

## Cis-Dichlorodiammineplatinum(II)와 방사선조사가 흰쥐위에 미치는 영향에 관한 실험적 연구

이화여자대학교 의과대학 방사선과학교실

이 경 자

=Abstract=

### An Experimental Study of the Effect of Cis-Dichlorodiammineplatinum(II) and Radiation on the Stomach of the Rat

Kyung Ja Lee M.D.

Department of Radiology, College Medicine, Ewha Womans University

Chemotherapeutic agents may alter the radiation response in the gastrointestinal epithelium by enhancing cell killing. Cis-dichlorodiammineplatinum(II)(Cis-DDP) has been known to interact with radiation, resulting in an apparent potentiation of radiation damage.

This experiment was designed to evaluate the enhancing potential of Cis-DDP for radiation effect in rat stomach.

Cis-DDP, 2.5mg/kg alone did not show significant changes in rat stomach. A single fraction of 6 and 8 Gy of radiation produced the slight submucosal edema only and 10 Gy of radiation produced the epithelial proliferation with atypical gland formation. There was no significant difference in findings of gastric mucosa according to the timing of Cis-DDP 2.5mg/kg administration before or after the radiation.

### 서 론

위(stomach)는 방사선에 예민한 위장관중의 하나로서 내용선량이 낮기 때문에 위암은 완치목적으로 방사선치료는 불가능하나, 악성입파종과 난소암등으로 상복부를 방사선치료하는 경우 위는 방사선조사야에 포함되게 된다. 위의 방사선조사에 의한 변화는 일차적으로 위점막에 손상이 오며 이차적으로 혈관에 손상이 온다는 사실은 잘 알려져 왔으나 병인론에 대해서는 아직까지 확실하게 밝혀져 있지 않다<sup>1)</sup>.

근래에는 암치료를 항암제를 방사선조사와 병

용하는 경우가 많으며 항암제가 방사선에 작용하여 그 효과를 증강시킨다는 보고가 많이 있었다<sup>2)3)4)5)</sup>. 따라서 합병증을 감소시키고 치료율(therapeutic ratio)을 증가 시키기 위해서는 각 약물의 종류와 정상조직에 따라 방사선조사의 효과가 증강되는 여부와, 방사선조사와 항암제의 투여시간 간격에 따른 증강정도를 파악해야 한다.

Platinum complex는 1969년 Rosenberg등<sup>6)</sup>에 의하여 항암제로 처음 보고되었으며 그후 Cis-dichlorodiammineplatinum(II)(이하 Cis-DDP로 약함)가 사람에서 항암제로 사용되었고<sup>7)8)</sup>, 근래에 와서는 고환암<sup>9)</sup>, 난소암, 두경부종양<sup>10)</sup> 및 폐암과

식도암등<sup>11)</sup>에 널리 사용되고있다.

Cis-DDP는 신장과 위장관에 독성이 있다는 보고가 많이 있기 때문에 그 이용에 제한을 받고있으며<sup>12)13)14)</sup>, Cis-DDP와 방사선조사를 병용하는 경우에 조직에 따라 방사선효과의 증강여부와 증강정도에 관한 확실한 보고가 없었다.

이에 저자는 흰쥐에 방사선조사와 Cis-DDP를 투여하여 위의 조직학적 변화를 관찰함으로써 Cis-DDP가 방사선에 미치는 영향과, Cis-DDP를 방사선조사 전, 후에 투여하여 시간간격에 따른 방사선효과의 증강정도의 차이를 파악하기 위하여 본 실험을 시도 하였다.

### 실험대상 및 방법

실험대상은 성별,구별없이 생후 4~5개월, 체중 200~300gm의 흰쥐(Sprague-Dawley) 42마리를 대상으로 하였다(Table 1).

정상대조군은 방사선조사나 약물중독이 없는 흰쥐 2마리를 사용하였고, 약물단독군은 Cis-DDP 2.5mg/kg을 흰쥐 4마리의 복강내에 각각 주입하였다. 방사선 조사 단독군은 방사선조사선량에 따라 6 Gy, 8 Gy, 10 Gy의 3군으로 구분하여 각 군에 따라 4마리를 대상으로 하였다. 방사선조사와 Cis-DDP병용군은 2군으로 구분하여, 방사선조사 6, 8, 10 Gy를 조사한 후 즉시 Cis-DDP 2.5mg/kg를 복강내에 주입한 군과, 방사선조사전 30분에 Cis-DDP 2.5mg/kg를 복강내에 주입한 후 방사선조사

를 6, 8, 10 Gy를 조사한 군으로 구분하여 각 소군에 4마리의 흰쥐를 사용하였다.

방사선조사방법은 동물을 에테르 흡입마취 시킨 후 고정틀에 사지를 고정하고 6MV 선형가속기(Linear accelerator NEC 1006X)를 사용하여 흰쥐 전복부에 각 군에 따라 6, 8, 10 Gy를 조사하였다. 방사선량을 전복부에 균등하게 조사하기 위하여 볼루스(bolus)와 판톰(phantom)을 적절히 사용하였으며 조사면은 7×12cm의 넓이로 하였다(Fig. 1). 타겟트와 조사면간의 거리는 80cm로 고정하였다.

실험이 끝난 후 30일에 각 동물을 희생시킨 후 개복하여 위를 적출하고 육안적으로 관찰한 후 광학현미경검사를 위하여 10% 중성포르말린에 고정한 후 Hematoxylin-Eosin염색을 시행하여 관찰하였다.

### 실험성적

총 42마리 흰쥐 위의 광학현미경학적 소견은 다음과 같았다(Table 1).

#### 1. 정상대조군

정상대조군은 위점막에 경미한 변성이 보였으나 불완전한 고정에 의한 변성으로 사료되었다(Fig. 2).

#### 2. Cis-DDP 단독군

Cis-DDP만 단독투여군의 위점막에 경미한 변

Table 1. Grouping of rats

Group	Radiation dose (Gy)	No. of rats
Normal control		2
Cis-DDP		4
Radiation	6	4
	8	4
	10	4
Radiation+Cis-DDP		
Radiation before Cis-DDP	6	4
	8	4
	10	4
Radiation after Cis-DDP	6	4
	8	4
	10	4
Total		42

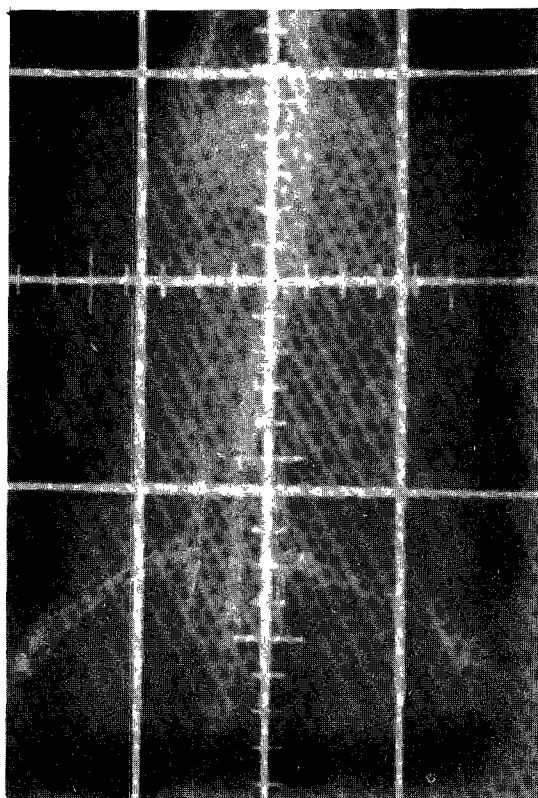


Fig. 1. Simulation film of whole abdomen irradiation of the rat(7×12cm).

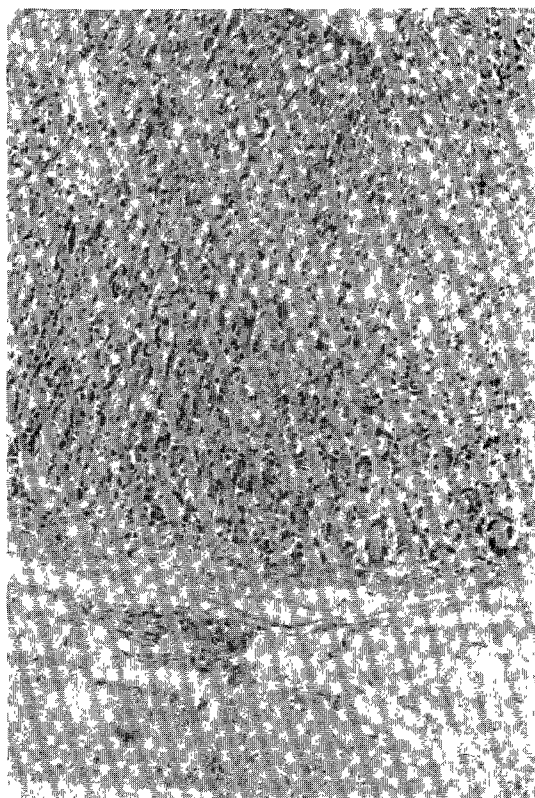


Fig. 2. Light microscopic findings of normal stomach of rat(H & E,×100).

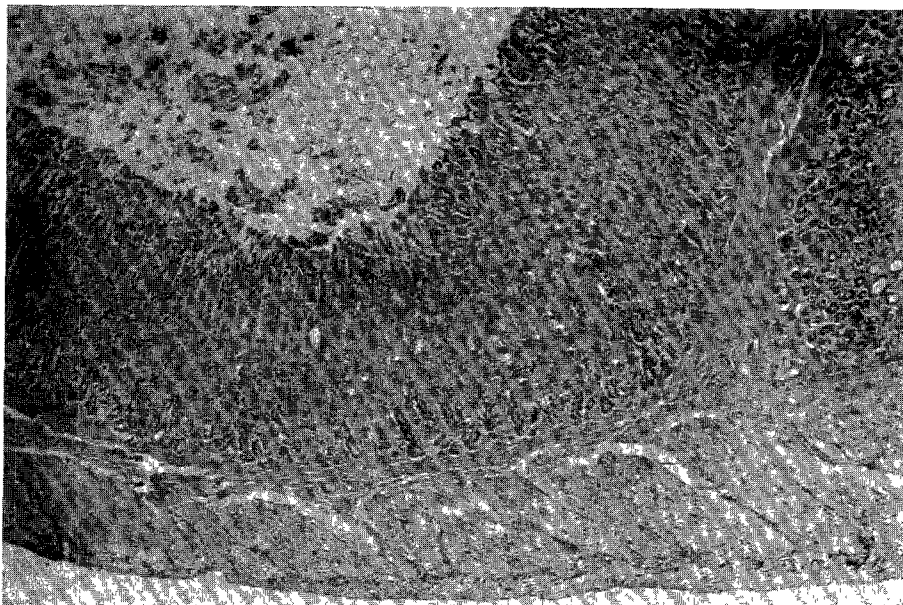


Fig. 3. Light microscopic findings of the stomach after Cis-DDP administration (H & E,×40) : slight degeneration in the mucosa and localized submucosal edema.

성과 점막하조직의 국소적인 부종이 관찰되어 정상대조군과 비교하여 차이점을 발견할 수 없었다 (Fig. 3).

3. 방사선조사 단독군  
방사선조사 6 Gy군에서 위점막에 경미한 변성과 점막하조직에 국소적인 부종과 함께 울혈된 확장

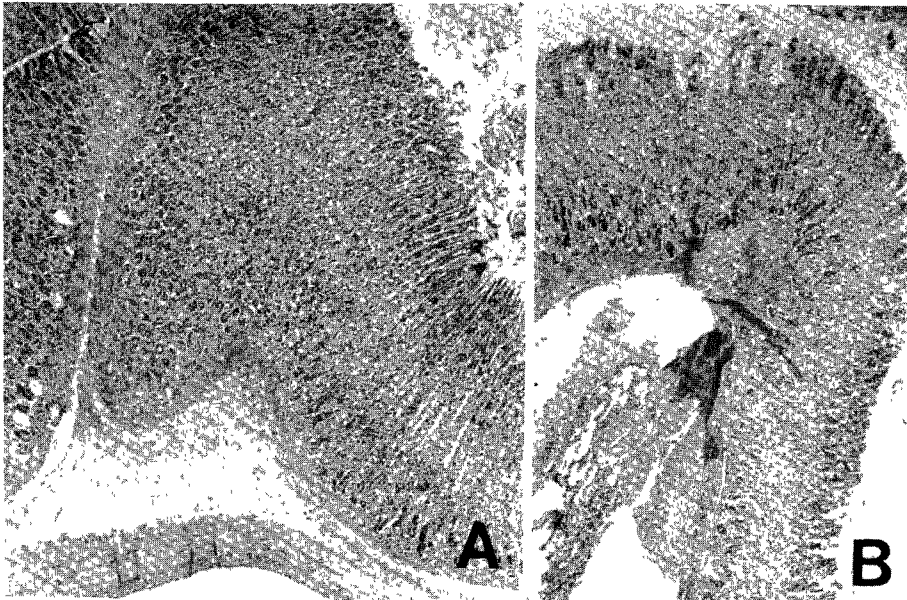


Fig. 4. Light microscopic findings of the stomach after 6 Gy (A) and 8 Gy (B) radiation (H & E,  $\times 40$ ): focal submucosal edema with congested blood vessels (A), acute inflammatory cell infiltrations in submucosal and subserosal layer (B).

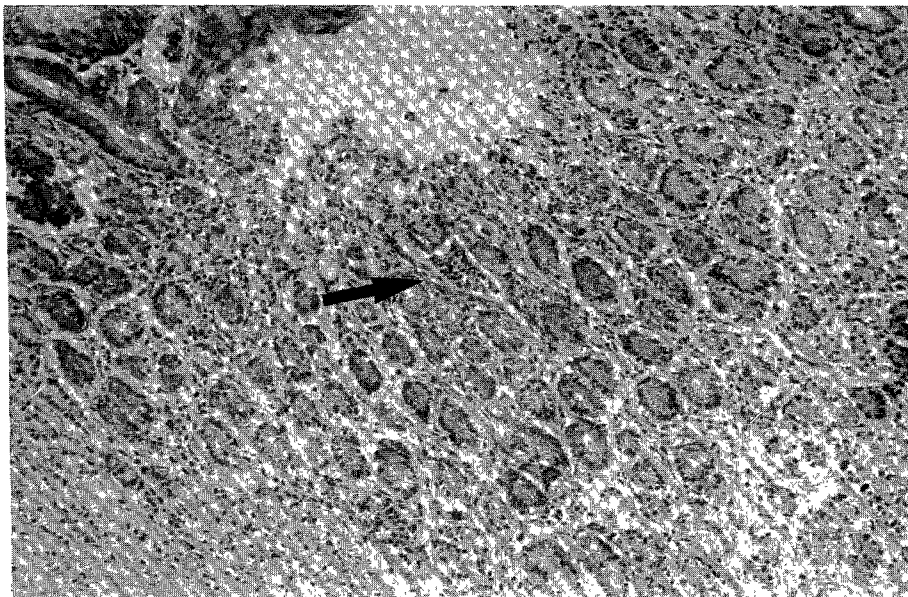


Fig. 5. Light microscopic findings of the stomach after 10 Gy radiation (H & E,  $\times 100$ ): localized atypical gland formation with crypt abscess formation (arrow).

된 혈관이 관찰되었고(Fig. 4-A) 8 Gy군에서는 위점막과 장막하에 급성염증세포의 침윤이 보였으며(Fig. 4-B) 점막하에 경미한 섬유화가 관찰되었고 근육층의 변성이 보였다. 방사선조사 10 Gy군에서는 점막하 부종의 정도가 6 Gy와 8 Gy 조사보다 더 심하게 나타났으며 국소적인 비정형선(atypical gland)이 관찰되었고, 소낭선농양(crypt abscess)이 생겼다(Fig. 5)

#### 4. 방사선조사와 Cis-DDP 병행군

##### 1) 방사선조사후 Cis-DDP 투여군

방사선조사 6 Gy군에서는 점막하조직의 경미한 부종과 염증세포의 침윤 및 섬유화가 관찰되었다. 방사선조사 8 Gy군에서는 점막하조직의 국소적인 부종과 급성염증세포의 침윤이 보였으나 방사선조사량에 따른 변화는 의미있게 나타나지 않았다. 방사선조사 10 Gy군에서는 위점막 상피세포가 증식되어 비정형선을 형성하였으며(Fig. 6-A) 소낭선농양이 관찰되었고(Fig. 6-B) 점막하부종은 8 Gy군 보다 더 심하게 나타났다.

##### 2) 방사선조사전 Cis-DDP투여군

방사선조사 6 Gy군과 8 Gy군에서 방사선조사후

Cis-DDP투여군과 비교하여 의미있는 차이를 관찰할 수 없었으며, 10 Gy군의 세마리에서는 상피세포의 비정형성 증식이 국소적으로 있었으며(Fig. 7-A), 한마리에서만 심한 퇴행성 변화와 함께 점막전층이 미만성으로 작은 비정형선으로 대체되는 변화를 보였다(Fig. 7-B).

## 고 안

방사선조사와 항암제를 병용함으로써 방사선조사의 효과를 증강시킨다는 사실은 1959년 D'Angio등<sup>15)</sup>이 Wilms종양 치료시 Actinomycin-D를 방사선조사와 병용하여 방사선조사에 의한 피부 반응과 방사선폐염이 심하게 됨을 보고한 이래 많은 관심을 갖게 되었다.

암치료에 있어서 방사선조사와 항암제를 병용하는 경우에 정상조직에 미치는 요인으로 약제의 종류<sup>16)17)</sup>, 약용량<sup>18)19)</sup>, 투여방식<sup>20)</sup>, 방사선조사와 약물투여시간의 간격<sup>18)20)</sup>, 정상조직의 종류<sup>16)21)</sup>, 방사선조사선량을<sup>22)</sup>이 관여된다.

Cis-DDP는 square-planar platinum coordination complex으로서 1969년 Rosenberg등<sup>6)</sup>에 의

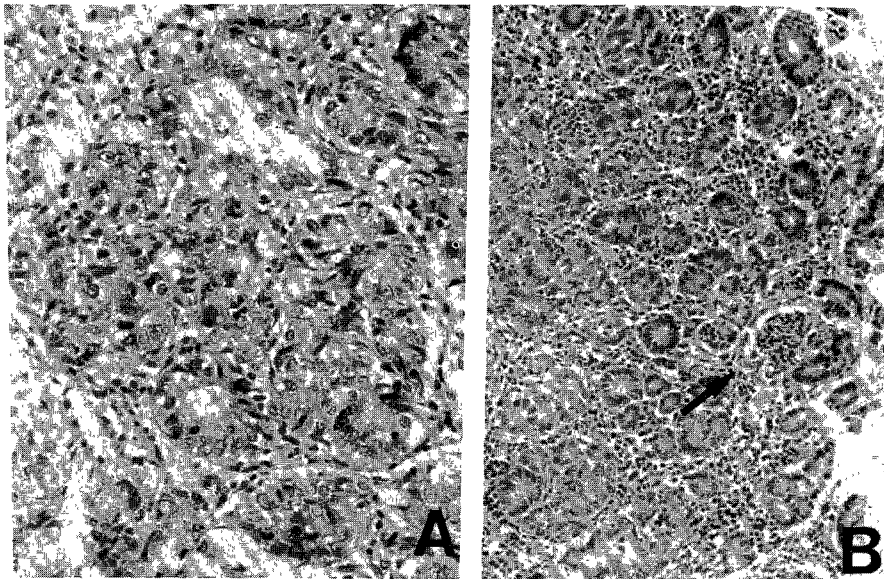


Fig. 6. Light microscopic findings of the stomach after 10 Gy radiation followed by Cis-DDP administration : A. epithelial proliferation and atypical gland formation (H & E, × 200), B. crypt abscess formation (arrow) in the mucosa (H & E, × 100).

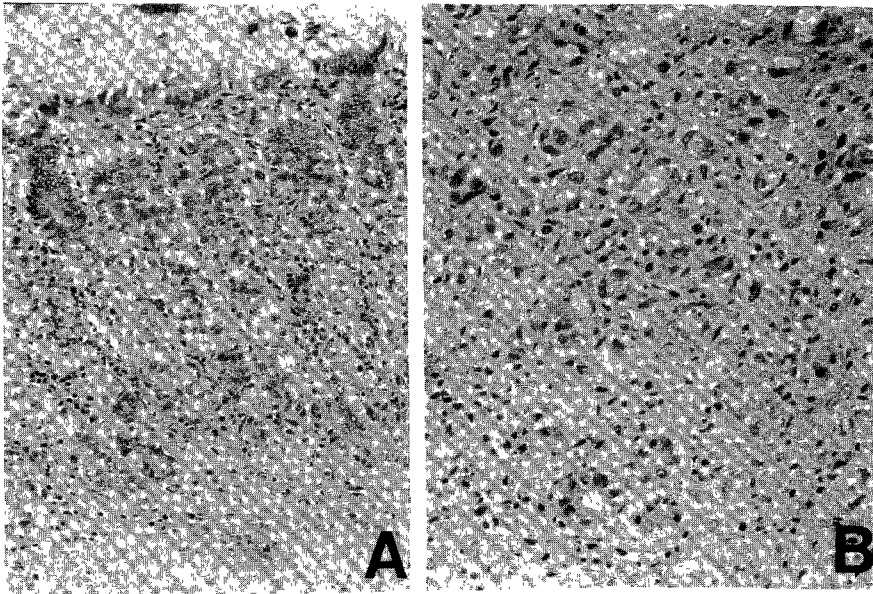


Fig. 7. Light microscopic findings of the stomach after Cis-DDP administration followed by 10 Gy radiation : A. epithelial proliferation and localized atypical gland formation in the mucosa (H & E, X100), B. severe degeneration of mucosal layer with small atypical glands formation (H & E, X200).

Table 2. Histopathologic changes of all groups

Group Changes	Mucosa				Submucosa			Muscle	Serosa	
	Deg	Dysp	Dil	Infl	Edema	Infl	Fibr	Deg	Infl	Fibr
Normal Control	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cis-DDP	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-
X-6 Gy	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
X-8 Gy	+~+++	-	-	-	+~+++	+~+++	+	-	+	-
X-10 Gy	+	+	+	C.A	+~+++	+	+	-	-	-
Xa-6Gy+Cis-DDP	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-
X-8Gy+Cis-DDP	+	-	-	-	+~+++	+	+	-	-	-
X-10Gy+Cis-DDP	-	++	-	C.A	+~+++	+	++	-	-	-
Cis-DDP+X-6Gy	+	-	-	-	+	+	+	-	+	+
Cis-DDP+X-8Gy	+	-	-	-	+~+++	-	+~+++	-	-	-
Cis-DDP+X-10Gy	+~+++	+~+++	-	-	+	-	+~+++	-	-	-

\*Deg : Degeneration      Dsp : Dysplasia      Dil : Dilated gland  
 Infl : Inflammation      Fibr : Fibrosis      C.A : Crypt abscess  
 - : Absent                      + : Minimal/change    ++ : Moderate change  
 +++ : Severe change

하여 항생 및 항암의 작용이 있다고 보고한 이래 많은 악성종양에 사용되는 항암제로서 특히 고환암<sup>9)</sup>, 난소암, 두경부종양<sup>10)</sup>에 좋은 반응을 보이는 것으로 알려져 있다.

Platinum약제와 방사선조사 모두 세포의 DNA에 변화를 일으키므로 Cis-DDP가 방사선조사와

병용하여 그 효과를 증강시킬 수 있다는 사실은 1971년 Zak와 Drobnik<sup>23)</sup>에 의하여 보고된 이래 많은 동물실험에서 입증되고 있다.

근래에 와서 박테리아제<sup>24)</sup>, 배양유암세포와<sup>25)</sup> 종양동물실험에<sup>26)</sup> 의하면 Cis-DDP는 저산소세포의 방사선감작제(radiosensitizer)로 작용한다고



하였고, Douple등<sup>27)</sup>에 의하면 Cis-DDP가 방사선 조사후에 생기는 준치사손상(sublethal damage) 및 잠재치사손상(potentially lethal damage)에 의한 세포회복을 저지시킴으로써 방사선의 효과를 증강시킨다고 하였다. 그러나 아직까지 Cis-DDP의 방사선에 대한 증강효과의 기전이 확실하게 밝혀지지 않았다. Cis-DDP의 이러한 증강효과가 정상조직에도 일어나는 경우에 그 독성이 커짐으로써 부작용 및 합병증이 증가하기 때문에 각 조직에 따라 방사선에 대한 내선량(tolerable dose)의 변화를 파악해야 된다.

위(stomach)는 취장암, 악성임파종, 고환암 및 난소암등으로 상복부에 방사선치료를 하는 경우 방사선의 손상을 받게 되며 항암제와 병용하는 경우 위의 내선량이 변화될 수 있기 때문에 유의해야 된다.

위의 방사선조사에 의한 변화는 일차적으로 위 점막에 손상이 오며 이차적으로 혈관에 손상이 온다는 사실은 잘 알려져 왔으나 병인론에 관하여는 아직까지 확실하게 알려져 있지 않다<sup>1)</sup>.

Brecher등<sup>28)</sup>에 의하면 흰쥐에 방사선조사 8-9 Gy를 준 후 3주에 세포소실(cell loss)이 부분적으로 보였고 위선(gastric gland)에 남아있는 상피세포가 납작하게 되었다. 위선의 경부(neck)에 유사분열형태(mitotic figure)가 많이 보이고 증식성 재생상피(hyperplastic epithelium)가 있는 소견이 현저하였다. 16 Gy를 분할조사한 후 계속 생검하여 관찰한 결과 세포의 부종과 비정상적인 핵(nuclei) 및 핵소체(nucleoli)가 있었고 위선에 과증식성재생(hyperplastic regeneration)의 소견이 보인다고 하였다. 이러한 위병변은 점차 진행하여 궤양이 생기고 출혈과 무과립구증(agranulocytosis)이 온다.

Breiter등<sup>1)</sup>은 흰쥐의 위에 28.5 Gy를 조사한 후 시기에 따라 3기로 구분하였다. 첫째, 급성기에는 방사선조사 2~3주후에 나타나며 갑자기 불가역적인 저식증(hypophagia), 악액질(cachexia) 및 탈수증으로 사망한다. 조직학적변화는 점막의 부종이 보이고 전위(rumen)에 과각화된 다층의 편평상피(hyperkeratinized, squamous epithelium)의 미란(erosion)이 나타난다. 위저부(fundus) 점막에는 propria의 염증과 표면세포(surface cell)와

경부세포(neck cell)가 줄어들고 벽세포(parietal-cell) 및 주세포(chief cell)의 변성(degeneration)이 보인다. 위전정점막(antral mucosa)은 완전히 미란되고 위유문(pylorus)주위에 궤양이 보였다. 둘째, 아급성기는 방사선조사후 1개월에서 7개월에 오며 팽창된 위의 점막면이 백색층으로 덮여 있으며 이 부위를 조직학적으로 보면 위상피가 다층의 편평상피로 대체되어 있었다. 셋째, 만성기는 방사선조사후 7개월 이후에 나타나며 위가 경직되고 두꺼워지며 위의 구경이 좁아져 있었다. 조직학적인 소견은 위벽에 낭종성침윤(cystic infiltration)이 있으며 간혹 변성된 소낭성농양이 근육성점막과 점막하조직에 보였고 점막하조직은 매우 심하게 유기질화(hyalinization)되어 있었고, 위점막의 만성위축이 보였다. 이러한 동물실험 및 임상에서 보면 급성기에 위의 유문주위 전정부위가 방사선에 가장 예민한 부위이며 대부분 궤양은 이 부위에서 발생한다.

아급성기 및 만성기에는 위부전마비(gastroparesis)에 의해 위가 팽창되며 조직학적으로 보면 위의 편평상피의 과다재생(hyperregeneration)이 되어 있었으며 이것은 위점막으로 이동된다. 이렇게 변화된 상피가 가끔 궤양을 일으키고 이것은 점막하섬유화(submucosal fibrosis) 및 혈관손상에 의해 올수 있다.

저자의 실험결과는 방사선조사 단독군의 6 Gy와 8 Gy 조사 후의 변화는 정상대조군과 비교하여 점막하조직의 부종과 염증세포의 침윤 및 근육층의 변성이 좀더 심하게 나타났다. 방사선조사 10 Gy군에서는 점막층에 상피세포증식( epithelial proliferation) 이 비정형선(atypical gland)을 형성하였으며, 이는 방사선조사 6 Gy와 8 Gy에서 볼 수 없는 특이한 소견이라 할 수 있었고 이는 Brecher등<sup>28)</sup>이 흰쥐위에 방사선을 8-9 Gy 조사후에 증식성 재생상피가 관찰되었음을 보고한 것과 유사한 소견으로서 Breiter등<sup>1)</sup>의 급성기의 변화와 일치하였다.

많은 항암제가 위장관에 방사선과 작용하여 방사선의 반응에 변화를 일으키며<sup>29)30)31)</sup> 그 기전은 생존세포(surviving cell)의 반증식효과(antiproliferative effect)를 일으키고<sup>31)32)</sup>, 생식상손상된세포(reproductively damaged cell)를 용해함으로써

<sup>31)33)</sup> 세포사(cell kill)를 증가시킨다고 하였다.

Cis-DDP도 위장관과 신장에 독성이 있는 것으로 보고되어<sup>12)13)14)</sup> 그 사용에 제한을 받고 있으나 위에서의 방사선의 증강효과에 대한 확실한 보고가 없으며 조직학적 변화에 대한 연구가 거의 없는 실정이다.

Wondergem등<sup>34)</sup>은 Cis-DDP만을 흰쥐 복강에 8mg/kg 까지 투여하여 공장의 소낭선세포의 생존곡선(jejunal crypt cell survival curve)을 관찰한 결과 4mg/kg 까지는 소낭선세포의 수가 감소되지 않았으나 6mg/kg 이상 준 경우 급격히 소낭선세포의 수가 감소됨으로써 Cis-DDP의 용량이 위장관의 독성에 관계가 있음을 시사하였다. 저자의 실험결과는 Cis-DDP 2.5mg/kg 단독투여군에서는 위의 조직학적변화가 정상대조군과 비교하여 큰 차이를 발견할 수 없었다.

Schenken등<sup>35)</sup>에 의하면 Cis-DDP가 방사선과 작용하여 공장의 상피세포의 보상반응(compensatory response)의 능력을 감소시킴으로써 세포사를 증가시킨다고 하였다. Burholt등<sup>36)</sup>은 마우스에서 Cis-DDP와 10 Gy의 방사선조사를 하여 위,공장과 대장의 상피세포 증식반응(proliferative response)을 <sup>3</sup>H-thymidine을 이용하여 관찰한 결과 공장과 대장에서는 방사선조사 단독군보다 Cis-DDP병용군에서 상피의 증식반응이 현저히 감소되었으나, 위에서는 Cis-DDP 2mg/kg, 4mg/kg까지는 감소되지 않았고, 8mg/kg에서 약간의 감소를 보여 증강효과가 대장과 공장보다 적게 나타남을 보고하였다.

저자의 실험결과 방사선조사와 Cis-DDP병행군에서 방사선조사 6 Gy군과 8 Gy군에서는 방사선조사 단독군과 비교하여 의미있는 차이를 관찰할 수 없었으며, 방사선조사후 Cis-DDP를 투여한군과 방사선조사전 Cis-DDP를 투여한군과의 차이도 볼 수 없었다. 10 Gy군에서는 Cis-DDP를 방사선조사후에 투여한군에서 상피세포의 비정형성 증식과 소낭성 농양등의 염증반응이 Cis-DDP를 방사선조사전에 투여한군 보다 심하게 나타나는 것으로 보였으나 Cis-DDP를 방사선조사전에 투여한군의 한마리에서는 매우 심한 변화를 보이고 나머지 3마리에서는 거의 변화가 없었기 때문에 이에 대한 통계학적인 의의를 부여 할수 없었다.

이에 대한 연구는 앞으로 더욱 진행되어야 할 문제이며, 앞으로 방사선조사와 Cis-DDP를 병용하는 경우 Cis-DDP의 용량과 투여시간의 변화에 따른 방사선조사의 증강효과를 관찰함으로써 독성을 감소시키고 치료율을 높이는 것이 과제라고 사료된다.

## 결 론

Cis-DDP가 방사선조사와 작용하여 위에 미치는 영향을 파악하기위하여 흰쥐 42마리를 대상으로 방사선조사단독군(6-10 Gy), Cis-DDP단독군(2.5 mg/kg), 방사선조사와 Cis-DDP병행군으로 분류하여 조직학적 변화를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) Cis-DDP단독군은 위에 조직학적변화를 일으키지 않았다.

2) 방사선조사단독군의 조사선량 6 Gy와 8 Gy군은 점막하부종이외의 조직학적 변화를 일으키지 않았으나 10 Gy군은 위상피의 증식을 일으키고 비정형선을 형성하였다.

3) 방사선조사와 Cis-DDP병행군에서 방사선조사선량 6 Gy와 8 Gy군은 위에 점막하부종이외의 조직학적변화를 일으키지 않았고 10 Gy군에서 위상피증식과 비정형선을 형성함으로써 방사선조사단독군과 비교하여 Cis-DDP투여 시간에 관계없이 방사선조사의 뚜렷한 증강효과가 나타나지 않았으며, 앞으로 Cis-DDP의 용량을 증가시키고 방사선조사와의 시간간격을 변화시켜 더욱 연구가 필요하다고 사료된다.

## References

- 1) Breiter N, Trott KR, Saccay T : *Effect of X-irradiation on the stomach of the rat. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 ; 17 : 779-784
- 2) Cassady JR, Tefft M, Filler RM, Jaffe N, Hellman S : *Consideration in the radiation therapy of Wilms's tumor. Cancer* : 1973 ; 32 : 598-608
- 3) Concannon JP, Summers RE, Cole C, Weil C : *Effect of renal function -X-radiation combined with systemic actinomycin D. A m J Roent* 1970 : 108 : 141-148
- 4) Hagenmann RT, Concannon JP : *Mechanism of intestinal radiosensitization by actinomycin D. Br J Radiol*



- 1973 : 46 : 302-308
- 5) Wharam MD, Phillips TL, Jacobs EM : Combination chemotherapy and whole lung irradiation for pulmonary metastases from sarcoma and germinal cell tumor of the testis. *Cancer* 1974 : 34 : 136-142
  - 6) Rosenberg B, Von Camp L, Trosko JE, Mansour VH : *Platinum compounds ; a new class of potent antitumor agents. Nature Lond* 1969 : 222 : 385
  - 7) Rossof AH, Slayton RE, Perlia CP : *Preliminary experience with Cis-diamminedichloroplatinum(II) (NSC 119875, CACP). Cancer, N.Y* 1972 : 30 : 1451
  - 8) Wiltshaw E, Carr B : Cis-platinum(II) Diamminedichloride, Clinical experience of the Royal Marsden Hospital and Institute of cancer Research, London. In platinum coordination complexes in cancer chemistry. E.D.T.A. Connors and J.J. Roberts Berlin : Springer-Verlag
  - 9) Higby DJ, Wallace HJ, Albert DJ, Holland HJ : *Diammine-dichloroplatinum-a phase I study showing response in testicular and other tumors. Cancer* 1974 : 33 : 1219
  - 10) Wittes RE, Brescia R, Young CW, Golbey BB, Krakoff RH : *Combination chemotherapy with cis-platinum and bleomycin in tumors of the head and neck. Oncology* 1975 : 32 : 202-207
  - 11) Rozenweig M, Von Hoff DD, Slavik M, Muggia FM : *Cis-diamminedichloro-platinum(II) New Cancer drug. Ann Inter Med* 1977 : 86 : 803-812
  - 12) Hayes DM, Cvitkovic E, Golbey RB, Scheine E, Helson L, Krakoff IH : *High dose cis-platinumdiammine dichloride. Amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. Cancer* 1977 : 39 : 1372-1381
  - 13) Kociba RJ, Sleight SD : *Acute toxicologic and pathologic effects of Cis-diamminedichloroplatinum(NSC-119875) in the male rat. Cancer Chemother Rep* 1971 : 55 : 1-8
  - 14) Krakoff IH : *Nephrotoxicity of cis-dichlorodiammineplatinum(II). Cancer Treat Rep* 1975 : 63 : 1523-1525
  - 15) D'Angio GJ, Farber D, Maddock CL : *Potentiation of X-ray effects by actinomycin-D. Radiology* 1959 : 73 : 175-177
  - 16) Phillips TL, Fu KK : *Quantification of combined radiation therapy and chemotherapy effects on critical normal tissues. Cancer* 1976 : 37 : 1186-1200
  - 17) Phillips TL, Fu KK : *Acute and late effects of multimodal therapy on normal tissue. Cancer* 1977 : 40 : 487-494
  - 18) Begg AC, Fu KK, Schrieve DC, Phillips TL : *Combined chemotherapy of a solid murine tumor with cyclophosphamide and radiation : The effect of time, dose and assay method. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979 : 5 : 1433-1439
  - 19) Byfield JE, Calbro-Jones P, Klisak I, Kulhanion F : *Pharmacological requirements for obtaining sensitization of human tumor cell in vitro to combined 5-fluorouracil or Florafur and X-rays. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982 : 8 : 1923-1937
  - 20) Fu KK : *Biological basis for the interaction of chemotherapeutic agents and radiation therapy. Cancer* 1985 : 55 : 2123-2130
  - 21) Phillips TL, Fu KK : *The interaction of drug and radiation effects on normal tissue. Int Radiat Oncol Biol Phys* 1978 : 4 : 59-64
  - 22) Lamey WB, Longerbeam MB, Hopkins HA, Carter WH : *Solid tumor models for the assessment of different treatment modalities ; XXI. Comparison of difference radiation dose schedules alone or in combination with cyclophosphamide. Cancer* 1983 : 51 : 1012-1020
  - 23) Zak M, Drobnik J : *Effect of Cis-dichlorodiammineplatinum(II) on the post-irradiation on lethality in mice after irradiation with X-ray. Strahlentherapie* 1971 : 141 : 112-115
  - 24) Richmond RC, Powers EL : *Radiation sensitization of bacterial spores by cis-dichlorodiammineplatinum (II). Radiat Res* 1976 : 68 : 251-257
  - 25) Douple EB, Richmond RC : *Platinum complexes as radiosensitizers of hypoxic mammalian cells. Brit J Cancer* 1978 : 37 : supplement III, 98-102
  - 26) Douple EB, Richmond RC : *Radiosensitization of hypoxic tumor cells by cis- and trans-dichlorodiammineplatinum(II). Int J Radiat Oncol, Biol Phys* 1979 : 5 : 1369-1372
  - 27) Douple EB, Eaton WL, Talloh ME : *Skin radiosensitization studies using combined cis-dichlorodiammineplatinum(II) and radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979 : 5 : 1383-1385
  - 28) Brecher G, Cronkite EP, Conard RA, Smith WW : *Gastric lesions in experimental animals following single exposure to ionizing radiation. Am J Path* 1958 : 34 : 105-120
  - 29) Phillips TL, Wharam MD, Margolis LW : *Modification of radiation injury to normal tissues by chemotherapeutic agents. Cancer* 1975 : 35 : 1678-1684
  - 30) Webber B, Craig BR, Friedman NB : *Cellular dynamics in the intestinal mucosa-quantitative reassessments of the effects of nitrogen mustard and irradiation on cellular divisions and differentiation. Cancer* 1951 : 4 : 1250-1257

- 31) Hagemann RF, Concannon JP : *Mechanism of intestinal radiosensitization to actinomycin D. Brit J Radiol* 1973 : 46 : 302-308
- 32) Burholt DR, Hagemann RF, Cooper JW, Schenken LL, Leshner S : *Damage and recovery assessment of the mouse jejunum to abdominal X-ray and adriamycin treatment. Brit J Radiol* 1975 : 48 : 908-912
- 33) Burholt Dr, Hagemann RF : *Fate of reproductively damaged cells following radiation and chemotherapeutic agents and recovery of the murine intestinal epithelium. Proc AACR* 1978 : 19 : 39
- 34) Wondergem J, Bulger RE, Siddik ZH, Leygraaf JW, Straebel, FR, Alonso M, Travis EL, Bull JMC : *A comparison of thermal enhancement of cis-diamminedichloroplatinum(II) induced renal and intestinal toxicities by whole body hyperthermia in the rat. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 : 16 : 1551-1556
- 35) Schenken LL, Burholt DR, Hagemann RF, Kovacs CJ : *Combined modality oncotherapies ; cell kinetic approaches for avoidance of gastro-intestinal toxicities IN : Frontiers of Radiation Therapy and Oncology, ed by Vaeth, J.M. Baltimore, University Park Press. In press* 1979
- 36) Burholt DR, Schenken LL, Kovacs C, Hagemann RF : *Response of the murine gastrointestinal epithelium to cis-dichlorodiammineplatinum II : Radiation combination. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979 : 5 : 1377-1381