

진행성 직장암에서 수술 후 보조 치료법으로 5-Fluorouracil의 경정맥 투여와 Doxifluridine의 경구투여에 대한 전향적 임의 비교 연구

연세대학교 의과대학 외과학교실, ¹암센터

김남규 · 이강영 · 박재균 · 윤성현 · 노재경¹ · 민진식

Prospective Randomized Trials Comparing Intravenous 5-Fluorouracil and Oral Doxifluridine as a Postoperative Adjuvant Treatment for Advanced Rectal Cancer

Nam Kyu Kim, M.D., Kang Young Lee, M.D., Jea Kun Park, M.D., Seong Hyeun Yun, M.D., Jae Kyung Roh, M.D.¹ and Jin Sik Min, M.D.

Purpose: Intravenous 5-Fluorouracil (5-FU) and oral doxifluridine were compared with respect to therapeutic efficacy, drug toxicity, and quality of life to clarify the efficiency of oral doxifluridine.

Methods: One hundred sixty-six (166) patients who underwent a curative resection for TNM stage II and III rectal cancer between Oct. 1997 and Feb. 1999 were randomized to receive intravenous 5-FU (450 mg/m²/day) or oral doxifluridine (700 mg/m²/day) in combination with leucovorin (20 mg/m²/day). 5-FU was infused intravenously 5 consecutive days per month for a total of 12 cycles (IV arm, N=74) in one group, and doxifluridine was given orally daily for 3 weeks with a rest of 1 week for a total of 12 cycles (Oral arm, N=92). Drug toxicity and quality of life were observed. Quality of life was scored according to twenty-two daily activity items (good, >71, fair, 53≤ and <70, poor, ≤52).

Results: There was no significant difference in the mean age, sex, TNM stage distribution, or type of operation between the two groups (>0.05). Mean number of chemotherapy cycles was 6.5±3.7 (IV arm) vs 7.2±4.3 (Oral arm). The recurrence rate was 9/74 (12.1%) in IV arm and 6/92 (6.5%) in oral arm (P=0.937). Local recurrence was 2/74 (stage III; 2.7%) in IV arm and 1/92 (stage II; 1.1%) in oral arm. Systemic recurrence was 7/74 (Stage III; 9.4%) in IV arm and 5/92 (Stage III; 5.4%) in oral arm. Toxicity pro-

files are as follows: Leukopenia (30/74, 17/92) and alopecia (21/74, 13/92) were more common in IV arm than in oral arm, and the difference was statistically significant. Diarrhea was more common in oral arm. The quality of life score was better at 1 month (19.5%, 49%) and at 2 months (47%, 72%) in the oral arm group (<0.05).

Conclusion: Oral Doxifluridine with leucovorin as a postoperative adjuvant therapy shows a therapeutic efficacy comparable to the intravenous 5-FU regimen and has a high quality of life. The oral regimen also can be safely given with an appropriate toxicity and tolerability. (*J Korean Surg Soc* 2001;60:195-199)

Key Words: Rectal cancer, Postoperative adjuvant treatment, 5-FU, Doxifluridine

중심 단어: 직장암, 수술 후 보조치료, 5-FU, Doxifluridine

Departments of Surgery, ¹Medical Oncology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

지금까지 대장암에서의 수술 전·후의 항암 요법은 주로 5-fluorouracil (5-FU)를 중심으로 이루어졌고 또한 수술 후 추가 요법에 관한 임상 연구도 5-FU의 효과를 증대시키기 위한 leucovorin, interferon과 같은 생화학적인 조절제에 대한 것이었다.(1) 5-FU와 leucovorin의 병합 투여는 5-FU 단독 사용 군에 비하여 통계학적으로 의미있는 반응률의 증가와 함께 생존율의 증가를 가능하게 하였다.(2) 하지만 반응률이 높을지라도 약물 독성이 빈번하였고 이 때문에 항암 치료 과정에서 환자의 삶의 질이 불량한 경우가 많았다.

최근에 fluoropyrimidines 즉, fluorouracil의 전구 물질인 선택적인 dihydropyrimidine dehydrogenase 억제제가 소개되면서 약물의 효용과 부작용의 측면에서 5-FU 경정맥 투여와 비교하여 좋은 결과들이 보고되었다.(3) Doxifluridine은 정상 조직보다 암조직에서 고농도로 발견되어지는 pyri-

책임저자 : 김남규, 서울시 서대문구 신촌동 134
☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-361-5540, Fax: 02-313-8289
E-mail: namkyuk@yumc.yonsei.ac.kr

접수일 : 2000년 8월 3일, 게재승인일 : 2000년 12월 12일
본 논문의 요지는 1999년 추계외과학회에서 구연되었음.

midine nucleoside phosphorylase에 의하여 암조직에서 선택적으로 5-FU로 전환되는 경구용의 5-FU 전구체로 대장암, 위암 및 유방암 등에서 약물의 효용성이 입증되었다. 원격 전이가 있는 결장·직장암 환자에서도 doxifluridine과 leucovorin의 경구용 투여는 5-FU와 leucovorin의 경정맥 투여에 비교하여 비슷한 효과를 보였다.(4) 경구용 doxifluridine이 치료 효용성의 측면에서 정주용 5-FU와 비교하여 비슷한 결과를 보인다면 환자의 삶의 질과 약물 독성을 고려하여 경구용 doxifluridine이 선택되어질 수 있을 것이다. 이 전향적 연구의 목적은 국소 진행성 직장암 환자에서 수술 후 추가 항암 요법으로 정주용 5-FU와 경구용 doxifluridine 사이에서 치료 효과, 독성 및 삶의 질의 비교를 통하여 수술 후 추가 항암 요법으로 경구용 doxifluridine의 임상 사용 가능성을 검사하는 것이다.

방 법

1997년 10월부터 1999년 2월까지 연세대학교 의과대학 외과학교실에서 직장의 진행성 선암으로 근치적 절제술을 시행받은 환자 가운데 다음의 조건을 만족시키는 166명의 환자를 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 치료 동의를 제출한 환자 가운데 환자의 병기가 AJCC 병기 분류를 기준으로 II, III기이고, ECOG 수행 상태가 2 이하, 나이는 70세 이하인 조건을 만족시키는 166명의 환자를 무작위로 경구투여 군과 경정맥 투여 군으로 분류하였으며 두 군간에 치료 효과(재발률), 독성 및 삶의 질이 비교되었다. 환자의 무작위 분류는 통계학과의 지원을 받아 난수표에 의하여 진행되었다. 5-FU 경정맥 투여 군은 1달을 주기로 매달 5일간 연속으로 5-FU를 450 mg/m²/day의 용량으로, leucovorin을 20 mg/m²/day의 용량으로 경정맥 투여하였고 이와 같은 방법으로 12주기를 시행하였다. Doxifluridine 경구투여 군은 700 mg/m²/day의 용량으로 20 mg/m²/day 용량의 leucovorin과 함께 매달 1일부터 21일까지 투여한 뒤 1주일의 휴식 후 다음 주기로 넘어가는 방법으로 12주기를 시행하였다. 수술 후 추가 방사선 치료는 약물 치료 2주기가 끝난 후에 모든 환자에서 시행하였다. 수술 후 추가 방사선 치료는 선형 가속기에 의한 고에너지 양자 방사선을 이용하였으며 three field plan (posteroanterior and two lateral wedge fields)에 의하여 시행하였다. 방사선 조사 영역의 경계는 위는 L4-5 경계, 좌우는 골반골의 바깥쪽 1~2 cm까지, 아래는 종양 아래 5 cm까지로 하였다. 1주일에 5일간 하루에 180 cGy를 6주간 조사하여 5,400 cGy의 양이 조사되게 하였다. 독성은 WHO 기준에 의하여 평가하였고 삶의 질은 외래 방문 시에 질문표를 이용하여 정기적으로 평가하였다. 질문표는 전체 22개 항목의 일상 생활에 대한 질문으로 구성되어 있고 각 항목은 1~5점까지로 구성되어 있고(5) 삶의 질의 평가는 수

술 후 추가 항암 약물 치료 중 1, 2, 3, 6, 12번째 항암 치료가 끝난 후에 작성되었다. 계산된 점수는 불량(≤52), 보통(53~70), 양호(≥71)로 분류하였다. 추적 기간은 6개월에서 26개월까지로 중간 추적 기간은 15개월이었다. 모든 환자는 계획에 따라 추적 관찰하며 재발 유무를 조사하였다.

결 과

1) 임상적 특성의 비교

경정맥 투여 군의 성별 분포는 남자 45예, 여자 29예였고 평균 연령은 52.3세였다. 경구투여 군의 성별 분포는 남자 59예, 여자 33예였고 평균 연령은 59.5세였다. 두 군간에 성별 및 평균 연령의 차이는 없었다. 항암 치료는 경정맥 투여 군에서 평균 6.5주기가 시행되었고 경구투여 군에서 평균 7.2주기가 시행되었다(p=0.07). 수술 방법은 경정맥 투여 군에서 복회음 절제술이 16예, 저전방위 절제술이 54예, Hartmann술식이 1예, 결장항문간 문합술이 2예, 후골반 내장 제거술이 1예였고 경구투여 군에서는 복회음 절제술이 23예, 저위 전방 절제술이 63예, Hartmann술식이 4예, 대장항문간문합술이 1예이고 전 골반 내장 제거술이 1예였다. 두 군간에서 시술된 수술 방법의 분포는 차이가 없었다. 병기별 분포는 경정맥 투여 군에서 II기가 25예, III기 49예이고 경구투여 군에서 II기 41예, III기 51예로 두 군간에 병기별 분포는 차이를 보이지 않았다(p=0.454)(Table 1).

Table 1. Patients characteristics

	IV arm (n=74)	Oral arm (n=92)
Sex		
Male	45	59
Female	29	33
Mean age	52.3	59.5
Type of operation		
APR	16	23
LAR	54	63
Hartmann	1	4
CAA	2	1
PE	1	0
TPE	0	1
TNM stage		
II	25	41
III	49	51
Chemotherapy cycles	6.5±3.7	7.2±4.3

APR = abdominoperineal resection; LAR = low anterior resection; CAA = coloanal anastomosis; PE = posterior exenteration; TPE = total pelvic exenteration.

2) 약물 독성의 비교

약물 독성에 의한 임상 증상으로는 오심, 구토, 설사, 혈액학적 합병증, 탈모증 등이 두 군에서 관찰되었다. WHO 분류로 I, II도의 오심, 구토는 정맥 주사 군에서 39예(53%), 경구 투여 군에서는 32예(30%)에서 관찰되었다. 설사는 정맥 주사 군에서 15예(20.3%)에서 관찰되었고 경구 투여 군에서는 36예(39%)에서 관찰되었다($p < 0.05$). WHO 분류로 III, IV도의 설사는 경구 투여 군에서만 관찰되었고(16예) 이 가운데 3명은 전해질 불균형으로 인하여 입원이 필요하였다. 복통과 식욕부진은 경정맥 투여 군에서 각각 7예(9%), 13(18%)였고 경구투여 군에서는 각각 16예(17%), 18예(19.6%)였다. 백혈구 감소증은 그 정도를 grade I (3,000~4,500), grade II (2,000~2,900), grade III (1,000~1,900), grade IV (<1,000)로 분류하였을 때 경정맥 투여 군에서 grade I과 II는 25예, grade III과 IV는 5예였다. 경구 투여 군에서는 grade III과 IV는 없었고 grade I과 II는 17예였다($p < 0.05$). 탈모증은 경정맥 투여 군에서 grade I이 18예, grade II가 3예 있었고 경구투여 군에서는 grade I이 13예 있었다($p < 0.05$). 경정맥 투여 군과 경구투여 군 사이에 구내염의 빈도는 유의있는 차이를 보이지 않았고 grade III 독성은 단지 경정맥 투여 군에서만 관찰되었다. 신경학적인 독성은 하지의 감각 이상을 호소한 경우가 경정맥 투여 군에서 2예, 경구투여 군에서 5예 있었다

Table 2. Toxicity according to treatment

Toxicity	IV arm	Oral arm
Gastrointestinal		
Nausea and vomiting		
Grade I and II	39	32
Diarrhea*		
Grade I and II	15	20
Grade III and IV	0	16 [†]
Abdominal pain	7	16
Anorexia	13	18
Leukopenia*		
Grade I and II	25	17
Grade III and IV	5	0
Stomatitis		
Grade I and II	11	5
Grade III	5	0
Alopecia*		
Grade I	18	13
Grade II	3	0
Neurologic	2	5
Skin pigmentation	9	4

*P<0.05, †3 cases require hospitalization

(Table 2).

3) 삶의 질의 비교

1, 2, 3, 6번째 항암 화학요법 후 주기 사이에 경정맥 투여군과 경구투여 군 사이의 삶의 질에 대한 점수를 비교하였다. 경정맥 투여 군에서는 삶의 질이 불량으로 분류된 경우가(<52) 항암 화학 요법이 수술 후 처음 1주기 후에는 11예(23.9%), 2주기 후에는 6예(15.8%), 3주기 후에는 3예(10%), 6주기 후에는 2예(10.5%)였다. 삶의 질이 불량으로 분류되는 환자의 비율은 항암 화학 요법 2번째 주기에서 감소하기 시작하여 이후에는 큰 변화없이 비슷한 양상을 보였다. 삶의 질이 양호로 분류된 경우는 항암 화학 치료 1주기 후에는 9예(19.5%), 2주기 후에는 18예(47%), 3주기 후에는 14예(47%), 6주기 후에는 10예(52%)로 삶의 질이 양호로 분류되는 경우는 항암 화학 요법 2주기에 증가했다가 이후 큰 변화를 보이지 않았다. 이에 반해 경구 투여 군에서는 삶의 질이 불량으로 분류된 경우가 1주기 후에 8예(13%), 2주기 후에 2예(3.7%), 3주기 후에 1예(2.4%), 6주기 후에는 한 예도 없었다. 삶의 질이 양호로 분류된 경우는 1주기 후에 31예(49%), 2주기 후에 39예(72%), 3주기 후에는 33예(79%), 6주기 후에는 37예(88%)로 관찰되었다. 약물 치료가 진행되면서 두 군의 삶의 질의 점수 변화는 비슷한 경향을 보였지만 두 군간에 삶의 질은 각각의 측정 시기마다 통계학적으로 유의있는 차이를 보였다($p=0.007$, $p=0.038$, $p=0.025$, $p=0.002$)(Fig. 1).

4) 치료 성적의 비교

재발률은 경정맥 투여 군에서 12.1%(9예)였고 경구투여 군은 6.5%(6예)였다(Table 3)($p=0.937$). 중간 추적 기간은 15개월 이상이었다(범위; 6~26개월). 국소 재발은 경정맥 투여 군에서 III기 환자 가운데 2명, 경구투여 군에서 II기

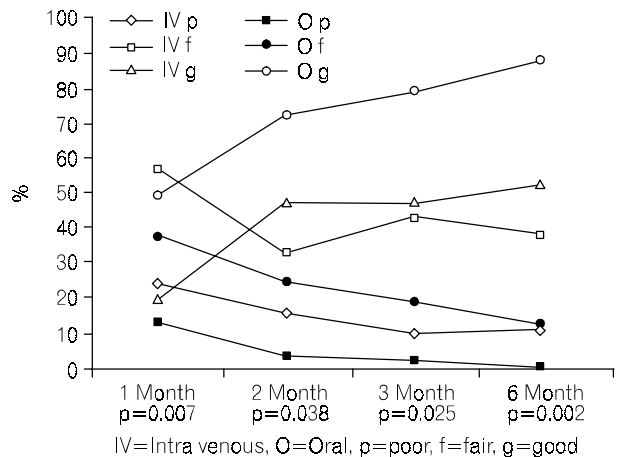


Fig. 1. Quality of life score after chemotherapy.

Table 3. The rate of recurrence

	IV arm (n=74)	Oral arm (n=92)
Local recurrence		
Stage II	0	1 (1.1%)
Stage III	2 (2.7%)	0
Systemic recurrence		
Stage II	0	0
Stage III	7 (9.4%)	5 (5.4%)
Total	9 (12.1%)	6 (6.5%)*

P=0.937

환자 가운데 1명에서 있었고 전신 재발은 경정맥 투여 군에서 III기 환자 가운데 7명, 경구투여 군에서 III기 환자 가운데 5명에서 관찰되었다. 재발 부위에 대한 치료 방법은 간 병변 부위의 절제, Radiofrequency Interstitial Tissue Ablation (RITA), oxaliplatin을 포함하는 항암 화학 요법 등이었다.

고 찰

Fluorouracil은 Mortel(2)에 의하여 20%의 반응률이 보고 되는 등 대장암의 근치적 절제술 후 재발을 막기 위한 보조 요법에 효과적이라고 생각되어져 왔지만 실제 치료의 효용성과 5-fluorouracil의 용량 및 투여 경로에 대하여 아직 논란의 여지가 많이 있다. 지금까지 대장암에서는 매 4주마다 5일간 경정맥 일시 주사하는 방법이 가장 많이 쓰이는 방법 가운데 하나이다. 이러한 5-fluorouracil의 경정맥 일시 주사 방법은 더욱 높은 혈중 농도를 얻기 위한 방법으로 선호되어졌다. 그러나 이 방법의 주요 독성으로 골수독성이 보고되어지고 다른 합병증으로 오심, 구토, 설사, 점막염, 탈모증과 피부염 등이 나타날 수 있다.(6) 오히려 5-FU를 24시간 지속 정주받은 환자에서 의미있는 골수독성이 없다고 하였다. 따라서 5-fluorouracil의 경정맥 투여 후 삶의 질이 나빠지는 경우가 많이 있고 때로는 입원 치료가 필요하기도 하다. Meta-analysis Group in Cancer (MGC)(7)에 의하여 진행된 5-FU의 연속 주입 시의 독성에 대한 전향적인 연구에 의하면 III, IV도의 혈액학적인 독성은 4%에서, hand-foot syndrome은 34%에서, 비혈액학적인 독성은 13%에서 보였다. 또한 Fluorouracil은 leucovorin과 함께 투여되었을 때 설사, 점막염, 호중구 감소증을 유발할 수 있고 이러한 합병증의 20~30%에서 입원을 필요로 한다고 하였다.(8)

최근에 경구용 5-FU (fluoropyrimidines)에 대한 연구가 진행되며 이 약이 투약이 간편하고 독성이 적으며 약물

효과의 차이가 없이 삶의 질도 높일 수 있는 수단으로 관심을 끌고 있다.(9) Doxifluridine은 합성 5-deoxy-nucleoside 유도체로 중양을 가진 여러 종류의 실험 동물에 투여되었을 때 fluorouracil 혹은 다른 fluoropyrimidines보다 10~15배 큰 치료 지수를 가지는 것으로 알려져 있다.(10,11) Doxifluridine의 fluorouracil로의 생화학적 변환은 pyrimidine nucleoside phosphorylase에 의한 효소 작용에 의하여 일어난다. 동물 실험에 의하면 pyrimidine nucleoside phosphorylase는 중양 조직에서 높은 농도를 보이고 따라서 중양에서 더욱 높은 fluorouracil 농도를 이끌어 내어 중양 세포에 세포독성 효과를 나타내게 된다. 경구용 Doxifluridine의 장점 가운데 하나는 5-FU의 24시간 지속 주입 때와 비슷한, 혈관 정주 때보다 낮은 혈중 농도를 유지할 수 있다는 것이다.(12) Bajetta등(13)은 5-fluorouracil (500 mg/m²)의 정맥주사군과 doxifluridine (4,000 mg/m²)의 정맥주사군 사이의 독성과 치료 효용성의 비교를 통하여 fluorouracil의 대체 약물로써 doxifluridine의 가능성을 확인하였다. 즉, 독성은 doxifluridine 정주 군에서 III-IV도의 신경학적인 합병증과 백혈구 감소증이 더 많았지만 양 군에서 수용 가능한 정도였고 doxifluridine 정주 군에서 생존 기간이 긴 경향이 있었고 암의 진행을 유의하게 연장시킬 수 있다고 하였다. 그 뒤에 Bajetta등(4)은 대장, 직장암 환자 106명에서 경구용 doxifluridine (1,200/m²)과 경구용 leucovorin (25 mg)을 매 10일마다 1일에서 5일째까지 투여하였다. 그의 결과는 안전성과 환자의 순응도는 좋았으나 치료의 효과면에서는 제한적인 것으로 보였다.

본 연구에서 5-FU 정맥 주사군과 경구용 doxifluridine 군에서 수용 가능한 정도의 독성을 보였다. 위장관 독성, 특히 설사는 경구용 doxifluridine 군에서 흔하였고 III, IV도의 독성이 16명의(17.4%) 환자에서 관찰되었다. 이 가운데 3명은 입원이 필요하였다. 백혈구 감소증은 경구용 투여 군보다 정맥 주사군에서 더 흔하였고 III, IV도의 백혈구 감소증은 단지 정맥 주사군에서만 관찰되었다. 경구용 투여 군에서는 I, II도의 독성만이 관찰되었다. 정맥 주사로의 Doxifluridine의 독성을 살펴보면 골수 독성, 심독성, 신경독성이 있지만 경구용 Doxifluridine의 경우 정맥 주사 시에 보이는 부작용은 없었고 다른 독성의 빈도도 낮았다. 가장 흔한 부작용은 설사로 이는 소장 세포 내에 FU로 전환시키는 pyrimidine phosphorlase의 존재에 기인하는 것으로 생각된다.(14) 또한 leucovorin과 함께 투여된 경우 위장관 독성은 증가되는 것으로 보고되어져 왔다. 대장암에서 경구용 dFUR에 관한 자료는 거의 없는 상태이다. Ota등(15)은 dFUR을 76명의 대장암 환자에서 1,200 mg/day의 용량으로 지속적으로 투여하여 한 명의 관해와 6명의(9%) 부분적 반응을 얻었고 치료 반응 기간은 26주의 중간값을 보였다. 이와 함께 부작용도 낮은 빈도를 보였다. Yoshimori등(16)은 dFUR을 1,000~1,400 mg/m²의 용

량으로 경구용 투여를 하였을 때 항암 효과와 함께 수용 가능한 정도의 부작용을 보였다고 보고하였다.

저자들은 수술 후 항암 화학 요법을 진행하면서 일상 생활에 관한 준비된 설문지를 이용하여 삶의 질을 평가하였다. 이를 통하여 정맥 주사와 경구 투여로의 항암 화학 요법 중에 독성과 삶의 질 사이에 관계를 입증하고자 하였다. 대부분의 환자에서 예견할 수 있었던 것처럼 두 군에서 항암 화학 요법의 첫번째 주기에서 삶의 질의 점수가 낮은 경향을 보였고 두번째 주기부터는 다시 증가하는 경향을 보였고 이후 안정기를 보였다. 이는 각 치료 방법에 환자가 적응을 해 감을 보여주는 것이다. 정맥 주사군의 삶의 질의 점수는 경구투여 군에 비하여 낮은 경향을 보였다. 따라서 경구용 doxifluridines을 투여 받는 환자 군에서 혈액학적인 독성 및 탈모증이 적고 삶의 질은 좋은 것을 확인할 수 있었다. 약리학적인 연구에 의하면 doxifluridine의 경구투여에 의하여 5-FU 경정맥 투여 때보다 혈중 FU 농도를 더 오랜 동안 유지시킬 수 있음을 보여 준다.(17)

병기 II, III의 직장암에서의 5-FU의 경정맥 투여와 경구 투여를 비교하는 이 전향적 연구는 비록 추적 관찰 기간이 짧지만 재발률에 차이가 없음을 보여 준다. 재발은 항암 화학 요법 중에 혹은 끝난 후에 발견되었으며 전신적인 재발이 흔하였고 특히 간이 가장 흔한 재발 부위였다. 재발 부위의 수술적 절제는 가능한 시행되어졌고 oxaliplatin을 포함하는 새로운 약물 치료가 시작되었다.

이 연구의 결과에 근거하여 비록 추적 관찰 기간이 짧을지라도 저자들은 TNM 병기 II, III의 직장암 환자에서 수술 후 보조 항암 화학 요법으로써 경구용 doxifluridine을 투여하여 5-FU 경정맥 투여 방법에 필적할만한 치료 효과를 얻을 수 있었다. 또한 경구용 doxifluridine 투여 군에서 통상적인 정맥 주사로의 5 fluorouracil 투여 군에 비하여 더 좋은 삶의 질과 약물 독성의 감소를 보였다. 그러므로 leucovorine과 함께 경구용 doxifluridine의 투여가 진행성 직장암에서 수술 후 보조 항암 화학 요법의 선택 가능한 좋은 방법이 될 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Allegra CJ, Grem JL. Antimetabolites in Cancer. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Principles and Practice of Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Rosen; 1997. p.432-52.
- 2) Moertel CG. Chemotherapy for colorectal cancer. N Engl J Med 1994;330:1136-42.
- 3) Macdonald JS. Oral fluoropyrimidines: a closer look at their toxicities. Am J Clin Oncol 1999;22(5):475-80.
- 4) Bajetta E, Colleoni M, Bartolomeo MD, Buzzoni R, Bozzetti F, Doci R, et al. Doxifluridine and leucovorin: An oral treatment combination in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 1995;13:2613-9.
- 5) Kurihara M, Nakamura H, Matsukawa M, Takemoto T, Hirashima M, Wakasugi S, et al. Assessment of QOL in cancer drug therapy using 22 item questionnaire. Gan To Kagaku Ryoho 1994;21(3):379-87.
- 6) Bleiberg H. Role of chemotherapy for advanced colorectal cancer: new opportunities. Semin Oncol 1996;23(1 suppl 3):42-50.
- 7) The Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 1998; 16:301-8.
- 8) Buroker TR, O'Connell MJ, Wieand HS, Krook JE, Gerstner JB, Mailliard JA, et al. Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 1994;12:14-20.
- 9) Pazdur R, Lassere Y, Diaz-Canton E, Bready B, Ho DH. Phase I trials of uracil-tegafur (UFT) using 5 and 28 day administration schedules: demonstration of schedule-dependent toxicities. Anticancer Drugs 1996;7:728-33.
- 10) Kimura K, Saito T, Taguchi T. Experimental and clinical studies on the anticancer agent doxifluridine (5'-dfur). J Int Med Res 1988;16(suppl 2):1B-37B.
- 11) Bollag W, Hartmann HR. Tumor inhibitory effects of a new fluorouracil derivatives: 5-Deoxy-5-fluorouridine. Eur J Cancer 1979;16:427-32.
- 12) Ota K, Taguchi T, Kimura K. Report on nationwide pooled data and cohort investigation in UFT phase II study. Cancer Chemother Pharmacol 1988;22:333-8.
- 13) Bajetta E, Colleoni M, Rosso R, Sobrero A, Amadori D, Comella G, et al. Prospective randomized trial comparing fluorouracil versus doxifluridine for the treatment of advanced colorectal cancer. Eur J Cancer 1993;29A(12):1658-63.
- 14) Armstrong RD, Diasio RB. Metabolism and biological activity of 5-deoxy-5 fluorouridine, a novel fluorouridine. Cancer Res 1980;40:3333-8.
- 15) Ota K. Multicentre cooperative phase II study of 5'-deoxy-5-fluorouridine in the treatment of colorectal cancer. J Int Med Res 1988;16:19B-20B.
- 16) Yoshimori K, Hasegawa K. Study on efficacy and safety of 5'-deoxy-5 fluorouridine (5'-dFUR) with intermittent administration. Prog Antimicrob Anticancer Chemother 1987;3:493-5.
- 17) Au JL, Walker JS, Rustum Y. Pharmacokinetic studies of 5-fluorouracil and 5' deoxy-5-fluorouridine in rats. J Pharmacol Exp Ther 1983;1:174-80.