진행된 위암 및 대장암에서의 Doxifluridine의 치료 효과

이정애 · 양성현 · 허대석 · 방영주 · 김노경

= Abstract =

Study on Efficacy and Safety of 5'-Deoxy-5-Fluorouridine for Advanced Gastric and Colorectal Cancer

Jung Ae Lee, Sung Hyun Yang, Dae Seog Heo,
Yung-Jue Bang, Noe Kyeong Kim,

Department of Internal Medicine Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : 5-Fluorouracil(5-FU) has been widely used in the treatment of gastric and colorectal cancer. However the response rate was less than 20% with only minimal impact on survival. 5'-deoxy-5-fluorouridine(5'-dFUR), an analogue of 5-FU, has been shown to have superior antitumor effect to 5-FU and the therapeutic index was 10~15 times higher than those of 5-FU and other fluorourimidines.

Methods : Fourteen patients with advanced gastric cancer and ten patients with advanced colorectal cancer were treated with 5'-dFUR by oral administration at a dose of 100mg/5kg/day.

Results : Among 12 evaluable patients with gastric cancer, 3(25%) achieved partial response : among 10 patients with colorectal cancer 1(10%) had a partial response. The duration of remission of three patients in stomach cancer were 13 weeks and 20 weeks, however one case could not be evaluated for remission duration due to lost of follow up. The duration of remission of one responder in colorectal cancer was 12 weeks. Myelosuppression was minimal, and non-hematologic toxicities were less common and generally mild and well tolerated.

Conclusion : Oral administration of 5'-dFUR at a dose of 100mg/5kg/day seems to be safe for elderly or poor performance status patients with advanced gastric and colorectal cancer.

KEY WORDS : 5'-deoxy-5-fluorouridine · Advanced gastric and colorectal cancer.

서 론

5-Fluorouracil(5-FU)은 1957년에 개발되어 임상
에 사용된 이래 위암, 대장암등의 위장관에 발생
하는 악성 종양에 가장 유효한 약제의 하나로 알

려져있으나 관해율은 위암의 경우 20% 내외, 대
장암의 경우 10~20%에 불과한 실정이다^{1,2)}.

5-FU는 핵산의 주요 구성 성분인 pyrimidine의
길항제로서 최소한 3가지 서로 다른 약리 기전에
의해 항대사 항암 작용을 한다고 알려져 있는데
대사물인 fluorodeoxyuridine monophosphate
(FdUMP)가 DNA합성에 중요한 효소인 thymidylate
synthetase의 작용을 방해하여 DNA합성을 저해하

서울대학교 의과대학 내과학교실
교신저자 : 김노경, 서울시 종로구 연건동 28, 110-744

거나, fluorouridine triphosphate(FUTP)가 RNA에 incorporation되어 RNA 기능에 장애를 일으키거나 혹은 fluorodeoxyuridine triphosphate(FdUTP)가 DNA에 incorporation되어 DNA의 single strand break를 야기한다고 알려져 있다³⁾.

예로부터 5-FU의 항암효과를 향상시키기 위하여 다양한 임상연구가 있었다. 우선 작용 기전이 서로 다른 항암제와 병용하는 복합화학요법이 임상에 널리 사용되고 있으며^{4,6)}, 반감기가 짧고 phase specific한 5-FU를 지속주입함으로써 더 많은 암세포를 약제에 감수성이 높은 S-phase에 노출시켜 치료효과의 향상을 기대할 수 있다고 생각하여 지속적 정맥주입을 시행하거나 혹은 국소 농도를 증가시킴으로써 항암효과의 상승을 기대한 국소요법의 등 두어 방법을 변화함으로써 항암효과를 증가시키고자 노력해왔다⁷⁻¹⁰⁾. 최근에는 5-FU의 thymidylate synthetase의 결함을 촉진시키는 reduced folate (Leucovorin) 외에 세포내 phosphoribosyl pyrophosphate(PRPP)의 농도를 증가시키는 것으로 알려진 methotrexate, dipyridamole 및 interferon 등 소위 5-FU의 생화학적 조절(biochemical modulation)을 일으키는 약제를 병용함으로써 5-FU의 항암효과를 상승시키고자하는 연구가 시도되고 있다¹¹⁻¹³⁾.

한편 항암 효과를 증가시키고 부작용을 감소시킴으로써 치료 지수(therapeutic index)를 높이는 5-FU의 유도체 개발에도 관심이 모아지고 있는데 새로운 5-FU 유도체로서 1979년 Cook등에 의해 5'-deoxy-5-fluorouridine(5'-dFUR)이 개발되어 동물 실험에서 높은 종양조직내 농도와 항암효과가 증명되었고 이러한 5'-dFUR의 높은 종양 선택성은 5-FU 에로의 변환에 관여하는 pyrimidine nucleoside phosphorylase가 종양조직에서만 높은 활성을 보이는 반면 정상조직에서는 낮기 때문으로 알려져 있다¹⁴⁻²³⁾. 이러한 5'-dFUR을 사용하여 대장암등에서 5-FU보다 우수한 항암효과를 보인다는 보고가 일부 있으나^{24,25)} 국내에서는 아직 이를 사용한 임상 보고가 없는 실정이다.

이에 저자들은 진행된 위암 및 대장암 환자를 대상으로 5'-dFUR 경구 화학요법을 시행하여 약제의 효과와 부작용에 대한 임상 연구를 시행하여

그 결과를 보고하는 바이다.

연구대상 및 방법

1. 대상환자의 선정조건

대상환자에 대해서는 치료전 병력조사, 이학적 검사, CBC, 간 및 신기능 검사와 측정가능 병변을 조사하였으며 본 연구의 대상환자는 1) 병리조직학적으로 위암 및 대장암이 확진되고 2) 근치적 절제술이 불가능하거나 과거 수술후 재발한 경우로 3) 치료효과 판정에 필요한 측정가능 병변이 있으면서 4) 운동능력(performance status)이 grade 2 이하(ECOG 기준)이며 5) 최근 6개월 이내에 항암요법을 받은 바 없고 6) CBC상 혈색소 $\geq 10\text{gm}\%$, 백혈구 $\geq 4,000/\text{mm}^3$, 혈소판 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ 이며 7) 간 기능 검사상 혈청 총 bilirubin $\leq 1.5\text{gm/dl}$ 이면서 SGOT/SGPT가 정상 3배이하이며 8) 신기능 검사상 혈청 creatinine $\leq 1.5\text{mg/dl}$, creatinine clearance $\geq 65\text{ml/dl}$ 인 경우로 9) 환자의 동의를 얻어 시행하였다.

2. 치료방법

5'-dFUR은 체중 5kg당 100mg의 용량(최대 1200 mg/일)을 3회 분할하여 매일 경구 투여하였고 매 4주마다 투약 직전에 말초혈액검사를 실시하여 백혈구수, 혈소판수에 따라 투여량을 조절하였다. 백혈구수 3000~4000/ mm^3 이거나 혈소판수 75,000~100,000/ mm^3 인 경우 용량을 75%로 감량 투여하였고 백혈구수가 3000/ mm^3 미만이거나 혈소판수가 75,000/ mm^3 미만일때는 수치가 회복될때까지 치료를 연기하였다. 비골수성 부작용으로 점막염이 grade 2로 관찰될 때 용량을 25% 감량하였고 기존병소의 확실한 진행이 관찰되거나 새로운 병변이 출현할 때 또는 심한 부작용으로 점막염이 grade 3~4로 관찰되었을 때 항암제 투여를 중단하였다.

3. 치료효과 및 부작용의 판정

치료효과는 4주마다 이학적 검진 및 필요한 검사를 재실시하여 판정하였고 WHO 판정기준에

의거하여 완전관해, 부분관해, 불변, 진행의 4단계로 나누었다. 환자의 생존기간은 화학요법개시일로부터 사망일까지로 하였고, 그 중앙치는 Kaplan-Meier방식에 의해 산출하였다. 관해지속기간(duration of remissions)은 관해가 확인된 날부터 진행이 관찰된 날까지의 기간으로 산정하였고 관해율의 비교는 Chi-square 검정법을, 관해유지기간 및 생존기간의 비교는 log-rank 검정법을 이용하였다. 부작용의 판정은 WHO 판정기준에 의하여 분석하였다.

결 과

전체 대상환자는 위암 14예, 대장암 10예였고 위암 14예에서 복막염이 발생하여 치료를 조기에 중단한 1예와 추적이 되지않아 치료 효과에 대한 평가가 불가능하였던 1예를 제외한 12예에서 평가가 가능했고, 대장암 10예에서는 전예 치료 효과에 대한 평가가 가능하였다. 이들의 치료전 특성은 Table 1에서 보는 바와 같다.

Table 1. Pretreatment patient characteristics

	Stomach cancer	Colorectal cancer
No. entered/No. evaluable	14/12	10/10
Sex(M/F)	7/5	6/4
Median age in years(range)	65(37-74)	60(32-80)
Previous Treatment		
Surgery	4	4
Chemotherapy	2	0
Surgery+Chemotherapy	3	2
Surgery+Chemotherapy+RT*	0	2
Surgery+RT	0	1
None	3	1
Sites of measurable lesion ⁺		
Liver	6	7
Lung	0	3
Intraabdominal mass	2	1
Peripheral lymph node	5	2
Skin	1	0

*RT : radiotherapy, +Some patients had more than one site of measurable lesions

1. 치료효과

위암 및 대장암에서 완전관해는 한 예도 없었고 부분관해 3/12(25%), 불변 1/12(8%), 진행 8/12(67%)였고, 대장암에서는 부분관해 1/10(10%), 불변 5/10(50%), 진행 4/10(40%)였다(Table 2). 관해군에서의 관해지속기간은 위암환자 3예중 2예에서 각각 13주, 20주였고 1예에서는 관해후 추적이 안되어 관해지속기간을 알 수 없었으나 11월 30일 현재까지 30+주 이상 생존해있다. 대장암 환자 1예에서 관해지속기간은 12주였다.

위암환자 부분관해군 3예는 모두 5'-dFUR 약물요법전 다른 항암요법을 받지않았고 1예에서 위절제술 시행병력이 있었으며, 평가 병변은 폐가 1예, 림프절이 1예, 폐와 림프절이 동시에 있었던 예가 1예였다. 대장암 부분관해 1예는 수술후 방사선조사와 약물요법의 병력이 없었고 평가 병변은 폐였다.

위암환자 부분관해군 3예의 생존기간은 중앙치 38+주였고, 불변 및 진행군의 생존기간은 중앙치 22주로 관해군은 비관해군보다 생존기간이 긴 경향을 보였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다($p>0.05$). 한편 위암 전체 환자의 생존기간 중앙치는 22주였고 평가 가능환자의 중앙치는 28주로 평가가능 환자에서의 생존기간 연장의 통계학적 유의성은 없었다($p>0.05$).

대장암에서 부분관해가 있었던 1예에서 29+주 이상 현재까지 생존해있고 불변 및 진행군에서는 아직 생존기간의 중앙치에 도달하지 않았다.

2. 부작용

1992년 1월부터 1992년 11월 현재까지 24명 환

Table 2. Response to therapy

	Stomach cancer	Colorectal cancer
Complete remission	0	0
Partial remission	3/12(25%)	1/10(10%)
Stable disease	1/12(8%)	5/10(50%)
Progressive disease	8/12(67%)	4/10(40%)

자의 5'-dFUR 경구 화학요법중 4주마다 말초혈액 검사와 부작용을 관찰하였으며 비혈액학적 부작용으로 오심 및 구토가 4예(grade 1 : 3예, grade 2 : 1예), 점막염이 4예(grade 1 : 3, grade 2 : 1) 발생되었으나 투약을 중단할만한 부작용은 없었으며, 혈액학적인 부작용인 백혈구감소나 혈소판감소는 관찰되지않았다.

고 안

위암은 국내 악성종양중 그 발생 빈도나 사망 원인에 있어 제 1위를 차지하고, 대장암도 근래에 식이양식의 변화로 매년 발생 빈도가 증가하고 있는 추세이다. 위암 및 대장암에 대한 효과적인 치료는 근치적 절제술이 유일한 완치가능성을 가진 치료법이나 위암환자의 약 1/3에서만이 근치적 절제술이 가능하고 또한 이들의 80%가 5년 이내 국소적 재발, 원격장기 전이로 사망하여 근치적 위절제후에도 5년 생존율은 15~28%에 불과하고 생존기간의 중앙치도 18개월에 불과하다^{4,5)}. 대장암도 절제율이 높고 수술요법의 발전에도 불구하고 근치적 절제후 수술당시 병기에 따라 재발율의 차이는 있지만 대장암환자의 50%가 재발 또는 전이에 의해 사망한다^{6,26)}. 위암 및 대장암은 약물요법에 잘 반응하지않는 종양으로 약물요법은 수술이 불가능하거나 전이성 또는 재발성환자에서 고식적 목적으로 시도되어 왔고 효과적인 항암요법을 개발하기위한 많은 연구가 이루어져왔으나 현재까지 큰 진전이 없으며 5-FU, mitomycin-C, adriamycin 및 nitrosourea계 약물이 단일 약제로 효과가 있다고 알려져 있으나 이러한 단일약제에 의한 반응률은 20%내외에 불과하고 완전관해는 극히 드물고 관해 지속기간이 짧아 유의한 생존기간의 연장은 보고된 바 없다^{2,4-6,27)}.

5-FU를 근간으로 항암효과를 향상 시키기 위하여 위암에서 5-FU와 adriamycin, mitomycin-c, cisplatin, etoposide, methotrexate등과의 복합요법이 시도되어지고 있고, 대장암에서 folic acid등을 이용한 생화학적 조절(biochemical modulation)등 다양한 시도가 이루어져 일부에서 관해율의 증가는 보고되고

있으나 만족할만한 생존기간의 유의한 연장은 보고되고있지 못한 실정이다^{11,28,29)}.

5-FU의 새로운 유도체로 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-dFUR)이 개발된 이래 이 약제의 약리 작용과 부작용에 관한 많은 연구가 이루어져왔다. 5'-dFUR 분자는 pseudopentose에 5-Fluorouracil이 부착되어 구성되어있는데, 활성 화합물은 pyrimidine phosphorylase의 작용에 의해 분리된 5-FU로 동물 실험에서 높은 종양조직내 농도와 항암효과가 증명되었으며 이러한 높은 종양 선택성은 5-FU 에로의 변환에 관여하는 pyrimidine nucleoside phosphorylase가 정상조직보다 종양조직에 높은 농도로 존재하기 때문으로 알려져있다^{16,17,19)}. 또한 in vivo 종양 모델에서 5'-dFUR의 치료 지수(therapeutic index)가 5-FU나 다른 fluoropyridine보다 10~15배 높아 5'-dFUR이 5-FU보다 항암효과가 우월하다고 보고되고있다. 진행된 대장암 환자를 대상으로 5'-dFUR를 투여한 다양한 임상 연구 결과가 보고되고 있는데 5일동안 bolus 정맥주입한 Abele 등²⁴⁾은 26%의 관해율을 보고하였고, 6시간 지속 주입한 경우 22%³⁰⁾, bolus주입시 20%²⁵⁾, 24시간 지속 정맥주입시 35%³¹⁾등의 진행된 대장암에서 5'-dFUR에 의한 관해율이 20~35%로 보고되고 있다. 한편 이러한 연구결과 독성의 빈도와 정도는 5'-dFUR의 투여속도와 1달 동안 투여한 전체 투여용량과 관계가 있는 것으로 알려져있으며 24시간 지속 정주한 경우보다 주입속도를 빠르게할 경우 심장, 신경 및 혈액학적 부작용이 증가함이 관찰되었는데 Abele 등은 5'-dFUR bolus 주사시 백혈구 감소 53%, 오심/구토 38%, 구내염 43% 및 신경독성 48% 등의 높은 부작용 발생을 보고한 바 있다²⁴⁾. 한편 Hurteloup등의 연구에 의하면 5'-dFUR 24시간 지속 정주시 부작용은 경미하였고 고용량 사용시에만 3명의 환자에서 심한 부작용이 관찰되었다고 한다³⁰⁾. 이와같이 주입 속도를 빠르게 할 경우 대사물의 빠른 증가에 의해 독성이 심하고, 빈번한 부작용이 발생된다고 알려져있다²⁶⁾.

한편 최근 일본에서 투여가 간편한 경구용 5'-dFUR 제제가 개발되어 임상연구 중인데 신경이나 심장 독작용은 보고된 바 없이 소화기계 증상이

빈번하게 발생한다고 알려져있고, Kimura 등은 5'-dFUR을 대장암 환자에 투여하여 9%의 반응을 보고한 바 있다³²⁾.

진행 위암 및 대장암 환자를 대상으로 5'-dFUR 100mg/5 kg/day의 용량을 경구 투여한 본 연구 결과 부분관해율이 각각 25%, 10%였으나 대상환자가 대부분 나쁜 예후 인자인 운동능력이 저하된 고령의 환자들을 대상으로 하였다는 점을 감안하여야 할 것이다.

·비혈액학적 부작용으로 오심 및 구토가 4예(grade 1 : 3예, grade 2 : 1예), 점막염이 4예(grade 1 : 3, grade 2 : 1) 발생되었으나 투약 중단을 우려할 부작용은 없었으며, 혈액학적인 부작용인 백혈구감소나 혈소판감소는 관찰되지 않았다.

이상의 연구결과는 향후 5'-dFUR 100mg/5 kg/day의 경구 화학요법이 고령의 환자나 운동 능력이 저하된 진행 위암 및 대장암 환자에게 안전하게 투여할만한 약제로 사료되며, 5'-dFUR의 효능을 증가시키기 위한 biochemical modulator등과의 병합요법을 시도해볼 필요가 있다고 생각된다.

요 약

1992년 1월부터 1992년 11월사이 서울대학교병원 내과에 내원하였던 진행위암 14명, 진행 대장암 10명을 대상으로 5'-dFUR 경구 화학요법을 시행한 결과 완전관해는 한 예도 없었고 위암에서 부분관해 3/12(25%), 불변 1/12(8%), 진행 8/12(67%)였고, 대장암에서는 부분관해 1/10(10%), 불변 5/10(50%), 진행 4/10(40%)였다. 관해군에서의 관해지속기간은 위암환자 3예중 2예에서 각각 13주, 20주였고 1예에서는 관해후 추적이 안되어 관해지속기간을 알 수 없었으나 11월 30일 현재까지 30+주 이상 생존해있고 대장암 환자 1예에서 관해지속기간은 12주였다. 24명 환자의 5'-dFUR 경구 화학요법중 부작용으로 오심 및 구토가 4예(grade 1 : 3예, grade 2 : 1예), 점막염이 4예(grade 1 : 3, grade 2 : 1) 발생되었으나 투약을 중단할만한 부작용은 없었으며, 혈액학적인 부작용인 백혈구감소나 혈소판감소는 관찰되지 않았다.

본 연구 결과 5'-dFUR 경구 화학요법은 고령이거나 운동능력이 저하된 위암 및 대장암 환자에게 비교적 안전하게 투여해 볼만한 약제로 사료된다.

References

- 1) Peterelli NJ, Mittelman A. *An analysis of chemotherapy for colorectal carcinoma.* J Surg Oncol 1984 ; 25 : 201-206
- 2) Chevalier TL, Smith FP, Harter WK, Schin PS. *Chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced and metastatic gastric carcinoma.* Semin Oncol 1985 ; 12(1) : 46-53
- 3) Cohen AM, Shank B, Friedman MA. *Colorectal cancer.* In DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA(eds) : "Cancer : Principles and Practice of Oncology." 3rd ed. Philadelphia : Lippincott, 1989 ; 895-964
- 4) 김노경. 진행위암에 대한 5-Fluorouracil, Adriamycin, Mitomycin-C 복합화학요법. 대한내과학회잡지 1991 ; 25 : 41-17
- 5) 김홍태 · 김노경 · 허대석 · 방영주 · 김효진 · 이순남. 진행위암에 대한 5-Fluorouracil 지속주입 및 Cisplatin 복합화학요법의 치료 효과. 대한내과학회잡지 1989 ; 37 : 767-773
- 6) 서철원 · 방영주 · 김노경 · 하성환 · 박찬일 · 박재갑 · 이진욱 · 최국진 · 김수태. 대장암에 대한 5-Fluorouracil 지속주입 및 Cisplatin 복합화학요법의 치료 효과. 대한내과학회잡지 1988 ; 35 : 464-469
- 7) Seifert RD, Baker LH, Reed ML. *Comparison of continuously infused 5-FU with bolus injection in treatment of patients with colorectal adenocarcinoma.* Cancer 1975 ; 36 : 123-128
- 8) Davis HL. *Chemotherapy of large bowel cancer.* Cancer 1982 ; 50 : 2683-2646
- 9) Ansfield F, Klotz J, Nealon T. *A phase III study comparing the clinical utility of four regimens of 5-fluorouracil.* Cancer 1977 ; 39 : 34-40
- 10) Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, Philips JA, Fryer JG. *A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma : A Mid-Atlantic Oncology Program Study.* J Clin Oncol 1989 ; 7 : 425-432
- 11) Grem JL. *Current treatment approaches in colorectal*

- cancer. Semin Oncol* 1991 ; 18(S1) : 17-26
- 12) Kemeny N, Younes A, Seiter K, Kelsen D, Sammarco P, Adams L, Derby S, Murray P, Houston C. *Interferon alfa-2a and 5-fluorouracil for advanced colorectal carcinoma. Cancer* 1990 ; 66 : 2470-2475
- 13) Wadler S, Schwartz EL, Goldman M, Lyver A, Rader M, Zimmerman M, Itri L, Weinberg V, Wiernik PH. *Fluorouracil and recombinant alfa-2a-Interferon : an active regimen against advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol* 1989 ; 7 : 1769-1775
- 14) Cook AF, Holman MJ, Kramer MJ, Trown PW. *Fluorinated pyrimidine nucleosides. Synthesis and antitumor activity of a series of 5'-deoxy-5-fluoropyrimidine nucleosides. J Med Chem* 1979 ; 22 : 130-135
- 15) Armstrong RD, Diasio RB. *Metabolism and biological activity of 5'-deoxy-5-fluorouridine a novel fluoropyrimidine. Cancer Res* 1980 ; 40 : 3333-3338
- 16) Suzuki S, Hongu Y, Fukazawa H, Ichihara S, Shimizu H. *Tissue distribution of 5'-deoxy-5-fluorouridine and derived 5-fluorouracil in tumor-bearing mice and rats. Gann* 1980 ; 71 : 238-245
- 17) Ishitsuka H, Miwa M, Takemoto K, Fukuka K, Itoga A, Maruyama HB. *Role of uridine phosphorylase for antitumor activity of 5'-deoxy-5-fluorouridine. Gann* 1980 ; 71 : 238-245
- 18) Armstrong RD, Cadman E. *'-deoxy-5-fluorouridine selective toxicity for human tumor cells compared to human bone marrow. Cancer Res* 1983 ; 43 : 2525-2528
- 19) Sommadossi JP, Aubert C, Cano JP, Gouveia J, Ribaud R, Mate G. *Kinetics and metabolism of a new fluoropyrimidine 5'-deoxy-5-fluorouridine in humans. Cancer Res* 1983 ; 43 : 930-933
- 20) Bruijn EA de, Oosterom AT van, Tjaden UR. *Site-specific delivery of 5-fluorouracil with 5-deoxy-5-fluorouridine. Reg Cancer Treat* 1989 ; 2 : 61-76
- 21) Berne M, Gustavsson B, Almersjo, Spears P, Sundstrom E. *Inhibition of thymidylate synthase after administration of doxifluridine in a transplantable colon carcinoma in the rat. Cancer Invest* 1988 ; 6 : 377-383
- 22) Tanaka Y, Eda T, Fujimoto K. *Anticachectic activity of 5'-deoxy-5-fluorouridine in a murine tumor cachexia model, colon 26 adenocarcinoma. Cancer Res* 1990 ; 50 : 4528-4532
- 23) Bollag W, Hartmann HR. *Tumor inhibitory effect of a new fluorouracil derivative : 5'-deoxy-5-fluorouridine. Eur J Cancer* 1979 ; 16 : 437-432
- 24) Abele R, Alberto P, Kaplan S, Siegenthaler P, Hofmann V, Ryssel HJ, Hartmann D, Holdener EE, Cavalli F. *Phase II study of doxifluridine in advanced colorectal adenocarcinoma. J Clin Oncol* 1983 ; 1 : 750-754
- 25) Alberto P, Mermilod B, Germano G, Kaplan S, Weber W, Joss R, Spati B, Martz G, Cavalli F. *A randomized comparison of doxifluridine and fluorouracil in colorectal carcinoma. Eur J Cancer Clin Oncol* 1988 ; 24 : 559-563
- 26) Calabresi F, Repetto M. *Doxifluridine in advanced colorectal cancer. J Surg Oncol Suppl* 1991 ; 2 : 124-128
- 27) Gastrointestinal Tumor Study Group. *A comparative clinical assessment of combination chemotherapy in the management of advanced cancer. Cancer* 1982 ; 49 : 1362-1366
- 28) Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. *Adjuvant therapy of colorectal cancer : Why we still don't know. JAMA* 1988 ; 259 : 3571-3578
- 29) Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH, Veeder MH, Mailliard JA. *Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. N Engl J Med* 1990 ; 322 : 352-358
- 30) Hurteloup p, Armand JP, Cappelaere P, Metz R, Kerbrat P et al. *Phase II clinical evaluation of doxifluridine. Cancer Treat Rep* 1986 ; 70 : 731-737
- 31) Schuster D, Heim ME, Decoster G, Queiber W. *Phase I-II trial of doxifluridine(5'dFUR) administered as long-term continuous infusion using a portable infusion pump for advanced colorectal cancer. Eur J Cancer Clin Oncol* 1968 ; 25 : 1543-1548
- 32) Kimura K, Saito T, Taguchi T. *Experimental and clinical studies on the anticancer agent doxifluridine (5'-dFUR) J Int Med Res* 1988 ; 16(suppl. 1) : 1B-37B