

흰쥐의 직장에 X-선조사와 Cis-Dichlorodiammineplatinum (II)의 효과에 관한 실험적 연구

이화여자대학교 의과대학 병리학교실
구 혜 수
이화여자대학교 의과대학 방사선과학교실
이 경 자

= Abstract =

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

Heasoo Koo

Department of Pathology, College of Medicine, Ewha Womans University

Kyung Ja Lee

Department of Radiology, College of Medicine, Ewha Womans University

The effects of radiation and Cis-dichlorodiammineplatinum(II)(Cis-DDP) were assessed in rectum of rats by histopathological changes. Rats were exposed to single doses of X-ray(6~10 Gy) without or with Cis-DDP(2.5mg/kg). In combined group, Cis-DDP was given 30 minntes before or immediately after irradiation. Cis-DDP alone showed inflammatory cell infiltration and increased goblet cells in the mucosa and edema and fibrosis of submucosa with vascular sclerosis. With increased radiation dosage, such changes were aggravated. Necrosis of muscle layer was developed 8 Gy irradiation. In groups with combination treatment of X-ray and Cis-DDP, changes of mucosa and submucosa were not significantly different from radiation alone group, but necrosis of the muscle layer was developed in 6 Gy combination group and degree was more severe in 8 and 10 Gy combination group compared to radiation alone group. There was no difference according to the timing of Cis-DDP administration before or after irradiation. This result suggests Cis-DDP enhance the radiation effect on the rectum of rats and enhancement ratio was 1.3 as the endpoint was necrosis of the muscle layer.

KEY WORDS : Cis-DDP · Radiation · Rectum.

서 론

근래에는 암치료에 다각적 방법으로 수술, 방사선치료 및 항암제를 병행하는 경우가 많이 있으며 방사선치료는 국소적 제어율을 높이고 항암제는 원격전이를 감소시킴으로써 생존율을 높인데 목적이 있다. 또한 항암제 중 actinomycin D, adiramyacin, 5-fluorouracil, cyclophosphamide, BCNU, bleomycin 등은 방사선조사와 병행함으로써 방사선의 효과를 증강시키는 작용이 있다는 사실이¹⁾ 밝혀짐에 따라 항암제와 방사선의 상호작용에 관한 많은 연구가 되고 있다²⁻⁴⁾.

Cis-dichloridoamineplatinum(이하 Cis-DDP)은 platinum complex로서 근래에 가장 많이 이용되는 항암제이며, 특히 난소암⁵⁾, 고환암⁶⁾, 두경부암, 방광암⁷⁾ 및 자궁경부암⁸⁾에 효과가 있다. 또한, Cis-DDP는 방사선과 작용하여 방사선의 효과를 증강시키는 상가작용(additivity)⁹⁾, 혹은 저산소세포에서 방사선감작제(radiosensitizer)¹⁰⁾¹¹⁾로 작용한다는 사실이 생체내 및 시험관내 실험에서 증명되어지고 있다. 이러한 항암제의 방사선에 대한 증강효과는 항암제의 종류¹²⁾¹³⁾, 종양과 정상조직의 종류¹⁴⁾¹⁵⁾, 방사선조사와 항암제투여간의 시간 간격에¹⁶⁾ 따라 다양하다.

직장은 자궁경부암 혹은 방광암환자에 골반강내 방사선치료를 시행하는 경우 불가피하게 방사선의 손상을 받는 장기이며, Cis-DDP 자체가 위장관에 손상을 주는 항암제이므로 방사선조사와 Cis-DDP를 병용할 경우 정상조직인 직장에 방사선의 효과가 증강되어 합병증이 증가될 가능성이 높다. 따라서 방사선조사와 Cis-DDP를 병행하여 정상직장의 증강율(enhancement ratio)을 파악함으로써 치료가능비(therapeutic ratio)를 높일 수가 있다. 이에 저자는 흰쥐의 직장에 방사선조사와 Cis-DDP를 투여하여 직장의 조직학적 변화를 관찰함으로써 Cis-DDP가 방사선에 미치는 영향과 증강정도를 파악하기 위하여 본 실험을 시도하였다.

실험대상 및 방법

실험동물은 성별의 구별없이 생후 4~5개월, 체중

Table 1. Grouping of rats

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

200~300gm의 흰쥐(Sprague-Dawley) 42마리를 대상으로 하였으며(Table 1), 정상대조군은 방사선조사나 약물을 투여하지 않은 흰쥐를 사용하였고, 약물단독군은 Cis-DDP(Cisplan, 동아제약) 2.5mg/kg을 흰쥐 복강에 주입하였으며 각군에 4마리를 사용하였다. 방사선조사 단독군은 X-ray 조사선량에 따라 6 Gy, 8 Gy 및 10 Gy의 3군으로 분류하여 각군에 4마리를 사용하였다. 방사선조사와 Cis-DDP 투여 병행군은 방사선조사전 Cis-DDP 투여군과, 방사선조사 후 Cis-DDP 투여군의 2군으로 분류하였으며 이를 다시 방사선조사선량에 따라 6 Gy, 8 Gy 및 10 Gy군으로 구분하였다. 방사선조사전 Cis-DDP 투여군은 방사선조사 전 30분전에 Cis-DDP 2.5mg/kg을 동물의 복강에 주입한 후 각 방사선선량에 따라 방사선조사를 하였으며, 방사선조사 후 Cis-DDP 투여군은 방사선조사를 시행한 후 즉시 Cis-DDP 2.5mg/kg를 복강에 주입하였다. 방사선조사는 동물을 에테르로 가볍게 흡입마취한 후 고정틀에 사지를 고정하고 6MV 선형가속기(Linear accelerator NEC 1006X)를 사용하여 흰쥐의 복부에 조사하였다. 방사선량을 복부에 균등하게 조사하기 위하여 볼루스(bolus)와 판텀(phantom)을 적절히 사용하였으며 조사면은 7×12cm의 넓이로 하고 타겟트와 조사면간의 거리는 80cm로 고정하였다.

실험이 종결된 후 30일에 각 군의 동물을 희생시키고 개복하여 육안적으로 관찰하였으며, 광학

Table 2. Histopathologic changes of all groups

Group	changes Mucosa			Submucosa		Muscle	B.V
	Necro	Gob	Fibro	Edema	Fibro	Necrosis	V.S.
Normal control	-	+	-	-	-	-	-
Cis-DDP	+	+~++	+	+	+	-	-
X-6 Gy	+	-	+	++	+~++	-	+
X-8 Gy	+~++	±	++~++++	++~++++	+~++	++	+~++
X-10 Gy	+~++	+	++	+++	+++	+++	++~++++
X-6 Gy+Cis-DDP	±	±	+	++	+~++	+~++	+~++
X-8 Gy+Cis-DDP	+	++	++	++	++	+++	+++
X-10 Gy+Cis-DDP	+~++	+	++~++++	+++	+++	+++	+++
Cis-DDP+X-6 Gy	+	+	+	++	++	+~++	+~++
Cis-DDP+X-8 Gy	+	+	+~++	++~++++	++	++~++++	++
Cis-DDP+X-10 Gy	+	+	++	+++	+++	+++	++

B.V : blood vessels, Necro : necrosis, Gob : goblet cell, Fibro : fibrosis V.S. : vascular sclerosis, - : absent change, ± : suspicious changes + : minimal change, ++ : moderate change, +++ : severe change

현미경학적검사를 하기 위하여 10% 중성포르마린에 고정한 후 Hematoxilin-Eosin염색을 시행하여 관찰하였다.

실험성적

실험이 종결된 후 동물을 희생시키고 개복하여



Fig. 1. Normal.

하복부의 대장과 직장을 육안적으로 관찰한 결과 정상대조군과 비교하여 상이한 변화는 발견되지 않았으며 광학현미경학적 소견은 Table 2와 같다.

1. 정상대조군

회취의 직장은 점막, 점막하조직 및 근육층이 정상으로 유지되어 있었다(Fig. 1).

2. Cis-DDP 단독군

점막층에 중등도의 염증세포침윤과 배상세포(goblet cell)가 증가되었으며 경미한 섬유화가 관찰되었다(Fig. 2). 점막하조직(submucosa)에는 경미한 부종과 림프여포(lymphoid follicle)의 침윤이

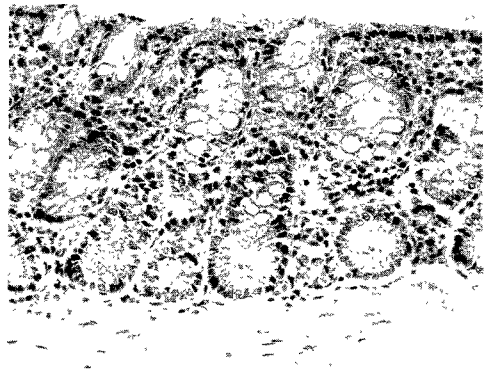


Fig. 2. Cis-DDP : Mucosal atrophy, dilated glands with increased goblet cells, interstitial fibrosis and infiltration of chronic inflammatory cells in lamina propria.

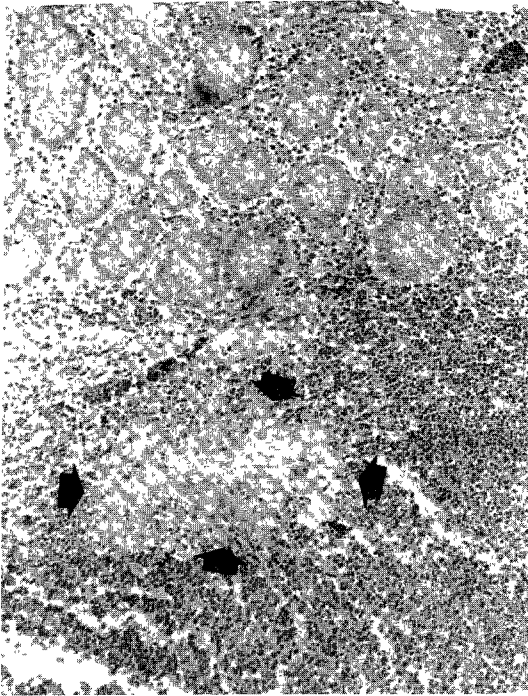


Fig. 3. X-ray 6 Gy : Dilated glands with mucin and inflammatory cells in the lumen(arrows).



Fig. 5. Necrotizing vasculitis in pericolic blood vessels.

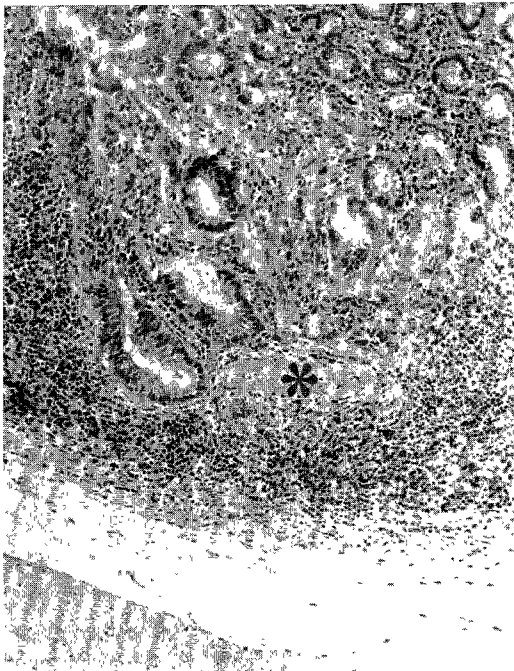


Fig. 4. X-ray 8 Gy : Colitis cystica profunda with diffuse chronic inflammatory cell infiltrations in mucosa and submucosa(*muscularis mucosae).

관찰되었으며, 근층에는 이상소견을 볼 수 없었다.

3. 방사선조사 단독군

방사선조사 6 Gy군에서 점막층에 염증세포침윤, 괴사 및 섬유화가 나타나기 시작하여(Fig. 3), 방사선량이 증가할 수록 심해졌으며, 소낭선농양(crypt abscess)이 형성된 예도 있었다. 점막하조직의 변화는 부종, 섬유화 및 염증세포침윤으로 6 Gy군에서 중등도로 관찰되었으며 방사선량이 증가할 수록 정도가 심하여졌으며 8 Gy군에서 colitis cystica profunda의 소견이 보였다(Fig. 4). 근층의 괴사는 8 Gy군에서 보이기 시작하여 10 Gy군에서 심해졌다. 혈관의 변화는 혈관경화증(vascular sclerosis)으로 6 Gy군의 2마리에서 국소적으로 나타났으며 8 Gy와 10 Gy군은 만연성으로 더 심해졌으며, 10 Gy군의 한마리에서 직장주위의 혈관에 괴사성 혈관염증(pericolonic necrotizing vasculitis)이 관찰되었다(Fig. 5).

4. 방사선조사와 Cis-DDP 병행군

점막의 괴사와 섬유화, 점막하조직의 부종, 염증세포침윤 및 섬유화가 6 Gy 병행군에서 경미하게



Fig. 6. X-rav 6 Gv followed by Cis-DDP : Submucosal edema with dilated lymphatics(*)and necrosis of the muscle laver.



Fig. 8. X-rav 10 Gv followed by Cis-DDP : Necrosis of lymphocyte in submucosa and necrosis of muscle laver.

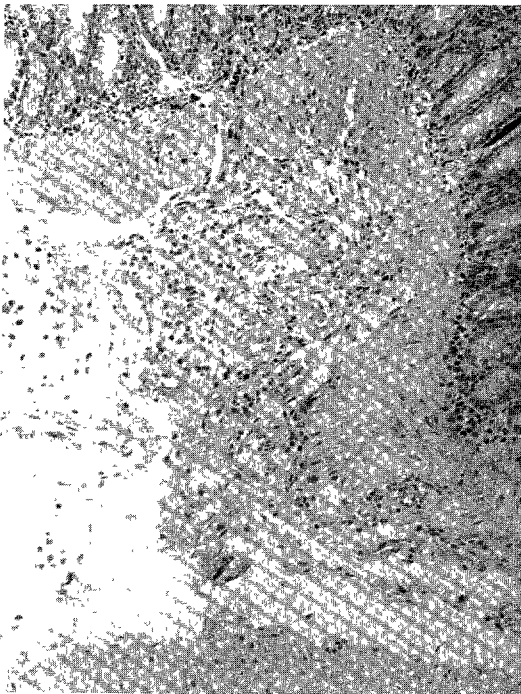


Fig. 7. Cis-DDP followed by X-rav 8 Gv : Submucosal edema with thickening of vascular wall and perivascular infiltration of chronic inflammatory cells.

나타났으며 근층의 괴사가 관찰되었고(Fig. 6), 방사선량이 증가됨에 따라 그 정도가 심해졌다. 혈관의 변화로서 혈관성 경화증이 6 Gv 병행군에서 보이기 시작하였으며 섬유성 괴사(fibroinoid necrosis)가 나타났으며 8 Gv 병행군에서 혈관벽이 두꺼워지고 주위에 염증세포의 침윤이 관찰되었다(Fig. 7). 10 Gv 병행군에서 점막하조직의 림프구의 괴사와 근층의 괴사가 더욱 심했다(Fig. 8). 이상 병행군의 조직학적변화를 방사선조사 단독군과 비교하여 점막과 점막하조직의 변화의 차이점은 관찰되지 않았으나, 근층의 괴사는 방사선단독군의 8 Gy에서, 병행군의 6 Gv에서 각각 보이기 시작하였으며 8 Gy와 10 Gy군에서도 괴사의 정도가 병행군에서 더 심하게 보였다. 병행군에서 방사선 조사와 Cis-DDP 투여 순서에 따른 변화의 차이점은 없었다. 근층의 괴사를 정량적 종말점으로 하여 증강율은 1.3이었다.

고 안

Cis-DDP는 platinum complex로서 1969년 Rosen-

berg¹⁷⁾에 의하여 박테리아에서 세포분해를 억제한다는 사실이 처음 보고 되었으며, Hill¹⁸⁾에 의하여 사람에서 항암효과가 있다는 사실이 알려진 이래 최근에는 난소암⁵⁾, 고환암⁶⁾, 방광암⁷⁾, 자궁경부암⁸⁾, 폐암 및 식도암에¹⁹⁾ 널리 쓰이는 항암제이다.

Cis-DDP가 방사선과 작용하여 방사선의 효과를 증강시킨다는 사실은 1971년 Zak와 Drobnik²⁰⁾에 의하여 처음 발표되었으며, Cis-DDP와 방사선 모두 세포의 일차 표적세포(primary target)가 염색체의 DNA로서 세포사효과(cell killing effect)에서 상가작용 이상의 효과라고 하였다. Wodkinsky²¹⁾은 P 388 림프성 백혈병세포를 마우스에 접종시킨 후 Cis-DDP와 전신에 방사선조사를 하여 마우스의 수명을 연장시킬 수 있었다고 하였다. 그 후 Richmond와 Power¹¹⁾는 Cis-DDP가 방사선의 감작제로서 작용하며 특히 저산소세포에서 그 작용이 크다고 하였다. Douple²²⁾에 의하면 Cis-DDP가 방사선조사 후에 생기는 준치사손상(sublethal damage) 및 잠재치사손상(potentially lethal damage)에 의한 세포회복을 저지시킨다고 하였으며 Yan²³⁾ 등은 Cis-DDP가 종양의 재산소화(reoxygenation)을 일으킴으로써 방사선의 효과를 증강시킨다고 하였으나 아직까지 Cis-DDP의 방사선에 대한 증강효과의 정확한 기전은 밝혀지지 않았다. 이러한 항암제의 방사선에 대한 증강효과가 정상조직에도 있을 경우 정상조직의 방사선에 대한 내선량(acceptable dose)의 변화가 오기 때문에 합병증이 증가되어 치료가능비는 오히려 감소된다.

항암제와 방사선조사를 병행하는 경우 어떤 일정한 효과를 일으키는 정량적 종말점(endpoints)을 이루는데 요구되는 방사선조사 단독시의 방사선량과, 방사선조사와 항암제를 병용한 경우의 방사선량의 비율을 증강율 혹은 투여량-효과인자(dose-effect factor : DEF)라 한다. 증강율은 항암제의 종류¹²⁾¹³⁾, 약용량²⁴⁾²⁵⁾, 방사선조사와 항암제 투여시간의 간격¹⁶⁾, 정상조직과 종양의 종류¹⁴⁾¹⁵⁾ 및 방사선조사선량²⁶⁾에 따라 다양하다.

Cis-DDP와 방사선조사간의 시간 간격에 따라 증강정도가 다양하며 가장 적당한 시기에 대해서 많은 연구가 되고 있으나 아직까지 증강율이 가장 높은 시기는 확실하게 밝혀지지 않았다. Overgaard와 Khan²⁷⁾은 C3H 유암에 Cis-DDP와 방사

선조사를 시행하여 동물의 50%가 국소제어(local control)되는 TCD₅₀을 관찰한 결과, 방사선조사 전 30분에 Cis-DDP를 투여하여 투여량-효과인자가 1.7로 가장 높았고 방사선조사 직후와 4시간후는 1.2~1.3이었으며, 주위의 정상 피부의 증강효과는 없었다고 하였다. Cis-DDP와 방사선조사와의 상호작용의 기전은 아직 확실하게 밝혀지지 않았으나 방사선조사전에 Cis-DDP를 투여한 경우 증강효과가 높은 것은 Cis-DDP의 저산소세포에 대한 방사선감작효과가 있다고 할수 있다(more than additive effect). 방사선조사 후에 Cis-DDP를 투여하여 약간의 증강효과가 있는 것은 방사선조사에 의한 준치사손상의 회복을 저지하는 작용이 있다고 할수 있으며, 또한 Cis-DDP자체의 항암효과라고 할수 있다²⁸⁾. 그러나 정상조직의 종류에 따라 증강정도가 다르기 때문에 각 조직에 따른 증강정도를 파악함으로써 합병증은 감소시키고 치료율을 높일수가 있다. Cis-DDP와 방사선조사를 병용하여 증강율은 종양에서는 1.34~2.16¹⁴⁾¹⁶⁾으로 다양하며 정상조직 중 식도는 1.5³⁰⁾, 공장의 소낭성세포는 1.22³¹⁾, 피부는 1.08~1.35³²⁾로 보고 되었으나 직장의 증강율은 아직 확실하지 않다. 직장은 자궁경부암, 난소암, 혹은 방광암등의 골반강내 방사선치료를 하는 경우 불가피하게 방사선손상을 받게 되는 장기로서 Cis-DDP자체가 위장관에 독성이 있기 때문에³³⁾ Cis-DDP와 방사선조사를 병행할 경우 직장의 방사선에 대한 내선량의 변화를 일으키며 따라서 합병증이 증가될 가능성이 있으므로 정상 직장의 증강율을 파악함은 필수적이다.

Cis-DDP는 위장관과 신장에 독성이 있으며³⁴⁾³⁵⁾, 위장관의 증식능력(proliferative activity)을 억제하는 작용이 있다. Burholt³⁶⁾은 마우스에 Cis-DDP를 주입한 후 대장의 증식능력을 관찰한 결과 Cis-DDP의 용량이 4mg/kg까지는 대장의 증식능력이 약간 억제되었고 8mg/kg 이상 준 경우 현저하게 억제 되었으며, 이 억제현상은 Cis-DDP주입 후 24시간에 가장 심하였고 5일 후에는 정상으로 회복되었다고 하였다. Wondergem³⁷⁾은 Cis-DDP를 주입한 후 공장의 소낭성세포를 측정한 결과 Cis-DDP의 용량이 4mg/kg까지는 소낭성세포가 감소되지 않았고 6mg/kg이상 주입한 경우 감소되었다고 하였다. Cis-DDP의 위장관에 미치는 영향에 관한

연구는 대부분 급성변화로 소낭선세포의 증식능력을 정량적 종말점으로 하였으며 조직학적변화에 관한 연구보고는 거의 없었다. 저자의 실험결과는 Cis-DDP주입 후 30일에 직장내 조직학적변화는 점막에 염증세포침윤과 배상세포가 증가되었고 경미한 섬유화가 관찰되었으며, 점막하조직의 부종과 림프여포의 침윤이 관찰되었다.

위장관에 방사선조사를 하면 초기변화는 급속히 재생되는 점막의 상피세포의 손상이 으며, 후기변화는 초기에 생긴 변화의 결과로 온다는 가설과, 서서히 증식되는 세포 즉, 점막하조직의 혈관조직, 결합조직 및 근육층의 손상으로 온다는 가설이³⁸⁾ 있으나 아직까지 정확한 표적세포(target cell)는 알려져 있지 않다. Trott등³⁹⁾은 흰쥐의 대장에 방사선을 23 Gy 조사한 후 30일에서 200일까지 조직학적변화를 관찰하여 방사선에 의한 일차적인 손상은 점막과 점막하기질(stroma)의 미세혈관이 으며, 점차 점막의 위축이 오고 점막과 점막하동맥의 내막증식증(intimal proliferation)과 내피하부종(subendothelial edema)이 온다고 하였다. 후기변화는 초기에 생긴 점막의 위축에 염증반응이 일어나고 조직의 괴사를 일으키며, 이차적으로 박테리아의 감염이 동반되어 혈관의 혈전증이 와서 결국 궤양을 일으키며 궤양이 깊게 들어가면 장의 폐색을 일으킨다. 이러한 결론은 Friedmann⁴⁰⁾에 의해서도 얻어졌다. 그러나 Terry등⁴¹⁾은 후기변화로 점막하의 섬유조직이 침윤되어 점막근층(muscularis mucosa)이 막히고 비정상적으로 콜라겐이 침윤되어 협착증이 온다고 하였다. 또한 Dewit등⁴²⁾은 방사선이 점막하조직의 섬유화를 일으키고 직장주위에 섬유성 유착이 동반되어 직장이 딱딱한 판으로 변화되며 구경이 좁아지고, 좁아진 직장내 대변이 물리적인 손상을 일으키며 이것으로 점막이 위축되고 직장주위에 염증반응으로 궤양이 형성되므로 방사선의 일차반응은 점막하조직의 섬유화이고 이차적으로 점막의 궤양을 일으킨다고 하였다.

Black등⁴³⁾은 흰쥐의 대장에 방사선조사를 하여 대장의 손상을 조직학적으로 궤양, colitis cystica profunda, 비정형성 상피재생(atypical epithelial regeneration), 섬유화 및 혈관경화증의 5종류로 분류하였으며 손상의 정도를 분량분석하기 위하여 grade 1에서 3까지 구분하여 관찰하였다. Ito등³⁸⁾은

마우스의 대장의 방사선조사에 의한 손상은 궤양, 섬유화 및 혈관의 변화가 가장 중요한 변화라고 하였다. Dewit등⁴²⁾은 마우스의 직장에 X-ray 16 Gy와 22 Gy를 조사하여 조직학적변화를 관찰하여 점막의 변화는 소낭선의 감소로 방사선조사후 5일에 가장 현저하였으며 국소적으로 상피가 벗겨지는 현상은 20일에 심하게 일어났다. 궤양이 없는 부위의 소낭성에는 세포의 위축과 증식이 교대로 보였으며 간혹 편평성 화생(sqamous metaplasia)과, 점막의 선과 낭종이 점막하조직으로 들어가는 전형적인 colitis cystica profunda가 보였다. 점막의 위축은 방사선조사 후 50일에 나타났다. 본 실험결과 X-ray 6 Gy조사 후 30일에 나타나는 점막의 변화는 경미한 괴사와 섬유화 및 염증세포침윤이며, 점막하조직은 부종과 섬유화가 국소적으로 관찰되었으며, 혈관의 변화는 국소적인 혈관경화증으로 방사선조사량이 증가될 수록 정도가 심하게 나타났다. 근층의 변화는 괴사로 8 Gy에서 중등도로 나타났고 10 Gy에서 심하게 관찰되었다. 이상의 결과는 Ito등³⁸⁾과 Dewit등⁴²⁾이 보고한 변화와 일치하였으며 급성과 만성적의 변화를 같이 보여 주었다.

방사선조사와 Cis-DDP를 병행하여 직장내에서 Cis-DDP가 방사선의 손상에 미치는 영향에 관한 연구에는 Dewit등⁴²⁾이 마우스의 직장내에서 방사선에 초기에 반응을 보이는 점막의 변화로 소낭선세포의 상실은 방사선단독군 보다 Cis-DDP와의 병용군에서 증강되었으나, 방사선에 후기에 반응을 보이는 점막하조직의 섬유화에는 Cis-DDP가 방사선의 효과를 증강시키지 않았다고 하였다. 직장의 점막하조직은 신장과 폐와 더불어 방사선조사에 늦게 반응하는 조직이다. Maase등⁴⁴⁾은 방사선과 Cis-DDP를 병행하여 폐에서 증강효과가 없다고 하였으며, Stewart등⁴⁵⁾은 신장에서 증강율이 1.1~1.3으로 보고하였다. 본 실험결과에서 Cis-DDP와 방사선조사를 병행한 군의 경우 점막과 점막하조직의 변화는 방사선조사 단독군과 비교하여 차이점이 관찰되지 않았으나, 근층의 괴사는 병행군의 6 Gy에서, 방사선조사 단독군의 8 Gy에서 나타났으며 괴사의 정도도 병행군에서 더 심하게 관찰되어 Cis-DDP가 흰쥐의 직장내에서 방사선의 효과를 증강시킨다고 볼 수 있었다. 병행군의 Cis-DDP 투여시

간에 따른 두 군간의 차이점은 관찰되지 않았다. 이 실험의 결과는 Dewit등⁴²⁾의 결과와는 상이하나 신장의 증강을 1.1~1.35⁴⁵⁾과는 유사하였으며, 이를 토대로 하복부의 종양에 방사선치료를 시행할 경우 직장의 손상을 감소시키는데 도움을 주는 기초적 자료가 될 수 있다고 생각되며, 앞으로 방사선을 분할조사하고 Cis-DDP의 용량을 증가시킴에 따라 증강율의 변화를 관찰하여 Cis-DDP와 방사선과의 상호작용에 관한 연구가 더욱 필요하다고 사료된다.

결 론

Cis-DDP가 방사선조사와 작용하여 흰쥐의 직장 에 미치는 영향을 파악하기 위하여 흰쥐 42마리를 대상으로 Cis-DDP(2.5mg/kg)단독군, 방사선조사 단독군(6, 8, 10 Gy, single dose), 방사선조사와 Cis-DDP 병행군으로 분류하여 조직학적 변화를 관찰 하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) Cis-DDP단독군은 점막의 염증세포침윤과, 점막하조직의 부종과 섬유화가 경미하게 관찰되었다.
- 2) 방사선조사에 의한 직장의 변화는 점막의 괴사와 섬유화, 점막하조직의 부종과 섬유화의 혈관경화증으로 6 Gy군에서, 근층의 괴사는 8 Gy에서 관찰되었으며 방사선량이 증가 될 수록 정도가 심해졌다.
- 3) Cis-DDP와 방사선조사 병행군에서는 점막과 점막하조직의 변화는 방사선조사 단독군과 유사하였으며 근층의 괴사는 방사선조사 단독군의 8 Gy에서, 병행군의 6 Gy에서 관찰되었으며 병행군에서 방사선조사와 Cis-DDP투여 순서에 따른 변화는 없었다.
- 4) 정량적 종말점을 직장의 근층괴사로 하여 증강율은 1.3 이었다.

References

- 1) Phillips TL : *Chemical modification of radiation effects. Cancer* 1977 : 39 : 987-999
- 2) Tott KR : *Radiation-chemotherapy interaction. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986 : 12 : 1409-1413
- 3) Landuyt W, von der Schueren E, Aug KK : *The effect of actinomycin D on radiation-induced reac-*

tions of the lip mucosa of mice. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985 : 11 : 1503-1512

- 4) Rubin P : *Late effects of chemotherapy and radiation therapy : A new hypothesis. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984 : 10 : 5-34
- 5) Williams CJ, Meed B, Arnold A, Green J, Buchanan R, Whitemouse M : *Chemotherapy of advanced ovarian carcinoma : initial experience using a platinum-based combination. Cancer* 1982 : 49 : 1778-1783
- 6) Higby DJ, Wallace HJ, Albert DJ, Holland HJ : *Diammine-dichloroplatinum-a phase I study showing response in testicular and other tumor. Cancer* 1974 : 33 : 1219
- 7) Herr HW, Yagoda A, Bata M, Sogani PC, Whitmore Jr WF : *Planned preoperative cisplatin and radiation therapy for locally advanced bladder cancer. Cancer* 1983 : 52 : 2205-2208
- 8) Jobson V, Homesley H, Muss H, Welander C, Ferree C, Wells B : *Cisplatin chemotherapy followed by radiotherapy in patients with advanced cervical carcinoma. Clin Oncol* 1984 : 3 : 170
- 9) Douple EB, Richmond RC, Logan ME : *Therapeutic potentiation in mouse mammary tumor and in intracerebral rat brain tumor by combined treatment with cis-dichlorodiamminplatinum(II) and radiation. J Clin Hemat Oncol* 1977 : 7 : 585-603
- 10) Richmond RC, Zimbrick JD, Hykes DL : *Radiation-induced DNA damage and lethality in E coli as modified by the antitumor agent cis-dichlorodiammineplatinum(II). Radiat Res* 1977 : 71 : 447-460
- 11) Richmond RC, Powers FL : *Radiation sensitization of bacterial spores by cis-dichlorodiammineplatinum(II). Radiat Res* 1976 : 68 : 251-257
- 12) Phillips TL, Fu KK : *Quantitation of combined radiation therapy and chemotherapy effects on critical cal normal tissue. Cancer* 1976 : 37 : 1186-1200
- 13) Phillips TL, Fu KK : *Acute and late effects of multimodal therapy on normal tissue. Cancer* 1978 : 40 : 487-494
- 14) Bartelink H, Kallmann RF, Rapcchietta D, Hart AAM : *Therapeutic enhancement in mice by clinically relevant dose and fractionation schedule of cis-dichlorodiammineplatinum(II) and irradiation. Radiother Oncol* 1986 : 6 : 61-74
- 15) Phillips TL, Fu KK : *The interaction of drug and*

- radiation effects on normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978 : 4 : 59-64
- 16) Fu KK : *Biologic basis for the interaction of chemotherapeutic agents and radiation therapy*. *Cancer* 1985 : 5 : 2123-2130
 - 17) Rosenberg B, von Camp L, Trosko JE, Mansour VH : *Platinum compounds : a new class of potent antitumor agents*. *Nature Lond* 1969 : 222 : 385
 - 18) Hill J, Speer RJ, Loeb E, McLellan R, Hill NO, Kahn A : *Clinical experience with cisplatin diamminedichloride(DDP)*, In *advances in antimicrobial and antineoplastic chemotherapy Vol II* Baltimore, Univer Park Press 1972 p125
 - 19) Rosenberg M, von Hoff DD, Slovik M, Muggia FM : *Cis-dichlorodiammineplatinum(II)*. *New Cancer Drug Ann Int Med* 1977 : 86 : 803-812
 - 20) 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
 - 21) Wodinsky I, Swinarski J, Kensler CH, Venditti JM : *Combination radiotherapy and chemotherapy for p388 lymphocytic leukemia in vivo*. *Cancer Treat Rep* 1974 : 4 : 73
 - 22) Douple EB, Eaton WL, Tolloh ME : *Skin radiosensitization studies using combined cis-dichlorodiammineplatinum(II) and radiation*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979 : 5 : 1383-1385
 - 23) Yan R, Duran RE : *The response of hypoxic cells in SCC VII murine tumors to treatment with cisplatin and X-rays*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 : 20 : 271-274
 - 24) Begg AC, Fu KK, Schrieve EC, 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
 - 25) 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 Ftorafur and X-rays*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982 : 8 : 1923-1937
 - 26) 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
 - 27) Overgaard H, Khan AR : *Selective enhancement of radiation response in a C3H mammary carcinoma by cisplatin*. *Cancer Treat Rep* 1981 : 65 : 501-503
 - 28) Dewit L : *Combined treatment of radiation and cis-dichlorodiammineplatinum(II) : A review of experimental and clinical data*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987 : 13 : 403-426
 - 29) Douple EB, Richmond RC : *Enhancement of the potentiation of radiotherapy by platinum drugs in a mouse tumor*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982 : 8 : 501-503
 - 30) Phillips TL : *Rationale for the selection of combined treatment schedule using fractionated radiation and chemotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979 : 5 : 1369-1372
 - 31) Von der Maase H : *Interaction of radiation and adriamycin, bleomycin, mitomycin C or cis-dichlorodiammineplatinum(II) in intestinal crypt cells*. *Br J Cancer* 1984 : 49 : 779-786
 - 32) Von der Maase H : *Effect of cancer chemotherapeutic drugs on the radiation-induced skin reaction in mouse feet*. *Br J Radiol* 1984 : 57 : 697-707
 - 33) Kobica RJ, Sleight SD : *Acute toxicologic and pathologic effects of cis-dichlorodiammineplatinum (NSC-119875) in the male rat*. *Cancer Chemother Rep* 1971 : 55 : 1-8
 - 34) Hayes DM, Cvitkovic E, Golbey RB, Scheine E, Helson L, Krakoff IH : *High dose cis-platinum-diamminedichloride. Amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis*. *Cancer* 1977 : 39 : 1372-1381
 - 35) Krakoff H : *Nephrotoxicity of cis-dichlorodiammineplatinum(II)*. *Cancer Treat Rep* 1975 : 63 : 1523-1525
 - 36) Burholt DR, Shenken LL, Kovacs C, Hangemann RF : *Response of the murine gastrointestinal epithelium to cis-dichlorodiammineplatinum(II) : Radiation combination*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979 : 5 : 1377-1381
 - 37) Wondergem J, Bulger RE, Siddik ZH, Leygraaf JW, Straebel FR, Alonso M, Travis EL, Bull JMC : *A comparison of thermal enhancement of cis-dichlorodiammineplatinum(II) induced renal and intestinal toxicities by whole body hyperthermia in the rat*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 : 16 :

1551-1556

- 38) Ito H, Meistrich ML, Barkley HT, Thames HD, Milas L : *Proliferation of acute and late radiation damage of the gastrointestinal tract by WR-2721. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986 : 12 : 211-219
- 39) Trott KR, Breiter N, Spiethoff A : *Experimental studies on the pathogenesis of the chronic radiation ulcer of the large bowel in rats. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986 : 12 : 1637-1643
- 40) Friedman NB : *Pathogenesis of intestinal ulcers following irradiation effects of colostomy and adhesion. Arch pathol* 1955 : 59 : 2-4
- 41) Terry NHA, Denekamp J, Maughan RL : *RBE values for colo-rectal injury after caesium 137 gamma-ray and neutron irradiation I. Single doses. Brit J Radiol* 1983 : 56 : 257-265
- 42) Dewit D, Oussoren Y, Bartelink H : *Early and late damage in the mouse rectum after irradiation and cis-dichlorodiammineplatinum(II). Radiat Oncol* 1987 : 8 : 57-69
- 43) Black WC, Goweiz LS, Yhas JM, Kligerman MM : *Quantitation of the late effects of X-radiation on the large intestine. Cancer* 1980 : 45 : 444-451
- 44) Van der Maase H, Overgaard J, Vaeth M : *Effect of cancer chemotherapeutic drugs on radiation-induced lung damage in mice. Radiother Oncol* 1986 : 5 : 245-257
- 45) Stewart FA, Bohlkens, Bartelink H : *Renal damage in mice after treatment with cis-platinum alone or in combination with radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986 : 12 : 927-933