

Bleomycin과 Cyclophosphamide의 병용투여가 흰쥐의 폐독성에 미치는 영향**

나 석 주* · 광 문 섭*

— Abstract —

Experimental Studies on the Pulmonary Toxicity of Combined Bleomycin and Cyclophosphamide Administration in Rats*

Suk Joo Rha*, Moon Sub Kwack*

Bleomycin and cyclophosphamide are widely used and effective anti-cancer agents for treatment of various forms of cancer. Bleomycin has no myelotoxicity, but because of potential risk of pulmonary complications including interstitial pneumonitis and idiopathic interstitial pulmonary fibrosis, it has been limited in use. Some investigator has also suggested that cyclophosphamide can induce pulmonary toxicity like bleomycin. Recently, The combination chemotherapy including bleomycin and cyclophosphamide has been adopted effectively in some types of cancer. But there are no available literatures for synergistic effect of pulmonary toxicity in combination chemotherapy including these two drugs.

We tried this study to observe synergism of pulmonary toxicity using these two drugs in rats. The animals were divided into five groups: group 1 received intra-peritoneal injection of saline, group 2-a received only bleomycin 0.1 mg(0.4 mg/kg) by intra-peritoneal injection twice a week, group 2-b received only bleomycin 0.5 mg(2 mg/kg) by intra-peritoneal injection twice a week, group 3-a received bleo-mycin 0.1 mg(0.4 mg/kg) twice a week + cyclophosphamide 5 mg(20 mg/kg) two weeks interval by intra-peritoneal injection, group 3-b received bleomycin 0.5 mg(2 mg/kg) twice a week + cyclophosphamide 5 mg(20 mg/kg) two weeks interval by intra-peritoneal injection. The animals were sacrificed at 2 and 4 weeks later. Lung tissues were obtained and observed by light microscope.

The results are as follows:

1. the pathologic findings of group 1 were normal without change.
2. there was no differences between group 2-a and group 3-a at 2 weeks later, group 3-a, however, revealed more severe change in lung tissue at 4 weeks later compared with group 2-a.
3. In group 3-b there was more severe pulmonary injury compared with group 2-b at 2 and 4 weeks later.

We conclude that the combined administration of bleomycin and cyclophosphamide induce

* 가톨릭대학 의학부 흉부외과학교실

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Catholic University Medical College, Seoul, Korea.

** 본 논문은 1989년도 가톨릭 중앙의료원 학술연구 조성비로 이루어진 것이다.

1989년 11월 21일 접수

more severe pulmonary toxic effect than bleomycin administration alone and the combination chemotherapy including these two drugs will be require special attention to selection of the dose of each drug.

머 리 말

최근 bleomycin(BM)과 cyclophosphamide(CTX)의 병용 투여 화학요법이 몇 종류의 악성 종양치료에 효과적인 것으로 인정되고 있으나(Bodey, et al., 1977), BM 단독투여시(Luna, et al., 1972), 각각 발생할 수 있는 간질성 폐염 및 특발성 간질성 폐섬유화 등의 폐독성 발생이 두약제의 병용 투여시 증가하는지에 대해서는 아직 뚜렷한 실험적 보고가 된 바 없다.

BM은 여러종류의 악성종양의 화학요법에 사용되는 항암제로서(Umezawa, et al., 1966), 골수기능저하가 적거나, 없어서(Blum, et al., 1973) 널리 사용되고 있으나, 간혹 간질성 폐염 및 특발성 간질성 폐섬유화를 유발하기 때문에 사용에 제한이 되고있다(Ichikawa, et al., 1967; Rudders, et al., 1973). 그리고 CTX 역시 널리 사용되는 항암제이나, BM과 유사한 간질성 폐염 및 특발성 간질성 폐섬유화의 가능성이 알려져왔다(Patel, et al., 1976).

저자들은 위에서 BM과 CTX의 병용투여시 폐독성의 증가효과의 유무를 관찰하고자 본 실험을 계획하였다.

재료 및 방법

재료

실험동물은 250 gm 전후의 건강한 흰쥐(Sprague-Dawley rat) 90마리를 암수 구별없이 사용하였으며, 혼합사료로써 2주동안 사육하여 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

방법

1) 대조군 및 실험군

실험동물은 10마리의 정상 대조군(제1군)과 BM 단독 투여군(제2군) 및 BM과 CTX 병용 투여군(제3군)으로 대별하였고, 2군과 3군은 다시 투여용량에 따라 각각 두개의 소군(a, b)으로 나누었다.

제1군(대조군 10마리) : 정상 대조군으로서 식염수

2 cc를 1주 2회씩 복강내 주사하였다.

제2군(BM 단독 투여군)

2-a군(20마리) : BM 0.1 mg(0.4 mg/kg)을 1주에 2회씩 복강내 주사하였다.

2-b군(20마리) : BM 0.5 mg(2 mg/kg)을 1주에 2회씩 복강내 주사하였다.

제3군(BM과 CTX 병용 투여군)

3-a군(20마리) : BM 0.1 mg(0.4 mg/kg)을 1주에 2회씩, CTX 5 mg(20 mg/kg)을 2주에 1회 복강내 주사하였다.

3-b군(20마리) : BM 0.5 mg(2 mg/kg)을 1주에 2회씩, CTX 5 mg(20 mg/kg)을 2주에 1회 복강내 주사하였다.

2) 분석방법

폐 조직에서의 조직학적 변화를 관찰하기 위하여 각 실험군의 절반은 2주간의 약물 투여후에 도살하였고 나머지 절반은 4주간의 약물 투여후에 도살하여 폐 조직을 얻었다. 절취한 폐 조직은 10% 포르말린 고정액에 고정하여 H-E염색한 후 광학현미경으로 조직을 관찰하였다.

실험동물의 폐 조직 손상정도는 편의상 BM이나 CTX, 방사선 조사 및 고농도의 산소투여등에의해 일반적으로 유발된다고 알려진 간질성 폐염 및 특발성 간질성 폐 섬유화(Idiopathic interstitial pulmonary fibrosis)의 조직학적 분류로서, 간질조직의 부종의 부종과 임파구의 침윤동이 일어나 간질성 폐염의 징후가 보이고 각종 자극에 의해 발생할 수 있는 grade I, 폐포막의 파괴, 제2형 폐포세포와 대식 세포의 증식에 의해 폐포막이 두터워지는 grade II, 폐 섬유화의 초기 변화와 세기관지, 폐포기관지등이 광범위하게 파괴되는 grade III를 이용하였다(Spencer., 1977).

Gross(1962)에 의하면 이러한 폐 조직의 변화는 폐독성이 있는 약제나 방사선 조사 고농도의 산소를 장기간 흡입하였을때, 혹은 일반적인 외부 자극에 대한 폐의 공통적이 병리조직학적 반응이라고 하였다. Ian들(1974)은 BM 투여후 2주째에는 폐독성의 징후로 간질성 폐염의 소견을 보이고, 4주째에는 간질성 폐 섬유화의 초기 변화가 일어남을 보고하였고, Sikic들

(1978)은 BM의 과량 투여후 6-8주째에 간질성폐섬유화가 광범위하게 일어난다고 하였다.

저자들은 Ian들(1974)과 같이 간질성 폐염의 과정과 폐섬유화의 초기 변화를 보기 위하여 2주말과 4주말에 실험동물의 폐조직을 얻어 관찰하였다.

성 적

실험중 폐사한 동물은 없었다. 2-a군(BM 0.1 mg 단독 투여군)의 2주말에서의 폐 조직을 관찰한 바, 5예(50%)는 정상이었고 나머지 5예(50%)는 grade I의 변화를 보였고(Table 1), 4주말에는 3예(30%)가 정상, 4예(40%)가 grade I, 3예(30%)가 grade II의 변화를 보였고 grade III의 변화를 보인 예는 없었다(Table 2).

3-a군(BM 0.1 mg+CTX 5 mg 병합투여군)의 2주말에서의 폐 조직소견은 5예(50%)는 정상, 4예(40%)는 grade I의 변화를 보였고, grade II의 변화는 1예(10%)에서 보여 2-a군과 별 차이가 없었으나(Table 1), 4주말째 3-a군의 변화는 7예(70%)에서 grade II, 나머지 3예(30%)에서 grade III의 변화를 보여 2-a군보다 월등히 심한 폐 조직의 손상을 보였다(Table 2).

2-b군(BM 0.5 mg 단독 투여군)의 2주말째 폐 조직의 변화를 보면 3예(30%)에서 정상 소견을 보였고, 3예(30%)에서 grade I, 4예(40%)에서 grade II의 변화를 보인 반면, 4주말째에는 5예(50%)에서 grade II, 5예(50%)에서 grade III의 변화를 보였다(Table 2).

3-b군(BM 0.5 mg+CTX 5 mg 병합투여군)의 2주말째 폐 조직 변화를 보면 6예(60%)에서 grade II, 4예(40%)에서 grade III의 변화를 보여 2-b군보다 비교적 심한 폐 조직손상을 보였고(Table 1), 3-b군의 4주말째의 폐 조직의 변화는 2예(20%)에서 grade II, 8예(80%)에서 grade III의 변화를 보여 2-b군보다 심한 폐조직 손상을 보였다(Table).

손상된 폐 조직의 광학현미경적 소견은 각군에서 구별없이 초기(grade I)에는 폐동맥과 폐정맥 주위에 임파구와 형질세포들의 침윤이 보였고, 일부 폐포막이 파괴되었으며, 섬유화는 정상 조직과 차이가 없었다(Fig. 2). 중기(grade II)에는 염증세포들의 침윤이 증가되었고 파괴된 폐포막 사이가 섬유 모세포와 제2형 폐포세포의 증식으로 두터워졌고 대식세포도 간간히 보였다(Fig. 3, 4). 말기(grade III)에는 폐포나 세기관지 및 폐포모세혈관등이 광범위하게 파괴되었고, 중등도의 섬유화를 보이고 있었다(Fig. 5).

Table 1. grading of each group at two weeks later.

	normal	grade I*	grade II*	grade III*
group 1	5/5(100%)**	-	-	-
group 2-a	5/10(50%)**	5/10(50%)**	-	-
group 2-b	3/10(30%)**	3/10(30%)**	4/10(40%)**	-
group 3-a	5/10(50%)**	4/10(40%)**	1/10(10%)**	-
group 3-b	-	-	6/10(60%)**	4/10(40%)**

Table 2. grading of each group at four weeks later.

	normal	grade I*	grade II*	grade III*
group 1	5/5(100%)**	-	-	-
group 2-a	3/10(30%)**	4/10(40%)**	3/10(30%)**	-
group 2-b	-	-	5/10(50%)**	5/10(50%)**
group 3-a	-	-	7/10(70%)**	3/10(30%)**
group 3-b	-	-	2/10(20%)**	8/10(80%)**

* grade I: initial change of lung tissue
 grade II: moderate change of lung tissue
 grade III: far advanced change of lung tissue

** no. of lung change/ total no. of each group(percentage)

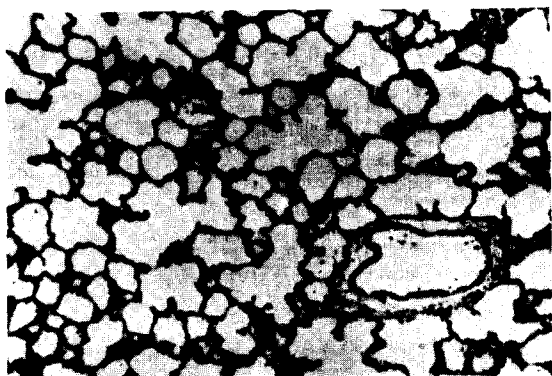


Fig. 1. a portion of lung from group 1(control group) showing normal finding without change. H-E stain, X150.

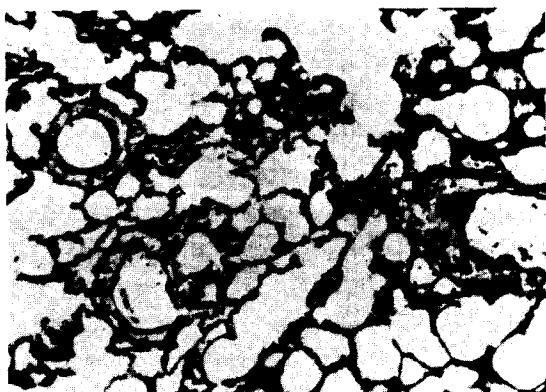
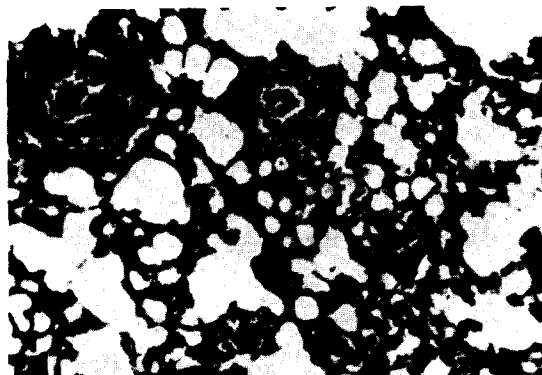
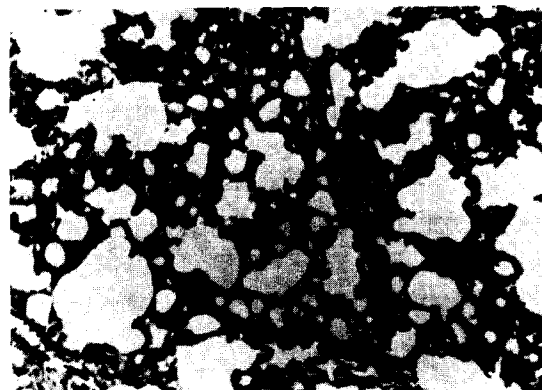


Fig. 2. a portion of lung from group 2-a showing grade I change: interstitial edema, lymphocyte infiltration & epithelialization of the damaged alveolar septa. H-E stain, X150.



3.



4.

Fig. 3&4. lung tissues from group 2-b and 3-a showing grade II change: commencing interstitial fibrosis and more severe destruction of alveolar septa. H-E stain, X150.

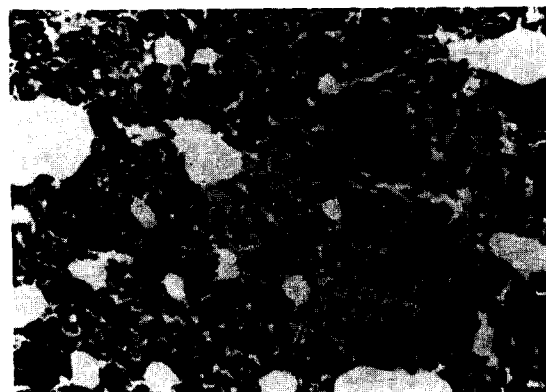


Fig. 5. a portion of lung from group 3-b showing grade III change: moderate interstitial fibrosis with marked hyperplasia of type 2 cell, obliteration of alveoli, alveolar duct & bronchioles. H-E stain, X150.

고찰

BM과 CTX는 각종 악성종양에 항암 복합 화학요법제로서 널리 사용되고 있다. 특히 폐의 편평상피세포암과 비 소세포암, 경두부의 편평상피 세포암, 비정상피종성세포종양 및 비 Hodgkin씨 임파종등에 복합 화학요법제로서 병용되고 있다(Bodey, et al., 1977; Ruckdeschel, et al., 1985; Wittes, et al., 1979; Samuels, et al., 1976; Rodriguez, et al., 1977). 그러나 BM과 CTX는 일반적으로 간질성 폐염 및 특발성 간질성 폐섬유화를 일으키는 폐독성 및 다른 부작용때문에 사용이 제한되어왔다. Bauer들(1983)은 BM과 CTX가 포함되어있는 항암 복합 화학 요법 치료를 받

은 환자에서 폐독성의 증가를 보고하기도 하여 이들 두약제의 병용투여시 폐독성 증가효과에 대해 재검토가 이루어지고 있다.

BM은 *Streptococcus verticillus*에서 추출된 당단백질계의 항암제로서(Umezawa, et al., 1966), 조혈기관이나 면역체계에 대한 부작용이 적기 때문에 편평상피세포암, 임파종, 카포지 육종, 배세포종양등에 널리 사용되며(Blum, et al., 1973), BM 단독투여뿐만 아니라 cyclophosphamide, vincristine, procarbazine등과 같은 알킬화 제제와 복합사용하는 경우도 많다. BM의 항암 요법시 발생할 수 있는 부작용은 아나필락시스 쇼크, 발열 및 오한, 오심과 구토, 구각 구내염, 탈모등이며(Ichikawa, et al., 1967), 폐독성 및 간질성 폐섬유화는 약 10%에서 발생할 수 있다고 하였고(Rudders, et al., 1973), Holoye들(1978)은 BM에 의한 과민성 간질성 폐염도 보고한 바 있다. 인체에 BM투여시 폐독성에 의한 간질성 폐섬유화는 노령의 환자나 BM 투여직전 치료목적의 방사선조사를 받았을 경우 빈도가 높아지며, 투여한 총량이 450 mg 이상 초과하였을 때에도 발생빈도가 높아진다고 하였다(Blum, et al., 1973).

BM의 폐독성에 대한 기전은 잘 알려져있지 않지만, Umezawa들(1967)은 BM이 폐의 혈관주위에 선택적으로 축적, 잔류하여 폐동맥, 폐정맥 및 폐포모세혈관주위에 염증을 유발한다고 하였고, Denholm(1989)은 BM이 폐포의 대식세포를 자극하여 M-DGE(macrophage derived growth factor)의 분비를 유발하여 폐섬유화가 촉진된다고 보고하였다. 인체에 사용되는 BM의 통상투여량은 0.25-0.5 mg/kg를 일주일에 1-2회 투여하며(Blum, et al., 1973), 폐독성의 징후가 나타날때에는 BM의 감량투여나 투여중지를 원칙으로 하고있다. Sikic들(1978)은 생쥐 실험에서 BM의 1회 투여량을 아주 높은 20 mg/kg로 1주 2회씩 계속 투여하여 6-8주후에는 폐의 간질성 섬유화가 유발되고 높은 폐사율을 보인다고 보고한 바 있다. 그러나 반면에 Ian들(1974)은 생쥐 실험에서 BM의 1회 투여량을 낮은 용량인 0.1-0.5 mg씩 1주일에 2회씩 계속투여하여 4주말에 약 70%에서 폐의 간질성 섬유화의 초기변화가 일어남을 보고하였다. 이들에 의하면 투약 2주째에는 폐동맥 및 폐정맥과 폐포모세혈관의 내피세포손상과 간질조직의 부종 및 제1형 폐포세포의 다발성괴사와 유섬유소의 삼출등이 보이고, 8-12주에 걸쳐 폐섬유화의 후유증을 남기며

치유된다고 하였다. 저자는 본 실험에서 고농도의 B-M투여시에는 쥐의 폐사율이 높으므로 Ian들(1974)이 사용한 용량의 같은 BM 1회 투여량을 0.1 mg과 0.5 mg씩 사용하였고, 1주에 2회씩 4주간 계속 투여하였던 바 0.1 mg의 BM을 단독 투여한 2-a군에서는 70%에서 폐조직의 염증소견을 보여 Ian들(1974)과 결과가 동일하였으나 0.5 mg 투여한 2-b군은 100%에서 폐조직의 염증변화가 발생하여 Ian들의 보고(70%)보다 높은 발생빈도를 보였다.

CTX는 알킬화 제제로서 mechloethamine으로부터 합성되며, 임파종, 백혈병 및 다양한 악성 연조직종의 항암화학요법제로서 널리 사용되고 있다(Gilman, et al., 1985). 주된 부작용은 골구기능억제, 오심 및 구토, 탈모, 출혈성 방광염, 방광의 섬유화등이며 드물게 폐독성 및 폐의 간질성 폐섬유화를 유발하기로 하며, Patel들(1976)에 의하면 CTX를 장기간 투여하여 폐독성이 발생한 환자에서 CTX의 감량투여와 Prednisolon 투여로 증세의 호전을 보였다고했고, Dohner들(1972)은 방사선치료를 받았던 환자들은 CTX의 폐독성에 대한 감수성이 높아진다고 하였다. CTX의 폐독성에 대한 기전은 잘 알려져 있지않지만 CTX가 방사선물질과 비슷한 역할을 하여 폐조직에 직접 손상을 주거나(Patel, et al., 1976), 폐포내로 단백질의 삼출을 일으켜 폐독성을 나타내는 것으로 추정된다(Anderson, et al., 1985). CTX에 의한 폐조직의 손상은 BM과 마찬가지로 초기에 간질성 폐염의 소견을 보이고, 그후 폐섬유화를 후유증으로 남기며 치유되는 과정을 거치며(Siemen, et al., 1986), 이러한 소견은 BM투여시 일어나는 소견과 같음은 물론, 방사선 치료로 초래되는 폐조직 변화와도 유사한 병리학적 폐조직 변화를 보이는 것으로 알려져 있다(Spencer, et al., 1977). CTX의 인체 사용량은 1일 1-2.5 mg/kg씩 장기간 경구투여하며, 혹은 30-40 mg/kg의 고용량으로 1회투여하고 수차례 반복하여 투여하기도 한다(Gilman, et al., 1985). Siemen들(1986)은 생쥐 실험에서 고용량인 CTX 300 mg/kg를 보강내에 1회 투여하여 폐조직의 손상이 나타남을 보고하였고, Depledge(1984)는 생쥐에서 CTX를 50 mg/kg 내지 400 mg/kg을 보강내에 1회투여하는 실험을 하여 300-400 mg/kg 투여시에는 치사율이 40-60%였으며 100-200 mg/kg 투여시 10%의 치사율을 나타내었다고 하였으며 생존한 동물 모두는 폐조직 손상징후가 발견되었다고 하였다. 반면에 50 mg/kg을 보강내

에 1회 투여한 경우에서는 폐사한 동물은 없었고, 폐 조직 손상의 징후는 발견할 후 없었다고 하였다. 저자의 실험에서는 Depledge(1984)의 실험을 토대로 폐 조직에 손상을 주지 않도록 총량 50 mg/kg를 초과하지 않은 CTX를 투여함을칙으로 하였으므로 항암제를 병용투여한 3-a와 3-b군중 2주째에 도살한 동물은 CTX 20 mg/kg, 4주째에 도살한 동물은 CTX 40 mg/kg이 복강내로 투여되었다.

이상과 같이 저자의 겨우는 각각 폐독성이 있는 것으로 알려진 BM과 CTX의 병용투여에서 폐독성에 대한 증가 효과가 있는지 조사하기 위하여 본 실험을 시행하였으며, 가능하면 약제는 과량투여가 아닌 최저효과용량으로 BM은 0.1 mg(0.4 mg/kg)과 0.5 mg(2 mg/kg)을 각각 4회 내지 8회 투여하였으며, CTX는 5 mg(20 mg/kg)씩을 2주간격으로 1회 내지 2회 병용투여하여 치사율이 없는 가운데 폐조직의 병리조직학적 관찰이 가능하였으며 각종 폐독성 물질에 폭로되었을 때 일반적으로 일어나는 폐조직의 병리학적 변화로서 간질성 폐염이 일어나기 시작하는 grade I, 간질성 폐염과 폐섬유화의 초기 변화가 일어나는 grade II, 폐섬유화가 일어나는 grade III를 이용하여(Spencer, 1977., Gross, 1962) 만족스런 비교 결과를 얻을 수 있었다.

맺 음 말

bleomycin과 cyclophosphamide가 포함된 항암 복합화학요법은 몇 종류의 악성 종양치료에 효과적인 것으로 알려져 있으나 두약제 모두 폐독독성을 일으킬 수 있다고 보고되어져 왔다.

저자들은 흰쥐 90마리를 사용하여 bleomycin과 cyclophosphamide의 투여시 폐독독성에 대한 효과를 연구하기 위하여 실험동물의 폐조직을 광학현미경으로 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻을 수 있었다.

1. 1군(대조군)의 폐 조직은 정상 폐 조직 소견을 보였다.
2. 2-a군과 3-a군의 비교에서 2주말에는 폐 조직 손상정도에 특별한 차이는 없었으나, 4주말에는 3-a군이 2-a군에 비해 심한 폐 조직손상을 보였다.
3. 2-b군과 3-b군의 비교에서 2주말과 4주말 모두에서 3-b군이 2-b군보다 심한 폐 조직 손상을 보였다.

이상과 같은 결과로 bleomycin 단독 투여보다, bleomycin과 cyclophosphamide의 병합 투여가 훨씬 심한 폐독성을 유발할 수 있다고 보여지며, 이러한 병합 투여 화학요법에서는 bleomycin은 물론 cyclophosphamide의 용량을 재조정하는 특별한 주의가 필요하다고 생각된다.

REFERENCES

- Anderson, R.A., Ahier, R.G. & Coultas, P.G.: *Responses of mouse lung to irradiation: the relation between protein leakage and surfactant response: Rad. Oncol.(in press). 1985.*
- Bauer, K.A., Skarin, A.T., Balikian, J.P., Garnick, M.B., Rosenthal, D.S. & Canellos, G.P.: *Pulmonary complications associated with combination chemotherapy programs containing bleomycin. Am. J. Med. 74, 557-563, 1983.*
- Bedrossian, C.W.M., Luna, A.M., Bruge, M. & Benzamine, L.: *Ultrastructure of pulmonary bleomycin toxicity. Cancer 32, 44-51, 1973.*
- Blum, R.H., Carter, S.K. & Agre, K.A.: *Clinical review of bleomycin: a new antineoplastic agent. Cancer 31, 903-914, 1973.*
- Bodey, R.H., Lagacos, S.W., Gutierrez, A.C., Wilson, H.E., & Selawry, O.S.: *Therapy of advanced squamous carcinoma of the lung. Cancer 39, 1026-1031, 1977.*
- Denholm, E.M. & Phan, S.H.: *The effects of bleomycin on alveolar macrophage growth factor secretion. Am. J.Pathol. 134, 355-363, 1989.*
- Depledge, M.H.: *Dose-independence of early cyclophosphamide-induced lung damage in mice. Japan J. Exp. Med. 54, 235-239, 1984.*
- Dohner, V.A., Ward, H.P. & Standard, R.E.: *Alveolitis during procarbazine, vincristine and cyclophosphamide therapy. Chest. 62, 636-639, 1972.*
- Gilman, A.G., Goodman, C.S., Rall, T.W. & Murad, F.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics. 7th Ed. pp. 1247-1306. New York, McMillan Co., 1985.*
- Gross, P.: *The concept of Hamman-Rich syndrome. Am. Rev. Resp. Dis. 85, 828-832, 1962.*
- Holoye, P.Y., Luna, M.A., MacKey, B. & Bedrossian, C.W.M.: *Bleomycin hypersensitivity pneumonitis. Ann. Intern. Med. 88, 47-49, 1918.*

- Ian, Y.R. & Drummond, R.B.: *The pathogenesis of bleomycin induced pulmonary fibrosis in mice. Am. J. Pathol.* 77, 185-198, 1974.
- Ichikawa, M., Takayama, H., Takeuchi, T. & Umezawa, H.: *Activity and toxicity of bleomycin. J. Antibiot.* 20, 15-24, 1967.
- Luna, M.A., Bedrossian, C.W.M., Lichtiger, B. & Salem, P.A.: *Interstitial pneumonitis associated with bleomycin therapy. Am. J. Clin. Path.* 58, 501-510, 1972.
- O'Connell, T.X. & Berenbaum, M.: *Cardiac and pulmonary effect of high doses cyclophosphamide and ifosfamide. Cancer Res.* 34, 1586-1591, 1974.
- Patel, A.R., Shah, P.C., Rhee, H.L., Sassoon, H. & Rao, K.P.: *Cyclophosphamide therapy and interstitial pulmonary fibrosis. Cancer* 38, 1542-1549, 1976.
- Rodriguez, V., Gottlieb, J. & Burgess, M.A.: *Combination chemotherapy('CHOP Bleo') in advanced(non-hodgkin) malignant lymphoma. Blood* 49, 325-333, 1977.
- Ruckdeschel, G., Ehret, W. & Ahl, A.: *Chemotherapy for metastatic non-small cell bronchogenic carcinoma. J. Clin. Oncol.* 3, 72-79, 1985.
- Rudders, R.A. & Hensly, G.T.: *Bleomycin pulmonary toxicity. Chest* 63, 627-628.
- Samuels, M.L., Holoye, P.Y. & Johnson, D.E.: *Bleomycin combination chemotherapy in management of testicular neoplasia. Cancer* 36, 318-326, 1976.
- Siemann, D.W., Macler, L. & Penny, D.P.: *Cyclophosphamide induced pulmonary toxicity. Br. J. cancer* 53, 812-818, 1986.
- Sikic, B.R., Young, D.M., Mimnaugh, E.G. & Gram, T.E.: *Quantification of bleomycin pulmonary toxicity in mice by changes in lung hydroxyproline content and morphometric histopathology. Cancer Res.* 38, 787-792, 1978.
- Spencer, H.: *Pathology of the Lung. 3rd Ed. pp. 728-741. New York, Pergamon Press Inc., 1977.*
- Topilow, A.A., Rothenberg, S.P. & Cottrell, T.S.: *Interstitial pneumonia after prolonged treatment with cyclophosphamide. Am. Rev. Resp. Dis.* 108, 114-117, 1973.
- Umezawa, H., Ishikawa, M., Maeda, K. & Takeuchi, K.: *Study on bleomycin. Cancer* 20, 891-895, 1967.
- Umezawa, H., Maeda, K., Takeuchi, T. & Okami, Y.: *New antibiotics, bleomycin A&B. J. Antibiotics* 19, 200-209, 1966.
- Wittes, R.E., Sapiro, R.H., Shah, J., Gerold, F.P., Koven, B. & Strong, E.W.: *Chemotherapy of head and neck cancer: combination treatment with cyclophosphamide, adriamycin, methotrexate & bleomycin. Med. Pediatr. Oncol.* 3, 301-309, 1979.