

비호즈킨 림프종환자에서 THP-COP 복합항암화학요법의 유효성에 대한 제 2상 임상시험 : 대한 혈액학회 악성 림프종 연구분과 다기관 공동 임상연구

계명대학교 의과대학¹, 충남대학교 의과대학², 경희대학교 의과대학³
동아대학교 의과대학⁴, 고신대학교 의과대학⁵, 이화대학교 의과대학⁶
전북대학교 의과대학⁷, 가톨릭대학교 의과대학⁸ 내과학교실

송홍석¹ · 김삼용² · 김시영³ · 김효진⁴ · 어완규⁵
오도연³ · 이순남⁶ · 임창열⁷ · 홍영선⁸

Phase II Multicenter Trial of THP-COP Combination Chemotherapy in Stage II/III/IV Intermediate- and High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma : Korean Malignant Lymphoma Study Group

Hong Suk Song, M.D.¹, Sam Yong Kim, M.D.², Si Young Kim, M.D.³
Hyo Jin Kim, M.D.⁴, Wan Kyu Eo, M.D.⁵, Do Youn Oh, M.D.³
Soon Nam Lee, M.D.⁶, Chang Yeol Yim, M.D.⁷ and Young Sun Hong, M.D.⁸

*Department of Internal Medicine, Keimyung University¹
Chungnam National University², Kyung Hee University³
Dong-A University⁴, Kosin Medical College⁵
Ewha Womans University⁶, Chonbuk University⁷
Catholic University⁸, Korea*

Background : THP-adriamycin is a tetrahydropyranyl derivative of adriamycin with compatible anti-lymphoma effect but fewer side effects, especially cardiac, nausea/vomiting and alopecia. So we performed a multicenter study of 4-drug combination chemotherapy, THP-COP regimen for patients with non-Hodgkin's lymphoma to evaluate the response rate, survival time and toxicity by Malignant Lymphoma Study Group in Korea.

Methods : Between June 1996 and Feb. 1997, previously untreated stage II/III/IV intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma patients were treated with a THP-COP regimen including THP-adriamycin 40 mg/m² on day 1, cyclophosphamide 750 mg/m² on day 1, oncovin 1.4 mg/m² on day 1, and prednisolone 100 mg PO on day 1-5 with 3 weeks interval.

Results : Twenty six patients (89.7%) were evaluable. Patient characteristics include: median age 54.8 years (16-76) and 13 patients were 60 years or old; clinical stage II in 9 patients (34.6%), stage III in 7 patients (26.9%), and stage IV in 10 patients (38.5%). Objective response were 13 CR, 7 PR, 6 PD with 76.9% response rate. Six months and 1 year survival rates and progression-free survival rates were 87.8%, 70.4%, and 85.0%, 60.5% respectively. Grade 3/4

본 연구는 1996년도 동아(주)의 임상연구비의 보조로 이루어졌다.

접수 : 1997년 11월 3일, 승인 : 1999년 5월 30일

책임저자 : 송홍석, 대구시 중구 동산동 194번지 계명대학교 의과대학 내과학교실

Tel : 053)250-7436, Fax : 053)250-7434

toxicities were anemia in 7.7%, neutropenia in 53.8%, thrombocytopenia in 3.8%, vomiting in 7.7%, alopecia in 7.7% and increased SGOT in 3.8%. Prognostic significance of age and International Prognostic Index were not demonstrated.

Conclusion : THP-COP combination chemotherapy is active in advanced stage, non-Hodgkin's lymphoma with low incidence of vomiting and alopecia.

Key Words : Chemotherapy, Non-Hodgkin's lymphoma

서 론

비호즈킨 림프종에서 WHO Working Formulation의 분류¹⁾에 따른 중등도 및 고도는 저도의 림프종에 비하여 진행이 급속하여 보다 더 악성적인 경과를 취하는데,²⁾ 진행병기의 경우 1960년대는 무병생존율이 5%에 불과하여 치명적인 질환 중의 하나였으나, 이후 복합화학요법의 발전으로 1980년대에 들어서 무병생존율이 65%에 도달하여 가장 완치가 가능한 악성 질환의 하나로 바뀌게 되었다.³⁾ 복합화학요법에서 3제요법에 비해 4제요법은 확실히 보다 나은 결과를 가지나, 현재까지 가장 널리 사용되고 있는 제1세대의 4제요법인 CHOP치료에 비하여 보다 많은 약제들을 사용하는 제2, 제3세대의 치료법들이 보다 더 우월하다는 것은 아직도 뚜렷하지 않은 실정이며, 논의의 대상이 되고 있다.⁴⁾

Doxorubicin의 유사체인 4'-O-tetrahydropyranyl adriamycin(THP adriamycin, Pirarubicin)은 1979년 Umezawa 등⁵⁾에 의하여 개발된 뒤, 악성 림프종에서 그 효과가 높을 뿐만 아니라 심장독성이 매우 적으며, 치료독성으로 인하여 치료효과가 낮은 노인환자에서도 그 효과가 탁월하다고 많은 보고에서 증명되고 있다.^{6~9)}

1995년 대한혈액학회산하에 림프종연구위원회가 설립됨으로서 다기관의 공동연구가 가능해지게 되어, 제 1차 공동임상연구로 국내 악성 림프종의 대부분을 차지하는 단계 II/III/IV의 중등도 및 고도의 비호즈킨 림프종을 대상으로 하여 THP adriamycin을 포함한 4제화학요법인 THP-COP(THP-adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone) 복합화학요법으로 치료관해율, 생존율, 부작용, 그리고 이들에 영향을 미치는 예후인자들을 분석하여 THP-COP 복합화학요법으로 악성 림프종환자의 사망률을 감소시킬 수 있는지 혹은 부작용을 경감시킬 수 있는지를 연구하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 1996년 6월부터 1997년 2월사이에 대한혈액학회 악성 림프종위원회 주관하에 조직학적으로 비호즈킨 림프종으로 확진받은 환자 가운데 결절성 대세포형, 미만성 소분할세포형, 미만성 혼합형, 미만성 대세포형 혹은 면역아구세포형이고 단계 II, III 및 IV를 대상으로 하여 적어도 한군데 이상 종양 크기가 평가가능한 병소가 있으면서, 16세 이상이며 운동능력이 ECOG기준으로 0~3이고, 치료전 백혈구 수가 $4,000/\mu\text{L}$ 이상, 혈소판수가 $100,000/\mu\text{L}$ 이상, 혈색소치가 10g/dL 이상, 총빌리루빈이 2.0mg/dL 이하, BUN이 20mg/dL 이하이고, SGOT가 정상 상한선의 2배 이하이고, 심장기능검사상 LVEF이 45% 이상인 경우만을 선택하여 치료하였으며, 과거 방사선치료나 화학요법을 실시한 경우는 제외하였다.

2. 치료방법 및 부작용

THP-COP 복합화학요법은 THP-adriamycin 40 mg/m^2 , cyclophosphamide 750mg/m^2 와 vincristine 1.4 mg/m^2 (최대허용량 2mg)를 제1일 정맥주입하고, prednisolone을 1일 100mg 씩 5일간 경구투여하는데, 이상의 치료는 각 장기별로 부작용에 따라 용량조절후 매 3주 간격으로 반복시행하였으며, 부작용은 매주 혈액검사와 다음 치료직전의 병력, 이학적검진 및 혈액검사로 부작용을 평가하여 WHO 기준에 따라 구분하였다.

3. 치료효과 판정 및 통계분석

치료효과는 매 주마다 혈액검사와 칠저한 이학적검사로 반응평가를 실시하였는데, 임상적인 관해 상태가 초래된 경우는 초진시 이상부위를 다시 반복 병기조사를 실시하였고 후복막림프절에 대한 평가는 복부전산화단층촬영만으로 평가하였다. 치료효과는

WHO에서 추천한 방식으로 정의하였는데, 완전관해는 모든 병변이 소실된 상태가 4주 이상 지속되는 경우, 부분적관해는 모든 측정가능병변의 최장직경과 그에 수직되는 직경의 합이 50% 이상 감소된 상태가 4주 이상 지속되는 경우로 하였다. 관해가 된 뒤 다시 재발한 경우는 가급적 병리적으로 확진을 하였다.

통계분석은 International Prognostic Index¹⁰⁾ 및 연령에 따른 관해율의 차이는 χ^2 -test에 의해 비교하였고, 생존기간은 치료시작일로부터 환자가 사망하거나 혹은 1997년 10월 31일까지로 산정하였는데, 생존율과 생존기간 그리고 무병생존기간은 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 산정하였고, 연령 및 International Prognostic Index에 따른 그 생존율의 차이는 log-rank test를 이용하여 비교하였다. 그리고 치료독성은 환자개인별로 가장 심한 경우를 그 대표로 하여 평가하였다.

결 과

1. 대상환자의 임상적 특성

본 연구에 등록된 환자 29례 가운데 치료초기에

Table 1. Characteristics of the patients

Enrolled patient	29	
Evaluatable	26	
early loss	3	
Age (year)	Median Range	54.8 16~76
Sex	Male/Female	16/10
Histology	Diffuse small cleaved Diffuse mixed Diffuse large Immunoblastic large	1 3 16 6
Stage	II III IV	9(1) [*] 7(2) [*] 10(6) [*]
Extranodal	Bone marrow Stomach Colon Liver Tonsil Jejunum, Bladder, Kidney, Larynx Pericardium, Skin, Breast	6 2 2 2 2 1 1

^{*}(): Numbers of B symptom

추적소실된 3례를 제외한 총 26례에서 치료평가를 실시하였는데, 그 임상적 특성은 Table 1에서 보는 바와 같다. 즉 연령은 16세에서 76세 사이로 평균 54.8세로 60대 9례, 70대 4례로 60대 이상이 50%를 차지하였으며, 성별분포는 남자가 16례 여자가 10례였으며, 조직학적으로는 미만성 조직구형이 16례 (61.5%)로 가장 많았으며 병기별로는 단계 II가 9례 (34.6%), 단계 III이 7례(26.9%), 단계 IV가 10례(38.5 %)였고 B증상은 단계 II가 1례, 단계 III이 2례, 단계 IV가 6례로 총 9례(34.6%)에서 동반되었으며, 침범부위는 상부 경부림프절 17례(65.4%) 대동맥주위림프절 14례(53.8%) 하부 경부림프절 8례(30.8%) 서혜부 8례(30.8%) 액와부 6례(23.1%) 비장 6례(23.1%) 등의 순이었으며, 비림프절조직은 17례(65.4%)에서 침습되었는데, 골수 6례, 위, 대장, 편도가 각각 2례에서 침습되었다.

2. 관해율

THP-COP 복합화학요법의 관해율은 총 26례에서 평가가 가능하였는데, 완전관해 13례(50.0%) 부분관해 7례(26.9%)로 총관해율은 76.9%였으며, International Prognostic Index의 저위험군은 83.3%, 저중등도위험군은 60.0%, 고중등도 및 고위험군은 85.7%였고, 60세 이하군은 66.7% 60세 이상군은 100%로 관해율의 통계적인 차이는 없었다(Table 2).

3. 생존율

대상환자의 생존율은 Table 3에서 보는 바와 같은데, 6개월, 9개월, 1년 전체생존율 및 무진행생존율은 각기 87.8%, 77.4%, 70.4% 및 85.0% 70.6% 60.5

Table 2. Response rate of THP-COP chemotherapy

	CR	PR	PD	Response rate(%)
Total	13	7	6	76.9
Low risk	4	1	1	83.3
Low intermediate risk	7	2	4	69.2
High intermediate & high	2	4	1	85.7
Age>65	5	3		100.0
Age≤65	8	4	6	66.7

Abbreviations : CR, complete remission; PR, partial remission; PD, progressive disease

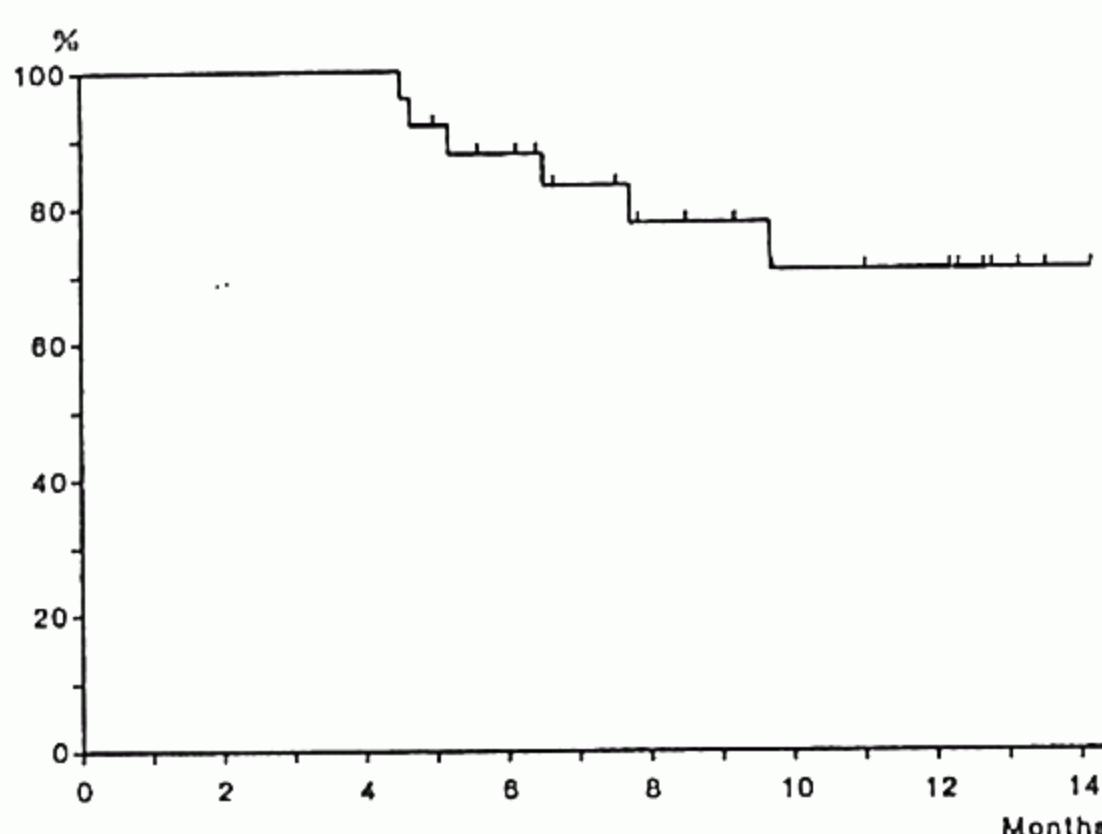


Fig. 1. Kaplan-Meier survival curve of overall patients.

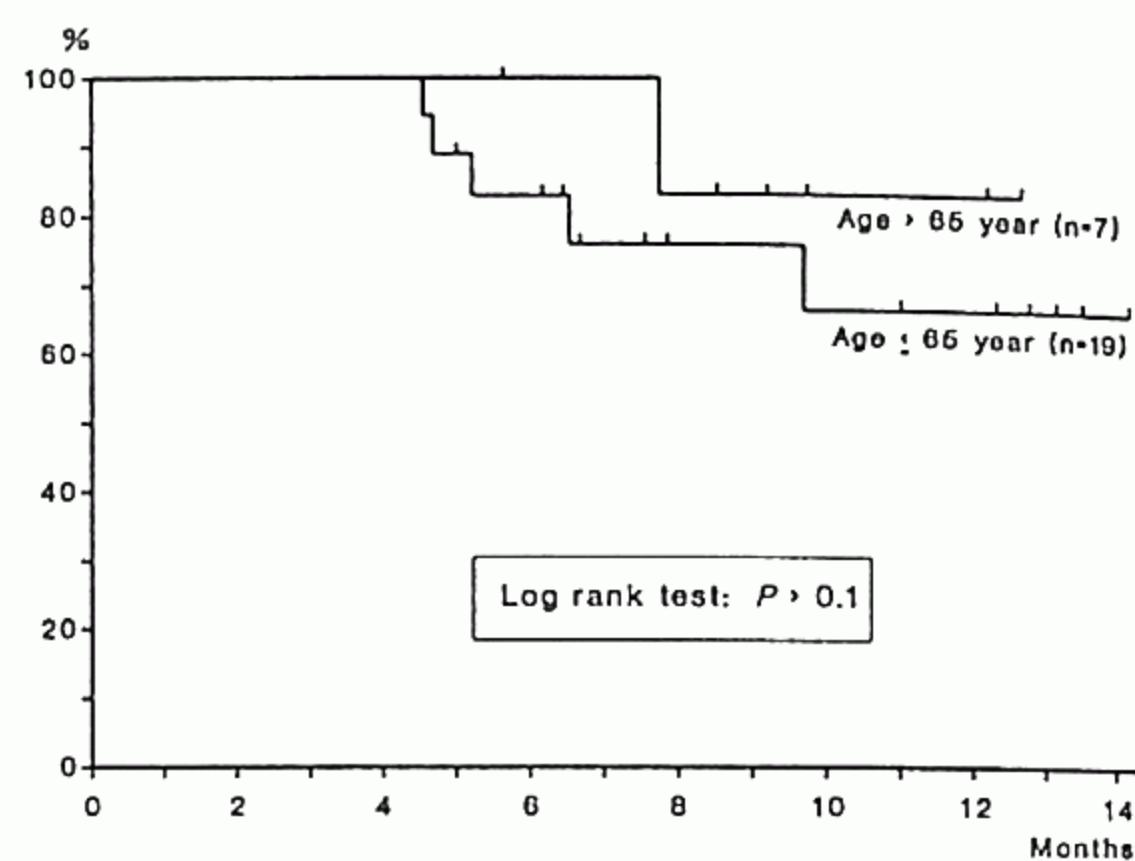


Fig. 4. Kaplan-Meier survival curve according to age.

Table 3. Survival rate of THP-COP chemotherapy

	No.	6 month (%)	9 month (%)	12 month (%)
All patients	26	87.8	77.4	70.4
Low risk	6	83.3	83.3	83.3
Low intermediate	13	100.0	88.9	74.1
High intermediate & high	7	71.4	47.6	47.6
Age > 65	8	100.0	83.3	83.3
Age ≤ 65	18	83.0	76.0	66.5
Progression free survival	20	85.0	70.6	60.5

%였으며(Fig. 1, 2), 저위험군, 저중등도위험군, 고중등도 및 고위험군의 1년 생존율은 각기 83.3%, 74.1%, 47.6%로 고위험군에 갈수록 생존율이 낮았으나 통계적인 유의성은 없었다(Fig. 3). 그리고 60세 이하군과 60세 이상군의 1년생존율도 각기 83.3%와 66.5%로 유의성을 나타내지 않았다(Fig. 4).

4. 부작용

THP-COP 복합화학요법에 따른 3 및 4도의 부작용을 보면 빈혈이 7.7%, 백혈구감소증이 53.8%, 혈소판감소증이 3.8%, 구토 및 탈모증이 각각 7.7%, 그리고 간기능저하가 3.8%였다(Table 4).

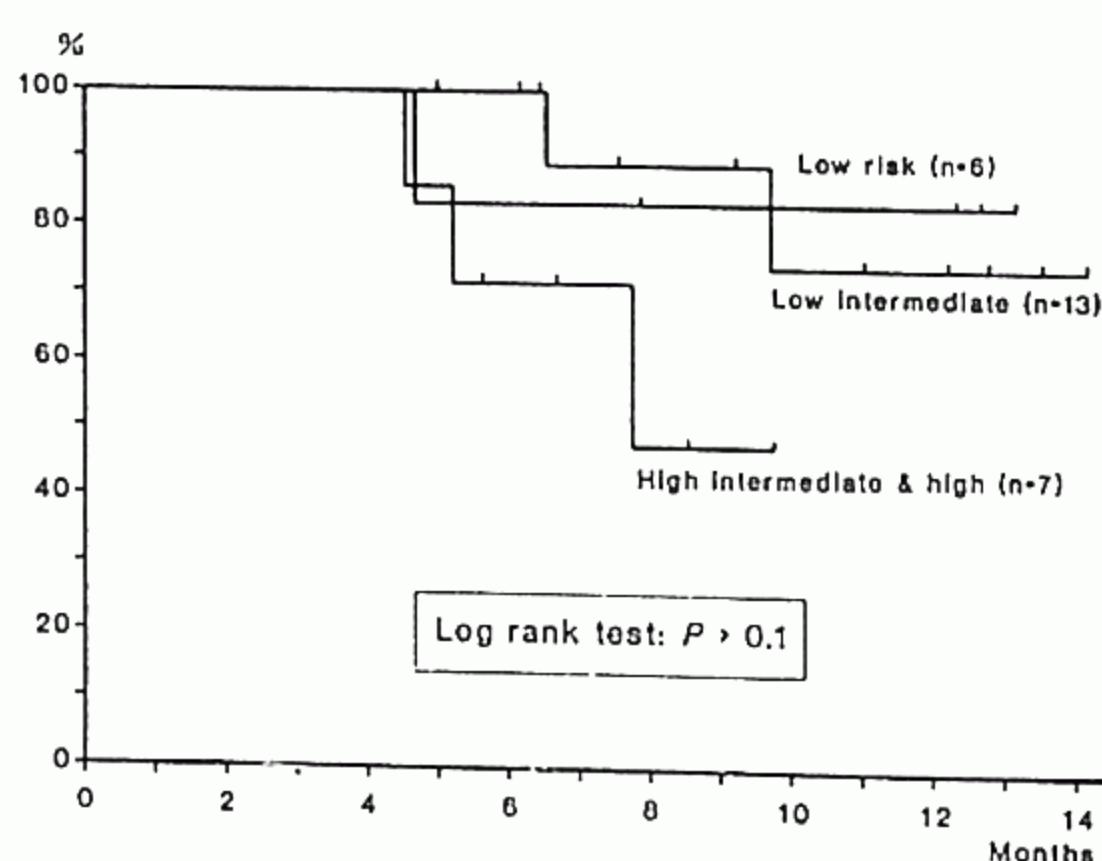


Fig. 3. Kaplan-Meier survival curves according to prognostic index.

Table 4. Toxicity of THP-COP chemotherapy

Grade	I (%)	II (%)	III (%)	IV (%)
Anemia	8 (30.8)	6 (23.1)	2 (7.7)	0
Neutropenia	6 (23.1)	4 (15.4)	9 (34.6)	5 (19.2)
Granulocytopenia	7 (26.9)	1 (3.8)	5 (19.2)	6 (23.1)
Thrombocytopenia	1 (3.8)	3 (11.5)	1 (3.8)	0
Vomiting	7 (26.9)	7 (26.9)	2 (7.7)	0
Oral mucositis	2 (7.7)	0	0	0
Diarrhea	2 (7.7)	0	0	0
Increased SGOT	2 (7.7)	1 (3.8)	1 (3.8)	0
Increased bilirubin	1 (3.8)	0	0	0
Alopecia	9 (34.6)	2 (7.7)	2 (7.7)	0
Neuropathy	5 (19.2)	1 (3.8)	0	0
Infection	0	2 (7.7)	0	0
Bleeding	0	1 (3.8)	0	0

고 칠

국내의 경우 보건복지부 주관으로 매년 실시하는 한국인 암등록조사자료를 분석하여 보면 악성 림프종은 전체암환자 100명 중 2명에 해당되며, 이중 호즈킨병이 전체 악성 림프종의 9%로 서구와는 달리 그 발생빈도가 훨씬 낮아 비호즈킨 림프종의 빈도가 높음을 알 수 있다. 또한 병리조직학적으로 서구와는 달리 저도의 비호즈킨 림프종은 단지 5% 정도로 매우 드물어 병인이 서구와는 매우 다를 것으로 생각된다.¹¹⁾

중등도 및 고도의 림프종은 진행병기의 경우 단일 제제화학요법으로는 단지 5%의 관해율과 6개월 미만의 반응기간을 가지는 반면에, 3제화학요법으로는 30%의 관해율과 6~14개월의 평균생존기간을 얻을 수 있으나 장기생존을 크게 호전시키지는 못하였다. 이후 관해율 및 생존율을 향상시키기 위하여 보다 강력한 복합화학요법의 개발이 급속히 진행되었으며 3제복합화학요법인 cyclophosphamide, vincristine, prednisolone(CVP)에 doxorubicin, bleomycin, procarbazine, methotrexate, cytosine arabinoside 등의 약제첨가로 만들어진 4제복합화학요법은 40~75%의 관해율과 20~50%의 장기생존율을 가져 3제화학요법에 비해 확실히 나은 결과를 가져왔다.^{12~14)} 그리고 약제수를 증가시키거나 투여를 빈번히 또는 교대치료의 이론이 도입되어 골수억제가 없거나 non-cross resistant 약제를 보다 빈번하게 사용하여 많은 보고에서

80% 이상의 관해율과 50% 이상의 무병장기생존을 가져,^{15~17)} 최근은 가장 완치가 가능한 악성 질환의 하나로 바뀌어 졌지만, 5~8제화학요법이 4제화학요법보다 낫다는 것은 아직도 논의의 대상이 되고 있다.⁴⁾ 이들 복합화학요법의 연구들을 분석하여 보면 대세포 림프종의 경우 상당수의 환자에서 완치가 가능하려면 첫째로 높은 관해율을 가져야 하고, 완치 가능한 용량의 약제투여가 필수적이며 또한 관해되는 시기가 빠른 경우가 완치가능성이 높은 반면에 장기간의 지속적인 치료는 불필요하며 적극적인 치료는 독성이 큰 것으로 알려졌다.¹⁸⁾ 현 시점에서 표준적인 치료라 할 수 있는 CHOP치료법은 anthracycline계의 doxorubicin으로 인하여 여러가지의 부작용을 가지는데 주요 부작용으로는 치료용량과 비례하는 골수기능저하와 점막염, 심장독성, 구토, 정맥염, 발포(vesication), 색소과다침착, 탈모 등이며, 드물게 발열, 오한, 간기능 이상, 아나필락시스, 피부발진 등이 초래된다. 최근 림프종의 예후인자들 가운데 치료약제의 치료용량과 치료반응과의 관계가 매우 밀접한 관계가 있으며, 특히 doxorubicin의 용량강도(ddose intensity)가 매우 중요하다고 알려져 있어,^{19, 20)} doxorubicin의 심장독성은 치료의 큰 걸림돌이 될 뿐만 아니라 최근 많이 시도되고 있는 고용량치료를 시행하기가 매우 어렵다고 볼 수 있다. 이 중 심장독성은 두가지의 형태로 나타나는데 첫째로 치료용량과 관계없이 발생하는 심근염-심낭염 증후군으로 치료후 수시간내지 수일후에 발생하는 심장전도장애 및 율동장애와 심장 박출계수의 감소로 인한 심부전

증이 초래되어 때로 심낭삼출을 가지는 급성 독성과, 둘째로 치료후 1~6개월 사이에 나타나는 심근병증(cardiomyopathy)으로 인한 심부전증으로 총치료용량이 $550\text{mg}/\text{m}^2$ 이상인 경우 1%, $550\sim 600\text{mg}/\text{m}^2$ 인 경우 11%, $600\text{mg}/\text{m}^2$ 이상인 경우는 31%로 치료용량과 비례하여 나타난다.²¹⁾ 따라서 많은 학자들이 심장독성이 적은 약제들을 개발하기 위하여 노력하여 수종의 유사체들을 개발하였으며, 이들이 doxorubicin을 대체하여 임상적으로 사용되고 있다.

Doxorubicin의 유사체인 4'-O-tetrahydropyranyl adriamycin(THP adriamycin, Pirarubicin)은 1979년 Umezawa 등⁵⁾에 의하여 개발된 뒤, 일본 프랑스 독일 미국 등지에서 임상시험이 이루어졌으며 최대내용량(maximal tolerated dose)이 4주간격으로 $54\sim 70\text{mg}/\text{m}^2$ 이며, 두경부암, 유방암, 난소암, 비뇨기계암, 백혈병 및 악성 림프종에서 유효하며, adriamycin에 비교하여 독성이 적으며 특히 심장독성과 탈모증이 적은 것으로 알려져 있다.²²⁾ 악성 림프종에 있어서 THP adriamycin의 치료를 보면 Takagi 등²³⁾은 VEP-THP(THP-adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone)의 4제화학요법으로 치료한 결과 완전관해율은 46%이며, 주요 부작용은 백혈구감소증으로 $2,000/\mu\text{L}$ 이하가 61%에서 관찰되었으나 심장독성은 없었으며 탈모증도 경하여 중등도의 악성 림프종의 1차 치료로 유효하였으며, THP-adriamycin의 용량을 증가시키므로서 치료반응률을 높이고 무병생존율이 길어질 것이라 하였고, Kitamura 등⁶⁾은 65세 이상의 노인에서 THP-adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone의 4제화학요법으로 치료하여 79%의 치료반응률을 보여 doxorubicin치료제와 같이 효과적인 측면에서는 대등하며, 일부 환자에서 심장박출계수가 감소할 뿐이고 다른 심장독성은 관찰되지 않아, 노인 림프종환자에서 안전하게 사용될 수 있다고 하였으며, Dumontet 등⁷⁾은 69세 이상의 환자에서 THP-adriamycin, cyclophosphamide, teniposide, prednisolone으로 치료한 결과 치료반응률은 58%이며, 연령은 치료반응과 관계가 없으며, 심장독성은 단지 1%에서 관찰되었다고 하였다. 이와 같이 여러 보고에서 THP-adriamycin은 악성 림프종에서 그 효과가 높을 뿐만 아니라 심장독성이 매우 적은 것으로 나타났고,^{23\sim 27)} 치료독성으로 인하여 치료효과가 낮은 노인환자에서도 그 효과가 탁월하다고 많은 보고에

서 증명되고 있다.^{6\sim 9)} 대체로 연령이 높은 경우는 강력한 치료를 잘 견뎌내지 못할 뿐 아니라 관해율이 낮고 재발률이 높아 예후가 불량한데,^{15, 28\sim 30)} 노인들은 다른 요인에 의해서도 생명에 영향을 받는데, Vose 등³¹⁾은 심혈관질환 뇌혈관장애 폐전색증 등으로 인한 사망이 11배나 높으며, 많은 환자에서 치료를 잘 견뎌내지 못하여 결과적으로 불충분한 dose-intensity를 가지는데 실제로 다른 요인의 사망을 제외한다면 거의 젊은 환자와 같은 치료성적을 보인다 하였다. 저자들의 경우 총관해율이 76.9%이고, 1년 생존율이 70.4%로 다른 1세대치료법과 유사한 성적을 보였으며, 특히 65세 이상의 경우 65세 이하군과 비교하여 치료관해율이나 전체생존율에서 별 차이가 없어 노인의 환자에서 유효한 치료성적을 나타내었으며, 부작용에서도 구토 및 탈모증이 현저하게 적게 관찰되었다.

요 약

배경 : 대한혈액학회 악성 림프종연구위원회 주관하에 조직학적으로 비호즈킨 림프종으로 확진받은 단계 II, III 및 IV의 중등도 및 고도의 림프종환자를 대상으로 THP-COP 복합화학요법으로 기존의 표준적인 치료에 비하여 부작용의 감소와 치료반응률을 호전시킬 수 있는지를 보고자 하였다.

방법 : THP-COP 복합화학요법은 THP-adriamycin $40\text{mg}/\text{m}^2$, cyclophosphamide $750\text{mg}/\text{m}^2$, vincristine $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ (최대허용량 2mg)를 제1일 정맥주입하고, prednisolone을 1일 100mg 씩 5일간 경구투여하는데, 이상의 치료는 각 장기별로 부작용에 따라 용량조절후 매 3주 간격으로 반복시행하였다.

결과 : 전체 환자 29례 중 26례에서 치료에 대한 반응의 평가가 가능하였다. 평가가 가능한 26례 중 13례에서 완전관해(50.0%), 7례에서 부분적관해(26.9%)로 총관해율은 76.9%였고, International Prognostic Index의 위험군에 따라 비교하여 보았을 때, 관해율의 통계학적인 차이는 없었다. 전체환자의 6개월 및 1년 생존율은 각기 87.8%, 70.4%였으며, International Prognostic Index의 위험군에 따른 1년 생존율은 고위험군에 갈수록 생존율이 낮았으나 통계적인 차이는 없었으며, 60세 이하군과 60세 이상군의 1년생존율도 각기 83.3%와 66.5%로 유의성이 없었다. THP-

COP 복합화학요법에 따른 3 및 4도의 부작용은 백혈구감소증이 53.8%, 빈혈, 구토 및 탈모증이 각기 7.7%, 그리고 혈소판감소증과 간기능저하가 각기 3.8%였다.

결론: 본 용량의 THP-COP복합화학요법은 다른 1세대치료와 유사한 치료반응률을 나타내었으며, 부작용에서 특히 탈모증이나 구토증의 빈도가 낮게 나타났다.

참 고 문 헌

- 1) The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project: National cancer institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas; Summary and description of a working formulation for clinical usage. The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. *Cancer* 49:2112-2135, 1982
- 2) Hoppe RT: The non-Hodgkin's lymphomas; pathology, staging, treatment. *Curr Probl Cancer* 11:363-447, 1987
- 3) DeVita VT, Jr, Hubbard SM, Young RC, Longo DL: The role of chemotherapy in diffuse aggressive lymphomas. *Semin Hematol* 25:2-10, 1988
- 4) Fisher RI, Gaaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltmann CA Jr, Miller TP: Comparison of a standard regimen(CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 328:1002-1006, 1993
- 5) Umezawa H, Takahashi Y, Kinoshita M, Naganawa H, Masuda T, Ishizuka M, Tatsuta K, Takeuchi T: Tetrahydropyranyl derivatives of daunomycin and adriamycin. *Jpn J Antibiot* 32:1082-1085, 1979
- 6) Kitamura K, Takaku F: Pirarubicin, a novel derivative of doxorubicin. *Am J Clin Oncol* 13(suppl 1):15-19, 1990
- 7) Dumontet C, Bourdessoule D, Brice P, Biron P, Blanc M, Haioun C, Lederlin P, Tilly H, Gisselbrecht C, Coiffier B: THP-adriamycin in the treatment of elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma; results of the LNH-87 protocol. *Ann Oncol* 3(suppl 5):123, 1992
- 8) Mitsuhashi S, Ninomiya H, Shibuya A, Kojima H, Nagasawa T, Ohsaka A, Watanabe T, Kawachi S, Watanabe N, Ishida H, Okada S, Matsumura T, Kobayashi T, Kawada K, Yoda Y, Abe T: Effect of THP-CVP regimen for elderly patients with malignant lymphoma. *Rinsho Ketsueki* 34:1532-1539, 1993
- 9) Dumontet C, Biron P, Herbrecht R, Haioun C, Bordessoule D, Blanc M, Tilly H, Sebban C, Bosly A, Gisselbrecht C, Coiffier B: Adjunction of an anthracycline provides longer freedom-free-progression survival(FFP) in elderly patients(pts) with aggressive non-Hodgkin's lymphoma(NHL): Results of the LNH-87 protocol with THP-adriamycin(THP). *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 12:S1258, 1993
- 10) The international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factor project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 329:987-994, 1993
- 11) 한지숙, 고윤웅, 민유홍, 김노경, 김동집, 김민철, 김병수, 김삼용, 김상희, 김준석, 박병채, 박승철, 박재후, 박희숙, 서창인, 선덕재, 송홍석, 심영학, 오도연, 이경식, 이규보, 이석, 이순남, 이승태, 이종화, 전춘해, 정현철, 조경삼, 조군제, 진춘조, 최일영, 최진혁, 현명수: 한국의 악성림프종에 관한 통계적 관찰. *대한혈액학회지* 30:197-214, 1995
- 12) Gams RA, Rainey M, Dandy M, Bartolucci AA, Silberman H, Omura G: Phase III study of BCOP v CHOP in unfavorable categories of malignant lymphoma: A Southeastern Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 3:1188-1195, 1985
- 13) Schein PS, DeVita VT Jr, Hubbard SH, Chabner BA, Canellos GP, Berard C, Young RC: Bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine and prednisone(BACOP) combination chemotherapy in the treatment of advanced histiocytic lymphoma. *Ann Intern Med* 85: 417-422, 1976
- 14) Gaynor EF, Ultman JE, Golomb HM, Sweet DL: Treatment of diffuse histiocytic lymphoma with COMLA(cyclophosphamide, oncovin, methotrexate, leukovorin, cytosine arabinoside): A 10-year experience in a single institution. *J Clin*

- Oncol* 3:1596-1604, 1985
- 15) O'Reilly SE, Hoskins P, Klimo P, Connors JM : *MACOP-B and VACOP-B in diffuse large cell lymphomas and MOPP/ABV in Hodgkin's disease.* *Ann Oncol* 2:17-23, 1991
- 16) Longo DL, DeVita VT Jr, Duggey PL, Wesley MN, Ihde DC, Hubbard SM, Gilliom M, Jaffe ES, Cossman J, Fisher RI, Young RC : *Superiority of ProMACE-Cytarabom over Pro-MACE-MOPP in the treatment of advanced diffuse aggressive lymphoma : Results of a prospective randomized trial.* *J Clin Oncol* 9:25-38, 1991
- 17) Diaz-Pavon JR, Cabanillas F : *Treatment of non-Hodgkin's lymphoma.* *Curr Opin Oncol* 3:830-837, 1991
- 18) Armitage JO, Cheson BD : *Interpretation of clinical trials in diffuse large-cell lymphoma.* *J Clin Oncol* 6:1335-1347, 1988
- 19) Kwak LW, Halpern J, Olshan RA, Horning SJ : *Prognostic significance of actual dose intensity in diffuse large-cell lymphoma : Results of a tree-structured survival analysis.* *J Clin Oncol* 8:963-977, 1990
- 20) Meyer RM, Hryniuk WM, Goodyear MDE : *The role of dose intensity in determining outcome in intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma.* *J Clin Oncol* 9:339-347, 1991
- 21) Chabner BA, Meyers CE : *Clinical pharmacology of cancer chemotherapy.* In Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer. Principles and practice of oncology.* 2nd ed, Philadelphia, JB Lippincott Co, 1985, pp289-328
- 22) Abe O, Drings P : *Cancer treatment with new anthracycline agent.* *Am J Clin Oncol* 13(suppl 1):5-6, 1990
- 23) Takagi T, Sakai C, Oguro M : *Combination chemotherapy with pirarubicin(THP), cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone(VEP-THP therapy) in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma.* *Oncology* 47:25-28, 1990
- 24) Pouna P, Bonoron-Adele S, Gouverneur G, Tariisse L, Besse P, Robert J : *Evaluation of anthracycline cardiotoxicity with the model of isolated, perfused rat heart : Comparison of new analogues versus doxorubicin.* *Cancer Chemother Pharmacol* 35:257-261, 1995
- 25) Hirano S, Wakazono K, Agata N, Iguchi H, Tone H : *Comparison of cardiotoxicity of pirarubicin, epirubicin and doxorubicin in the rat.* *Drugs Exp Clin Res* 20:153-160, 1994
- 26) Yamada K, Shirakawa S, Ohno R, Yamada H, Hirota Y, Ohara K, Yamagata K, Kobayashi M, Hirano M, Ikeda Y, Oguri T, Mitomo Y, Mizuno H, Yoshikawa S, Shiku H, Kimura K : *A phase II study of (2'R)-4'-O-tetrahydropyanyl adriamycin(THP) in hematological malignancies.* *Invest New Drugs* 5:299-305, 1987
- 27) Aoki S, Maruyama S, Nagaki K, Kishi K, Moriyama Y, Shibata A : *Effect of the new third generation chemotherapy regimens containing pirarubicin or mitoxantrone for the patients with intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphomas.* *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 14:S1252, 1995
- 28) Armitage JO : *Current status of therapy for patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma.* *Third International Congress on the Neo-adjuvant Chemotherapy.* Paris, France, 1991, pp59
- 29) Hayward RL, Leonard RC, Prescott RJ : *Critical analysis of prognostic factors for survival in intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphoma.* *Scotland and Newcastle Lymphoma Group Therapy Working Party.* *Br J Cancer* 63:945-952, 1991
- 30) Epelbaum R, Faraggi D, Ben-Arie Y, Ben-hahar M, Haim N, Ron Y, Robinson E, Cohen Y : *Survival of diffuse large cell lymphoma. a multivariate analysis including dose intensity variables.* *Cancer* 66:1124-1129, 1990
- 31) Vose JM, Armitage JO, Weisenburger DD, Bierman PJ, Sorensen S, Hutchins M, Moravec DF, Howe D, Dowling MD, Mailliard J, Johnson PS, Pevnick W, Packard WM, Oker-bloom J, Thompson RF, Langdon RM Jr, Soori G, Peterson C : *The importance of age in survival of patients treated with chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma.* *J Clin Oncol* 6:1838-1844, 1988