흰쥐의 위점막에 Paclitaxel (Taxol)과 방사선조사의 효과

이화여자대학교 의과대학 치료방사선과학교실*, 해부병리과†

이 경 자* · 구 혜 수†

목 적 : Paclitaxel (Taxol)은 미소관의 집합을 촉진시키고 분해를 방지하는 미소관 억제제로서 이 작용은 세포주기 중 방사선에 예민한 G2/M 시기에 일어나기 때문에 방사선조사와 병용할 경우 방사선감작제 가능성이 있다. Paclitaxel과 방사선조사를 병용하여 흰쥐의 위점막에서 paclitaxel이 방사선의 효과에 미치는 영향을 파악하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법 : 실험군은 paclitaxel 단독군, 방사선조사 단독군 및 paclitaxel과 방사선조사 병용군의 세 군으로 분류하여 paclitaxel 단독군은 paclitaxel (10 mg/kg)을 복강내 1회 주입하였고, 방사조사 단독군은 8 Gy를 전복부에 단일조사하였으며, paclitaxel과 방사선조사 병용군은 paclitaxel (10 mg/kg)을 복강내 주입 후 24시간에 방사선조사 단독군과 동일한 방법으로 방사선조사하였다. 실험 완료 후 위점막 내 유사분열수, apoptosis와 기타 점막의 변화를 시간별로(6, 24시간, 3일 및 5일) 비교관찰하였다.

결 과 : Paclitaxel 주입 후 위점막 내 유사분열은 증가하지 않았고 apoptosis는 6시간에 5.75%였고 3일까지 비슷하게 지속되었다. Paclitaxel 주입 후 경미한 위선의 확장이 24시간에 관찰되었고, 세포의 비정형이 24시간과 3일에 보였으나 5일에는 정상으로 회복되었다. 방사선조사 단독군에서 apoptosis는 6시간에 6.0%로 가장 많았으며 24시간에 1.25%로 감소되었고 5일까지 지속되었다. 위선의 확장과 세포의 비정형은 방사선조사 후 6시간부터 5일까지 계속해서 경미하게 보였다. Paclitaxel과 방사선조사 병용군은 apoptosis가 6, 24시간, 3일 및 5일에 각각 5.5, 4.5, 4.0, 4.0%로 방사선조사 단독군에 비하여 24시간부터 많아졌고 3일에는 통계학적으로 유의한 차이가 있었다. 위선의 확장과 세포의 비정형은 palcitaxel과 방사선조사 병용군에서 방사선조사 단독군에 비하여 증가되지 않았다.

결 론 : 흰쥐의 위점막은 paclitaxel 주입 후 24시간에 방사선조사를 시행한 결과 apoptosis를 종말점으로 볼 때 paclitaxel의 첨가효과만을 보여 주었다.

핵심용어 : Paclitaxel, 방사선조사, 위점막, Apoptosis

)

서 론

암치료에 방사선조사와 항암제를 병용함으로써 방사선은 국소제어율을 높이고 항암제는 미세병변에 작용하여 원격전이를 감소시켜 생존율을 높일 수 있다. 항암제 중 이상적인 약물은 그 자체가 항암효과가 크고 방사선과 작용하여 방사선감작제의 효과가 있는 약물이다.

Paclitaxel은 Western yew (주목)인 Taxus brevifolia의 껍질에서 추출한 texane 고리를 가진 diterpene 화합물로서 미소관 억제효과(microtubular inhibitor)가 있으며,[1] 이 효과는 대부분 세포주기 중 G2/M 시기에 일어나서 세포분열이 정지되고 정지된 세포는 죽게 됨으로써 항암효과 있다.[2,3] 이러한 palictaxel의 미소관 억제효과가 대부분 방사선에 가장 예민한 세포주기의 G2/M 시기에 일어나기 때문에 방사선 감작제의 역할을 한다는 사실은 많은 실험연구에 의하여 발표되었다.[4-7] 그럼에도 불구하고 paclitaxel과 방사선조사를 병용한 결과 그 효과는 세포의 종류에 따라 첨가효과 또는 감작효과로 다양하며,[8-10] 같은 세포에서도 방사선조사와 paclitaxel의 주입과의 시간 간격에 따라 첨가효과 또는 방사선 방어효과까지 다양하게 나타나므로서[11,12] 아직까지 방사선과 paclitaxel과의 상호작용은 확실하게 밝혀지지 않았다.

Paclitaxel이 특히 유사분열과정에 작용하기 때문에 종양세포와 정상세포 중 분열속도가 빠른 골수, 구강점막, 위장관점막, 모공세포에 특히 영향을 주게 된다.[13-16] 특히 위장관의 점막에서 급성 합병증으로 심한 점막염이 문제가 되어 paclitaxel의 투여용량이 제한을 받게 된다.[17,18] 방사선에 급성반응을 보이는 정상세포가 종양세포 보다 더 방사선에 감작되는 경우 독성으로 인하여 치료가능비(therapeutic ratio)가 감소된다. 그러나 종양세포가 정상세포보다 방사선감작효과가 더 크거나, paclitaxel의 투여

이 논문은 1998년도 이화여자대학교 의과대학부속 동대문병원 임상연구비의보조로 이루어짐이 논문은 1999년 8월 16일 접수하여 1999년 10월 29일 채택되었음.책임저자 : 이경자, 이화대학교 부속 동대문병원 치료방사선과 Tel : 02)760-5092, Fax : 02)760-5092 E-mail : rokylee@mm.ewha.ac.kr

시기와 방사선조사와의 시간간격을 조절하여 정상세포를 보호할 수 있는 경우 치료가능비가 높아짐에 따라 임상적으로 종양의 치료효과를 높일 수 있게 된다.

위는 복강내의 악성종양에 방사선치료를 시행할 때 불가피하게 손상을 받게 되며 방사선에 예민한 기관이다. 방사선에 의한 세포사는 생식세포사(reproductive death)와 세포통합성 상실의 두 가지 기전으로 설명되며, 세포통합성 상실에는 괴사와 apoptosis가 포함된다.[19] Apoptosis는 예정세포사(programmed cell death)로서 1972년 Kerr 등[20]에 의하여 처음 기술되었으며, 1982년 소장의 소낭선의 apoptosis에 의한 세포사는 저선량의 방사선에 매우 예민한 세포에서 일어나는 세포사의 일부만을 차지한다고 하였으나,[21] 근래에는 세포에서 방사선에 대한 반응에 apoptosis는 중요한 역할을 한다는 사실이 알려졌다.[22,23] Paclitaxel도 종양세포에서 apoptosis를 일으키며 apoptosis의 빈도는 항암효과와 비례한다고 하였다.[24] 따라서 paclitaxel의 효과를 분석하는데에 apoptosis를 종말점으로 이용할 수 있다. 이에 저자는 흰쥐의 복강내에 paclitaxel를 주입 후 24시간에 복부에 방사선조사를 시행하여 위의 병리조직학적 변화, 유사분열수 및 apoptosis를 관찰하여, paclitaxel이 정상위에서 방사선반응에 미치는 영향을 관찰하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 실험동물 및 분류

실험동물은 생후 4 5개월, 체중 200 300 gm의 암컷, 흰쥐(Sprague-Dawley) 52마리를 대상으로 하여 정상대조군, paclitaxel 단독군, 방사선조사 단독군, paclitaxel과 방사선조사 병용군으로 분류하였다. 실험군은 실험종료 후 관찰기간에 따라 6시간, 24시간, 3일 및 5일로 분류하여 각 군에 4마리의 동물을 사용하였다. 정상대조군은 방사선조사나 약물을 투여하지 않은 흰쥐 4마리를 사용하였고, paclitaxel 단독군은 paclitaxel (Taxol, Mead Johnson, USA) 10 mg/kg을 복강내에 1회 일시 주입하였다. 방사선조사 단독군은 흰쥐의 전복부에 8 Gy를 단일조사하였다. Paclitaxel과 방사선조사 병용군은 paclitaxel (10 mg/kg)를 복강내에 주입한 후 24시간에 방사선조사 단독군과 동일한 방법으로 방사선조사를 시행하였다.

2. 방사선조사 방법

흰쥐를 ketamin (카타라R, 유한양행, 50 mg/ml), 60 mg/kg을 복강내주사로 마취한 후 고정틀에 사지를 고정하고 6 MV 선형가속기(Linear accelerator NEC 1006X, Japan)를 사용하여 흰쥐의 복부에 8 Gy를 차폐없이 단일조사하였다. 선원와 조사면간의 거리는 80 cm로 고정하였으며 분당 선량율은 2 Gy로 조사하였다.

3. 병리조직학적 관찰

실험이 종결된 후 6시간, 24시간, 3일, 5일에 동물을 경추전위로 희생시키고 개복하여 위를 절제한 후 10% 중성포르말린에 고정하고 hematoxylin-eosin염색을 시행하여 광학현미경으로 위점막의 조직학적 변화를 관찰하였다. 유사분열이 정지된 세포수와 apoptosis의 수는 광학현미경의 고배율(400배)에서 500개의 점막세포 중 나타나는 유사분열수와 apoptosis의 수를 측정한 후 평균하여 백분율로 계산하였다. 기타 점막의 병리조직학적 변화는 그 정도에 따라 변화가 없을 때 0, 경미한 경우 1, 중등도 2, 심한 경우에 3으로 등급을 주어 각 군의 변화를 합산한 후 평균치로 비교관찰하였다.

4. 통계학적 분석

각 군에서 발현된 유사분열수, apoptosis의 수 및 기타 병리조직학적 변화의 결과는 group t-test를 이용하여 검정하였고 유의수준 0.05 구간에서 통계학적 의의를 분석하였다.

결 과

1. 유사분열 측정

정상대조군의 위점막에서 유사분열의 빈도는 1.25%였다(Table 1

). Paclitaxel 단독군은 주입 후 6시간에 유사분열의 빈도는 14%로 증가되었으나(Fig. 1) 정상대조군에 비하여 통계적으로 의의있는 차이가 없었고, 24시간에 2%로 감소되었으며 3일과 5일에는 보이지 않았다. 방사선조사 단독군과 paclitaxel과 방사선조사 병용군에서 유사분열의 빈도는 정상대조군에 비하여 증가되지 않았다.

Table 1. Effects of Paclitaxel and Radiation on Mitosis in the Stomach

Time/ Group	Normal control	Paclitaxel (Peak %, Mean±SEM)	Radiation	Paclitaxel+ Radiation
6 hours	1.25±0.25	14.00±7.55		0
24 hours	1.25±0.25	2.00±0.41	0	0
3 days	1.25±0.25		0	0
1.25±0.25				

Mean±SEM (Standard error of the mean)

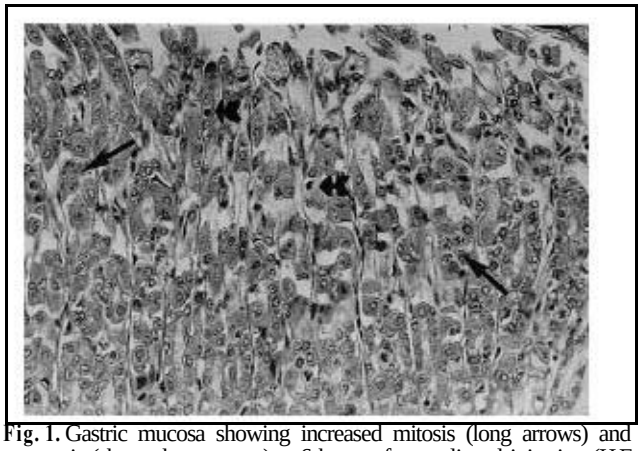

Fig. 1. Gastric mucosa showing increased mitosis (long arrows) and apoptosis (short; short arrows) at 6 hours after paclitaxel injection (H-E, ×80, original magnification).

Table 2. Effects of Paclitaxel and Radiation on Apoptosis in the Stomach

Time/ Group	Normal control	Paclitaxel (Peak %, Mean±SEM*)	Radiation	Paclitaxel + Radiation
6 hours	0	5.75±3.20	6.00±1.87	5.50±3.18
24 hours	0	5.50±1.85	2.25±0.95	4.50±1.55
3 days †	0	5.00±2.04	1.25±0.25	4.00±0.58
5 days	0	1.25±0.25	2.00±1.00	4.00±1.68

*SEM (standard error of the mean)
† $p<0.05$ compared to radiation group

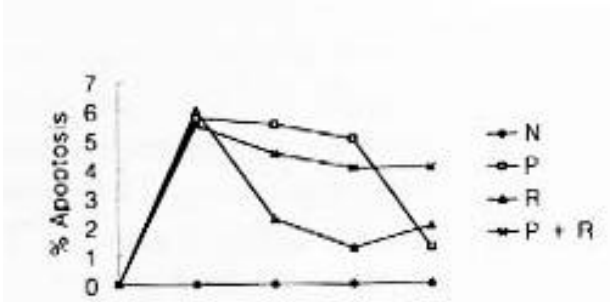

Fig. 2. Percentage of apoptosis in gastric mucosa of rat treated with paclitaxel (P), radiation (R), paclitaxel plus radiation (P + R) and normal control group (N).

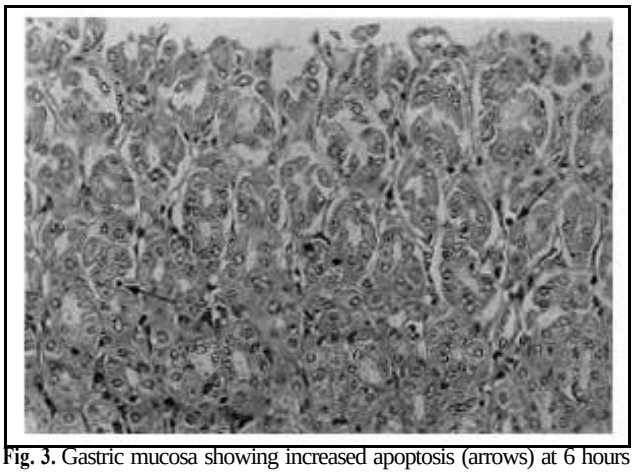

Fig. 3. Gastric mucosa showing increased apoptosis (arrows) at 6 hours after irradiation (H-E, ×80, original magnification).

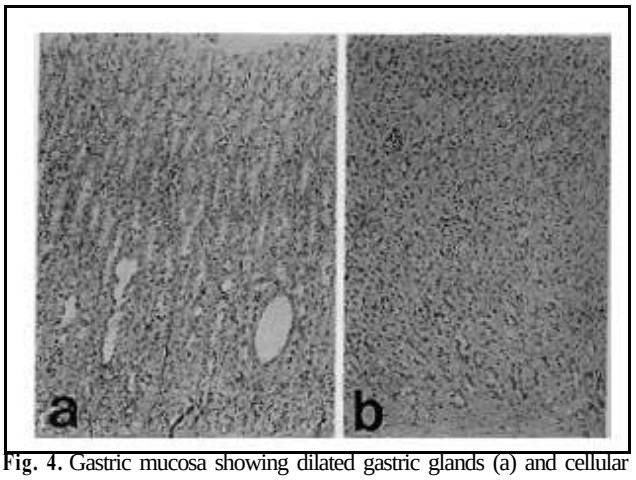

Fig. 4. Gastric mucosa showing dilated gastric glands (a) and cellular atypia (b) at 24 hours after paclitaxel injection (H-E, ×33, original magnification).

2. Apoptosis 측정

정상대조군에서 apoptosis는 보이지 않았다(Table 2). Paclitaxel 단독군은 주입 후 6시간, 24시간, 3일에 각각 5.75, 5.5, 5.0%의 빈도로 apoptosis가 보였으며, 5일에 1.25%로 감소되었다(

Fig.

2). 방사선조사 단독군에서는 apoptosis가 방사선조사

후 6시간에 6%로 가장 많았고(Fig. 3), 24시간에 2.25%로 감소하여 5일까지 비슷하였다. Paclitaxel과 방사선조사 병용군은 6시간에 5.5%, 24시간에 4.5%, 3일과 5일에 각각 4%의 빈도를 보여서 방사선조사 단독군에 비하여 6시간에는 차이가 없었으며 24시간에는 증가되는 경향을 보였고 3일에는 통계적으로 유의성

Table 3. Histopathologic Findings of Gastric Mucosa

Group	Mucosal Changes	
	Gland dilatation	Celluar atypia
Control	0,0,0,0	0,0,0,0
Paclitaxel		
6 hours	0,0,0,0	0,0,0,0
24 hours	1,0,0,0	1,1,0,0
3 days	1,0,0,0	1,1,0,0
5 days	0,0,0,0	0,0,0,0
Radiation		
6 hours	1,1,1,1	0,0,0,0
24 hours	1,0,0,0	0,0,0,0
3 days	1,0,0,0	1,0,0,0
5 days	1,0,0,0	1,0 ,0,0
Paclitaxel + Radiation		
6 hours	1,0,0,0	1,0,0,0
24 hours	1,1,0,0	0,0,0,0
3 days	0,0,0,0	2,0,0,0
5 days	1,0,0,0	0,0,0,0

0 : absent change, 1: mild change, 2 : moderate change,
3 : severe change

이 있는 증가를 보였다.

3. 기타 병리조직소견의 변화

위점막의 변화를 관찰한 결과 paclitaxel 단독군은 주입 후 24시간에 위선의 일부가 확장되었고 세포가 경도의 비정형(cellular atypia)을 보였으며(Fig. 4), 3일에는 세포의 비정형만 보였으며 5일에는 정상으로 회복되었다(Table 3). 방사선조사 단독군에서 방사선조사 후 6시간부터 5일까지 지속적으로 위선의 일부가 확장되었고 5일에는 확장된 위선과 함께 경미한 세포의 비정형이 보였다. Paclitaxel과 방사선조사 병용군에서는 6시간에 확장된 위선과 세포의 비정형이 보였고 1일에는 위

선이 확장되었으며 방사선조사 단독군이나 paclitaxel 단독군과 비교해서 의미있는 차이는 없었다.

고안 및 결론

Paclitaxel은 폐암, 난소암 및 유방암에 주로 사용되는 항암제로서[25-27] 종양세포에 대한 작용기전은 정확하게 알려져 있지 않으나 부적절한 미소관집합(microtubule assembly)을 촉진하여 소관종합체(tubulin polymer)의 형성을 안정화시키는 미소관 억제제로 작용하며,[1] 이 작용은 대부분 세포주기 중 G2/M 시기에 일어나기 때문에 세포분열이 정지되고 정지된 세포는 apoptosis와 괴사에 의하여 죽게 된다.[13,28,29] 또한 미소관억제 작용은 세포주기 중 방사선에 가장 예민한 G2/M 시기에 일어나기 때문에 방사선감작제의 역할을 할 수 있다고 하였다.[4-7] Mason 등[12]은 paclitaxel (10 mg/kg)을 주입한 후 마우스의 정상 공장점막의 유사분열수와 apoptosis를 24시간 동안 관찰한 결과, 처음 유사분열수가 점차 증가되기 시작하여 2 4시간에 최대치가 되고, 그 후 13시간의 지연기(lag period)가 지난 후 apoptosis는 증가되어 분열 후 6시간, 즉 paclitaxelx 주입 후 8시간에 최대치를 보인 후 회복이 되기 시작하여 24시간에는 간세포가 완전히 회복된다고 하였다. Paclitaxel은 유사분열과정에 작용을 하기 때문에 분열속도가 빠른 종양세포와 증식이 강한 정상세포가 주로 영향을 받는다.[13-16] Hruban 등[17]은 paclitaxel의 유사분열정지작용은 사람에서 위장관 중 식도에서 가장 현저하게 나타나며 위, 소장, 대장, 및 간에서 일어난다고 하였으며, 저자의 이전 연구에서도 흰쥐의 소장[30]과 간[31]에서 유사분열 정지작용을 관찰할 수 있었으나 대장에서는 관찰할 수 없었다.[32] 본 연구의 결과 paclitaxel 주입 후 위에서 유사분열 정지효과는 관찰할 수 없었으며, apoptosis는 6시간에 5.75%에서 관찰되기 시작하여 3일까지 지속되었으며 5일에 현저히 감소되었다. 위점막의 변화는 paclitaxel 주입 후 1일과 3일에 경미한 위선의 확장과 세포의 비정형이 관찰되었다.

위는 방사선에 예민한 기관으로서 복강내의 악성종양에 방사선치료 하는 경우 방사선량의 제한요인이 된다. 방사선에 의한 위손상의 조직학적 변화는 일차적으로 점막에 오며 이차적으로 혈관에 온다는 사실은 잘 알려져 있으나 병인론은 아직 확실하게 밝혀지지 않았다. 방사선에 의한 세포사는 생식세포사(reproductive death)와 세포통합성 상실의 두가지 기전으로 설명되며, 세포통합성 상실에는 괴사와 apoptosis가 포함된다.[19] 방사선 또는 항암제는 소뇌, 신장 및 고환등의 증식성 미숙세포에서 apoptosis를 일으키고[33] 성숙된 세포에서는 대부분 apoptosis를 일으키지 않으나, 예외적으로 유사분열이 일어난(postmitotic cell) 타액선과[34] 성숙된 림프세포에서도[35] 방사선에 의한 세포사의 주원인이 apoptosis라고 하여[36,37] 아직까지 apoptosis의 정확한 기전은 밝혀지지 않았다. Meyn 등[38]은 방사선 또는 항암제에 의한 apoptosis의 정도는 항암효과와 비례한다고 하여 apoptosis가 방사선 또는 항암제의 효과를 측정하는 척도가 될 수 있음을 시사하였다. Hendry 등[21]은 마우스의 소낭선세포에서 방사선조사 후 36시간에 세포분열 없이 apoptosis가 일어난다고 하였다. 본 연구의 결과 흰쥐의 위에서 방사선에 의한 유사분열 정지효과는 없었으며, apoptosis는 방사선조사 후 6시간에 6.0%로 현저하게 증가되었으며 24시간에 2.25%로 감소되기 시작하여 5일까지 관찰되었다.

위점막의 변화는 방사선조사 후 6시간에 경미한 위선의 확장이 관찰되었으며 5일까지 지속되었고 세포의 비정형은 방사선조사 후 5일에 경미하게 관찰되었다.

Paclitaxel의 미소관 억제제의 작용은 세포주기 중 방사선에 가장 예민한 G2/M 시기에 일어나기 때문에 방사선감작제의 역할을 할 수 있다는 보고는 많은 체외 및 체내 실험연구에서 발표되었다.[4-7] 그러나 paclitaxel의 방사선감작효과의 유무와 감작제 증강율은 paclitaxel의 주입과 방사선조사와의 시간간격, 동물의 종과 종양세포주에 따라 연구결과가 다양하다. Milas 등[39]은 마우스의 유방암 세포주에서 paclitaxel (60 mg/kg)을 정맥주사로 1회 주입한 후 방사선조사한 결과, 유사분열의 정지가 최대로 되는 시간과 최대의 방사선 상승작용은 일치하지는 않는다고 하였다. 즉, 유사분열이 정지된 세포율이 paclitaxel을 주입 후 방사선조사와의 간격이 1시간인 경우는 4%, 9시간은 30%, 24시간은 12%로서 9시간에 최대치를 보였으나, 감작제 증강율은 각각 1.47, 1.70, 2.49로서 방사선감작효과는 약물주입시간과 방사선조사간의 시간간격이 길수록 증가되었다. 이것은 방사선조사를 paclitaxel을 주입한 후 24시간에 시행한 경우 paclitaxel이 빠르게 종양의 재산소화를 일으켜서 강한 apoptosis를 일으킨다고 설명하였다. Mason 등[12]도 마우스에 paclitaxel 40 mg/kg을 1회 주입후 정상 공장점막에서 유사분열의 정지상태가 최대가 되는 2 4시간 후 방사선조사를 시행하여 apoptosis의 빈도를 관찰한 결과 감작제 증강율이 1.07로 증가되었으나, 이것은 방사선의 감작효과라기 보다 paclitaxel자체의 소낭선세포에 대한 독성작용으로 간주된다고 하였다. 또한 paclitaxel을 주입 후 24시간에 방사선조사를 시행한 경우 감작제 증강율이 0.89 0.92로서 방사선 방어효과가 있었으며, 이유는 paclitaxel에 의한 소낭선세포의 최대 재생효과가 있기 때문이라고 하였다. Steren 등[11]은 난소암 환자를 대상으로 방사선과 항암요법을 병용할 경우 위장관의 급성손상을 감소시키기 위하여 paclitaxel주입 후 24시간에 방사선조사한 결과 위장관의 방사선에 대한 내성이 증가되었으며, 이것은 간세포(stem cell)의 가속화된 재생에 의한 것으로 설명하였다. 따라서 paclitaxel을 주입한 후 24시간에 방사선조사를 함으로써 종양에는 방사선감작제의 효과를 주고 정상세포는 보호할 수 있다고 하였다. 이에 저자도 흰쥐의 복부에 paclitaxel를 주입한 후 24시간에 방사선조사하여 정상 위점막내 apoptosis의 빈도를 6시간부터 5일 까지 관찰한 결과 방사선조사 단독군과 비교하여 24시간부터 증가하는 경향을 보였으며 3일에는 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 그러나 paclitaxel 단독으로도 apoptosis가 일어나기 때문에 paclitaxel에 의한 감작효과라기 보다는 첨가효과라고 할 수 있었다. Apoptosis외에 위점막의 변화는 위선의 확장과 세포성 비정형으로써 방사선조사 단독군에 비하여 증가되지 않았다. 본 연구의 결과 paclitaxel은 정상 위에서 유사분열 정지효과는 없었으며, paclitaxel과 방사선조사를 병용함으로써 apoptosis의 빈도가 방사선조사 단독에 비하여 증가하여 paclitaxel이 방사선에 대한 첨가효과는 있었으나 감작효과는 없었다. 이 결과는 Stromberg 등[9]이 paclitaxel의 방사선감작효과는 유사분열 정지효과가 선행조건이라고한 사실에 부합되었다. 따라서 paclitaxel의 유사분열 정지효과와 방사선감작효과는 종과 기관에 따라 다양함을 알 수 있었다. 따라서 paclitaxel과 방사선을 병용하여 암을 치료하는데 있어서 이와 같은 다양한 효과를 분석하여 방사선감작효과를 얻을 수 있는 방법을 모색해야 된다고 생각한다.

참 고 문 헌

1. **Schiff PB, Fant J, Horwitz SB.** Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. Nature 1979; 277:665- 667
2. **Tishler RB, Geard CR, Hall EJ, Schiff PB.** Taxol sensitize human astrocytoma cells to radiation. Cancer Res 1992; 52:3495-3497
3. **Schiff PB, Horwitz SB.** Taxol stabilizes microtubuels in mouse fibroblast cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1980; 77:1561-1565
4. **Tishler RB, Schiff PB, Geard CR et al.** Taxol. A novel radiation sensitizer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 22: 613-617
5. **Bissett D, Kaye SB.** Taxol and taxotere-Current status and future prospectes. Eur J Cancer 1993; 29:1228-1231
6. **Choy H, Rodriguez FF, Koester S, et al.** Investigation of taxol as a potential radiation sensitizer. Cancer 1993; 71:3774-3778
7. **Hei TK, Piao CQ, Geard CR et al.** Taxol and ionizing radiation: Interaction and mechanisms. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 29:267-271
8. **Liebman J, Cook JA, Fisher H, Teague D, Mitchell MB.** In vitro studies of Taxol as a radiation sensitization in human tumor cell. J. Nat Cancer Inst 1994; 86:441- 446
9. **Stromberg JS, Lee YJ, Armour EY, Matinez AA, Corry PM.** Lack of radiosensitization after paclitaxel treatment of three human carcinoma cell lines. Cancer 1995; 75:2262- 2268
10. **Leonard CE, Chan DE, Chou T-C, Kumor R, Bunn PA.** Paclitaxel enhances in vitro radiosensitivities of squamous cell carcinoma cell lines of the head and neck. Cancer Res 1996; 56:5195-5204
11. **Steren A, Sevin B, Perras J, et al.** Taxol sensitizes human ovarian cancer cells to radiation. Gynecol Oncol 1993; 48:252-258
12. **Mason KA, Millas L, Peters LJ.** Effect of paclitaxel (Taxol) alone and in combination with radiation on the gastrointestinal mucosa. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32:1381-1389
13. **McGuire WP, Rowinsky EK, Rosensheim NB et al.** Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasm. Ann Inter Med 1989; 111:273-379
14. **Rowinsky Ek, Cazenave LA, Donehower RC.** Taxol: A novel investigational antimicrotubule agent. J Natl Cancer Int 1990; 82:1247-1259

15. **Cook JA, Teague D, Fisher J et al.** Radiosensitization of Chinese hamster V79 cell by taxol. Radiat Oncol Invest 1993; 1:103-110
16. **Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V et al.** Clinical toxicity encountered with paclitaxel(Taxol). Semin Oncol 1993; 20:1-15
17. **Hruban RH, Yardley JH, Donehower RC et al.** Taxol toxicity : Epithelial necrosis in the gastrointestinal tract associates with polymerized microtubule accumulation and mitotic arrest. Cancer 1989; 63:1944-1950
18. **Trier JS, Browning TH.** Morphologic response of the mucosa of the human small intestine to x-ray exposure. J Clin Invest 1966; 45:194
19. **Langley RE, Quartuccio SG, Kennealy PT et al.** Effects of cell cycle stage, dose rate and repair of sublethal damage on radiation-induced apoptosis in F9 teratocarcinoma cell. Radiat Res 1995; 144:90-96
20. **Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR.** Apoptosis : A basic biological phenomenon with wide- ranging implications in tissue kinetics. Br J Cancer 1972; 26:239-257
21. **Hendry JH, Potten CS.** Intestinal cell radiosensitivity: A comparison for cell death assayed by apoptosis or by a loss of clonogenecity. Int J Radiat Biol 1982; 42: 621- 28
22. **Ropnow BA, Alarcon RM, Giaccin AJ, Know SJ.** p53 mediates apoptosis induced by c-myc activation in hypoxia or gamma irradiated fibroblasts. Cell Death Differ 1998; 5:141-147
23. **Rupnow BA, Murtha AD, Alarcon RM, Giaccin AJ, Knox SJ.** Direct evidence that apoptosis enhances tumor responses to fractionated radiotherapy. Cancer Res 1998; 58:1719-1784
24. **Chang YF, Li LL, Wu CW, Liu TY, Lui WY, P'erg FK, Chi CW.** Paclitaxel-induced apoptosis in human gastric carcinoma cell lines. Cancer 1996; 77:14-18
25. **Wiernik PH, Schwartz EL, Strauman JJ et al.** Phase I trial of Taxol in patients with advanced malignancies. Cancer Treat Rep 1987; 71:171-1172
26. **Wiernik P, Schwartz E, Einzig A et al.** Phase I trial of Taxol given as a 24-hour infusion every 21 days: responses observed in metastatic melanoma J Clin Oncol 1987; 5:1232-1239
27. **Holmes FA, Walters RS, Teriault RL et al.** Phase II trial of taxol: an active drug in the treatment of metastatic breast cancer. J Natl Cancer Inst 1991; 83:1797- 1805
28. **Liebmann JE, Cook JA, Lipschultz C, et al.** Cytototoxic studies of paclitaxel(Taxol) in human tumor cell lines. Br J Cancer 1993; 68:1104-1109
29. **Bhalla K, Ibrado AM, Tourkina E, et al.** Taxol induces intranucleosomal DNA fragmentation associated with programmed cell death in human myeloid leukemia cells. Leukemia 1993; 7:563-568
30. **Lee KJ.** Effect of pactlitaxel(Taxol) and radiation in the mucosa of the small bowel of rat. J. Kor Ther Radiol Oncol 1996; 14:256-264
31. **Lee KJ, Koo HS.** Effect of paclitaxel(Taxol) on the radiation in the rat liver. Ewha Medical J 1997; 20:101- 09
32. **Lee KJ.** Effect of the paclitaxel and radiation on the large bowel mucosa of the rat. J. Kor Radiol Oncol 1999; 17:57-64
33. **Gobe GC, Axelsen RA, Harnon BV, et al.** Cell death by apoptosis following x-irradiation of neonatal kidney. Int J Radiat Biol 1988; 54:567-576
34. **Stephens LC, Schulthesis TE, Price RE, et al.** Radiation apoptosis of serous acinar cells of salivary and lacrimal glands. Cancer 1991; 67:1539-1543
35. **Yamada T, Ohymann H, Kinjo Y, et al.** Evidence for the internucleosomal breakage of chromatin in rat thymocytes irradiated in vitro. Radiat Res 1981; 85:544-553
36. **Lichter AS, Lawrence TS.** Recent advances in radiation oncology. New Engl J Med 1995;332:371-380
37. **Haimovitz-Friedman A, Kan CC, Ethleeiter K et al.** Ionization radiation acts on cellular membranes to genetic ceramide and initiate apoptosis. J Exp Med 1994; 180: 525-535
38. **Meyn RE, Stephens LC, Harter NR, Milas L.** Induction of apoptosis in murine tumor by cyclophosphamide. Cancer Chemother Pharmacol 1994; 33:410-414
39. **Milas L, Hunter NR, Mason KA et al.** Enhancement of tumor radioresponse of the murine mammry carcinoma by paclitaxel. Cancer Res 1994; 54:3506-3510
40. **Milas L, Hunter NR, Kurdoglu B, Mason KA, Meyn RE, Stephens LC, Peters LJ.** Kinetics of mitotic arrest and apoptosis in murine mammary and ovarian tumors treated with Taxol(paclitaxel). Cancer Chemother Pharmacol 1995; 35: 297-303

Abstract

Effect of the Paclitaxel and Radiation on the Gastric Mucosa of the Rat

Kyung-Ja Lee, M.D.* and Heasoo Koo, M.D.†

*Departments of Radiation Oncology and †Anatomic Pathology, Ewha Womans University, College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : Paclitaxel is a chemotherapeutic agent with potent microtubule stabilizing activity that arrests cells in G_2-M phase. Because G_2 and M are the most radiosensitive phase of the cell cycle, paclitaxel has potential role as a cell-cycle specific radiosensitizer. This study was performed to see the effects of paclitaxel on the radiation-induced damage of gastric mucosa of the rat.

Materials and Methods : The rats were divided into the three groups i.e., paclitaxel alone group, radiation alone group and, a combination of paclitaxel and radiation in combined group. A single intraperitoneal infusion of paclitaxel (10 mg/kg) was done in paclitaxel alone group. In radiation alone group, a single fraction of irradiation (8 Gy, x-ray) to the whole abdomen and, a combination of a single fraction of irradiation (8 Gy, x-ray) to the whole abdomen was given 24 hrs after paclitaxel infusion in combined group of paclitaxel and radiation. The incidence of mitosis and apoptosis as well as histologic changes of the gastric mucosa were evaluated at 6 hrs, 24 hrs, 3 days and 5 days after treatment.

Results : The number of the mitosis was not increased by paclitaxel infusion. The incidence of the apoptosis was similar from 6 hrs to 3 days after paclitaxel infusion and was decreased at 5 days. Paclitaxel induced minimal glandular dilatation and cellular atypia of gastric mucosa at 24 hrs and 3 days. In irradiation group, the incidence of apoptosis was 6.0% in 6 hrs and 1.25% in 24 hrs after irradiation and minimal glandular dilatation and cellular atypia were noted throughout the experimental period. The incidence of apoptosis in the combined group of paclitaxel and irradiation (4.5%) was significantly higher than irradiation alone group (1.25%) at 3 days ($p<0.05$).

Conclusion : Paclitaxel had no effect on mitotic arrest in gastric mucosa of the rat. Increased number of apoptosis in combined paclitaxel and irradiation group suggested the additive effects of paclitaxel on irradiation.

Key Words : Paclitaxel, Irradiation, Mitotic arrest, Apoptosis, Stomach