targeted therapy: a review. *Clin Cancer Res* 2008;14:6744-50.
28. Milas L, Fujii T, Hunter N, Elshaikh M, Mason K, Plunkett W, et al. Enhancement of tumor radioresponse in vivo by gemcitabine. *Cancer Res* 1999;59:107-14.
29. Mason KA, Milas L, Hunter NR, Elshaikh M, Buchmiller L, Kishi K, et al. Maximizing therapeutic gain with gemcitabine and fractionated radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:1125-35.
30. Gregoire V, Beauduin M, Rosier JF, DeCoster B, Bruiaux M, Octave-Prignot M, et al. Kinetics of mouse jejunum radiosensitization by 2',2'-difluorodeoxycytidine (gemcitabine) and its relationship with pharmacodynamics of DNA synthesis inhibition and cell cycle redistribution in crypt cells. *Br J Cancer* 1997;76:1315-21.
31. Joschko MA, Webster LK, Groves J, Yuen K, Palatsides M, Ball DL, et al. Enhancement of radiation-induced regrowth delay by gemcitabine in a human tumor xenograft model. *Radiat Oncol Invest* 1997;5:62-71.
32. Cividalli A, Livdi E, Ceciarelli F, Fontana G, Altavista P, Cruciani G, et al. Combined use of gemcitabine and radiation in mice. *Anticancer Res* 2001;21:307-12.
33. Fields MT, Eisbruch A, Normolle D, Orfall A, Davis MA, Pu AT, et al. Radiosensitization produced in vivo by once- vs. twice-weekly 2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine (gemcitabine). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:785-91.
34. Vermorken JB. Medical treatment in head and neck cancer. *Ann Oncol* 2005;16 Suppl 2:ii258-ii264.
35. Metro G, Cappuzzo F, Finocchiaro G, Toschi L, Crino L. Development of gemcitabine in non-small cell lung cancer: the Italian contribution. *Ann Oncol* 2006;17 Suppl 5:v37-v46.
36. Scalliet P, Goor C, Galdermans D, Meerbeek J Va, Groen HJ, Van de Leest AH, et al. Gemzar (gemcitabine) with thoracic radiotherapy - a phase II pilot study in chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:abstr 1923.
37. Eisbruch A, Shewach DS, Bradford CR, Littles JF, Teknos TN, Chepeha DB, et 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;19:792-9.
38. Pauwels B, Korst AE, Lambrechts HA, Pattyn GG, De Pooter CM, Lardon F, et al. The radiosensitising effect of difluorodeoxyuridine, a metabolite of gemcitabine, in vitro. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;58:219-28.
39. Peters GJ, Clavel M, Noordhuis P, Geysen GJ, Laan AC, Guastalla J, et al. Clinical phase I and pharmacology study of gemcitabine (2',2'-difluorodeoxycytidine) administered in a two-weekly schedule. *J Chemother* 2007;19:212-21.
40. Specenier PM, Guetens G, Peeters D, Dyck J, De Boeck G, Weyler J, et al. Difluorodeoxyuridine (dFdU) plasma concentrations with weekly low dose gemcitabine (dFdC) during chemoradiation (CRT) in head and neck (HNC) patients (pts). *Proc Am Ass Cancer Res* 2009;50:abstract 3566.
41. Specenier PM, Van den Weyngaert D, Van Laer C, Weyler J, Van den Brande J, Huizing MT, et al. Phase II feasibility study of concurrent radiotherapy and gemcitabine in chemo-naïve patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: long-term follow up data. *Ann Oncol* 2007;18:1856-60.
42. Van Laethem JL, Demols A, Gay F, Closon MT, Collette M, Polus M, et al. Postoperative adjuvant gemcitabine and concurrent radiation after curative resection of pancreatic head carcinoma: A phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:974-80.
43. Epelbaum R, Rosenblatt E, Nasrallah S, Faraggi D, Gaitini D, Mizrahi S, et al. Phase II study of gemcitabine combined with radiation therapy in patients with localized, unresectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 2002;81:138-43.
44. Li CP, Chao Y, Chi KH, Chan WK, Teng HC, Lee RC, et al. Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: Gemci-

tabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:98-104.

45. Wolff R, Janjan N, Lenzi R, et al. Treatment related toxicities with rapid-fractionation external beam radiation and concomitant gemcitabine for locally advanced nonmetastatic adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:abstr 153.

46. Abad A, Arellano A, Brunet J, et al. Gemcitabine plus radiotherapy in stage II-III pancreatic cancer: A phase I trial. *Ann Oncol* 1998;9:abstr 253.

47. Crane CH, Wolff RA, Abbruzzese JL, Evans DB, Milas L, Mason K, et al. Combining gemcitabine with radiation in pancreatic cancer: Understanding important variables influencing the therapeutic index. *Semin Oncol* 2001;28:25-33.

48. Benasso M, Merlano M, Sanguineti G, Corvo R, Numico G, Ricci I, et al. Gemcitabine, cisplatin, and radiation in advanced, unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a feasibility study. *Am J Clin Oncol* 2001;24:618-22.

49. Benasso M, Vigo V, Bacigalupo A, Ponzanelli A, Marcenaro M, Corvo R, et al. A phase II trial of low-dose gemcitabine and radiation alternated to cisplatin and 5-fluorouracil: an active and manageable regimen for stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol* 2008;89:44-50.

50. Duenas Gonzalez A, Cetina Perez L, Lopez Graniel C, Gonzalez Enciso A, Gomez Gonzalez E, Rivera Rubi L, et al. Pathologic response and toxicity

assessment of chemoradiotherapy with cisplatin versus cisplatin plus gemcitabine in cervical cancer: a randomized Phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:817-23.

51. Duenas-Gonzalez A, Zarba JJ, Alcedo JC, Pattarunataporn P, Beslija S, Patel F, et al. A phase III study comparing concurrent gemcitabine (Gem) plus cisplatin (Cis) and radiation followed by adjuvant Gem plus Cis versus concurrent Cis and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2009;27:CRA5507.

52. Specenier PM, Weyler J, Van Laer C, Van den Weyngaert D, Van den Brande J, Huizing MT, et al. A non-randomized comparison of gemcitabine-based chemoradiation with or without induction chemotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer* 2009;9:273.

53. Feng FY, Lopez CA, Normolle DP, Varambally S, Li X, Chun PY, et al. Effect of epidermal growth factor receptor inhibitor class in the treatment of head and neck cancer with concurrent radiochemotherapy in vivo. *Clin Cancer Res* 2007;13:2512-8.

54. Chang BW, Saif MW. Combining epidermal growth factor receptor inhibitors and radiation therapy in pancreatic cancer: small step or giant leap? *JOP* 2009;10:231-6.

*Ontvangen 11 mei 2010, geaccepteerd 10 januari 2011.*