

방사선치료시 두경부 림파절 종양내 간질액 압력의 변화 양상

충남대학교 의과대학 치료방사선과학교실*, 암공동연구소†, 펜실바니아대학 의과대학 치료방사선과학교실†

조문준*† · 김재성* · 이인태† · 김준상* · 김기환* · 장지영*

목적 : 두경부 악성 림파절 환자에서 방사선치료중 종양내 간질액 압력을 측정하여 종양내 간질액 압력 및 이의 변화가 갖는 임상적 의의를 밝히고자 하였다.

방법 : 조직학적으로 확진된 26명의 전이성 두경부 악성 림파절 환자를 대상으로 육안적으로 확인 가능하며 접근이 가능한 부위에 위치하고 주사침 끝이 적절히 위치할 수 있도록 적어도 1 cm 이상의 충분한 두께를 갖는 경부 림프절에서 방사선치료 직전 및 방사선치료 중에 종양내 간질액 압력을 측정하였다. 종양의 크기는 측정하여 임상적으로 측정하고 방사선과적 검사로 측정을 확인하였다.

결과 : 방사선치료 전 TIFP는 25명에서 측정이 가능하였으며 평균치는 24.7 mmHg였다. 방사선치료 전 종양의 크기가 클수록 치료 전 TIFP가 높았으며 통계적으로 marginal한 상관관계를 보였고($p=0.06$), 치료 전 종양 크기가 크면 치료 후 TIFP의 감소가 큰 경향을 보였으나 통계적인 유의성은 없었다($p=0.43$). 방사선치료 중 9명에서 TIFP의 측정이 가능하였으며, 이들의 방사선치료 전과 치료 후 TIFP변화는 평균 12.5 mmHg로 감소하였으며 통계적으로 유의한 결과를 보였었다($p=0.009$). 치료 전 TIFP가 평균치 이상인 환자군과 이하인 환자군 사이에 방사선치료 결과의 차이가 관찰되지 않았다($p=0.229$). 방사선치료 후 완전 관해를 보인 환자군과 부분관해 이하의 치료 결과를 보인 군 사이에 치료 전 TIFP의 차이는 관찰되지 않았다($p=0.75$). 방사선치료 후 완전 관해를 보인 환자군의 TIFP의 치료 전과 치료 중 비교시 평균 36 mmHg 감소하였으며 부분관해 이하의 치료 결과를 보인 군은 29.7 mmHg 감소하여 현재까지는 두 환자군 사이에 유의한 차이는 관찰되지 않았다($p=0.75$).

결론 : 방사선치료 전 TIFP의 평균치는 24.7 mmHg였으며 종양의 크기가 클수록 치료 전 TIFP가 높았으며 통계적으로 marginal하게 유의하였다($p=0.06$). 방사선치료 후 부분 관해 이하의 치료 결과를 보인 환자군의 치료 전과 치료 중 TIFP를 비교시 평균 29.7 mmHg로 감소하였으나 완전관해를 보인 군은 36 mmHg의 더 큰 감소를 보였으나 현재까지는 두 군간의 차이는 유의하지는 않았다($p=0.75$).

핵심용어 : 종양내 간질액 압력, 방사선치료, 두경부암

서 론

1950년에 Young이 악성 종양에서 조직내 간질액 압력(Interstitial Fluid Pressure: IFP)이 높은 것을 보고하였다.¹⁾ 이후 정상 조직내 간질액 압력은 대기압보다 약간 낮거나 높은 수준이나 실험적 고형 악성 종양 및 인체 악성 종양에서 조직내 간질액 압력은 5~30 mmHg 정도 높은 것으로 보고되고 있다.²⁻⁶⁾ 최근에 종양 조직내 간질액 압력(Tumor Interstitial Fluid Pressure: TIFP)의 임상적 가치가 강조되기 시작하였다. Jain⁷⁾은 TIFP가 높으면 monoclonal antibodies 등 항

암제의 혈관벽을 통한 전달과정과 간질액내 전과 과정에 지장을 일으킬 수 있다는 가설을 제시하였으며 TIFP가 높으면 방사선치료 결과가 불량한 것으로 보고되고 있다.^{8,9)} 또한 Roh 등⁸⁾은 13명의 자궁경부암 환자에서 방사선 분할치료 중 TIFP의 변화가 치료 결과를 예측하게 한다는 사실을 보고하였다. 비록 이 연구의 대상 환자 수가 적기는 하지만 종양 조직내 간질액 압력의 변화가 치료에 대한 반응을 예측하게 해줄 수 있다는 가설을 제시하였다.

이에 본 연구에서는 전이성 두경부 악성 림파절 환자에서 방사선치료 중 TIFP를 측정하여 TIFP 및 이의 변화가 갖는 임상적 의의를 밝히고자 한다.

대상 및 방법

1998년 8월부터 1999년 8월까지 조직학적으로 확진된 전이성 두경부 악성 림파절 환자를 대상으로 육안적으로 확인 가능하며 접근이 가능한 부위에 위치하고 주사침 끝이 적절

본 연구는 과학기술부 1998년도 원자력 연구개발의 연구비 지원을 받았음.

이 논문은 2000년 2월 9일 접수하여 2000년 5월 25일 채택되었음.

책임저자: 조문준, 충남대학교 의과대학 치료방사선과학교실
Tel: 042)220-7861, Fax: 042)256-7621
E-mail: mjcho@hanbat.chungnam.ac.kr

히 위치할 수 있도록 적어도 1 cm 이상의 충분한 두께를 갖는 경부 림프절에서 측정하였다. 종양의 크기는 촉지를 하여 임상적으로 측정하고 Computed Tomography (CT) 또는 Magnetic Resonance Imaging (MRI) 등 방사선과적 검사로 확인하였다.

TIFP 측정은 방사선치료 시작 전에 1회 시행하고 치료일 중 제 14일과 18일 사이에 1회 시행하였다. 치료 전 측정된 TIFP는 방사선치료에 의한 TIFP의 변화 판정을 위한 기준치로 삼았다. 치료일 중 제 14일과 18일 사이에 측정된 TIFP는 조기에 치료 결과를 예측할 수 있는 민감한 정도의 압력 변화가 나타나는지 여부를 알기 위해 시행하였다. TIFP는 wick-in-needle (WIN) technique을 이용하여 측정하였다. 주사침은 25 gauge 피하 주사침으로 끝으로부터 5 mm 위치에 3 mm 크기의 side hole이 설치되어 있고 내부에는 수술용 봉합사인 Nylon filament (6-0 ethilon)가 들어 있다. TIFP를 측정하기 위해 멸균된 heparinized saline (70 units/ml)으로 채워진 polyethylene tube를 통하여 주사침과 압력 변환기(pressure transducer)를 연결하였다. 주사침과 polyethylene tube는 사용 전에 항상 gas 소독을 하였다. 측정 당일 calibration하였고 치료전후로 base line calibration을 시행하였다. 각 환자에서 간질액 압력을 측정하기 전 압력 변환기의 기준점을 설정하기 위한 기기 교정을 각각 0, 15, 30 cm의 위치에서 0, 16.5, 23 mmHg 압력이 가해 지도록 시행하였다. 앙와위(supine position) 자세에서 측정을 하여 측정 부위와 심장의 높이가 같게 유지하면서 주사침을 육안적으로 보이는 종양의 중심부에 삽입하여 간질액 압력을 측정하였다. 측정도중 polyethylene tube를 압착하여 액체가 잘 통하는지 확인하였다. 5~10분간 측정치가 ± 3 mmHg 사이 범위 이내인 경우에 신뢰할 수 있는 값으로 판정하였다. TIFP는 두 번 측정하여 평균치를 측정치로 하였다. 측정 직전에 혈압을 측정하였다.

종양의 크기는 방사선치료 시작 전에 측정하고 치료일 중 제 14일과 18일 사이에 그리고 치료 종료시에 측정하였다. 치료 종료후 1개월 시점에서 CT 또는 MRI를 시행하여 객관적인 자료를 얻었으며 그 후 매 3개월마다 경과를 관찰하여 장기적인 국소제어 및 재발 여부에 대한 기초 자료로 삼았다.

방사선치료는 개개 환자의 치료 목적에 따라서 본과의 치료 protocol에 따라 시행하였다. 통계분석은 SAS 프로그램을 이용하여 치료 전후의 TIFP변화의 분석과 완전관해군과 부분관해 이하군 사이의 TIFP의 비교는 T-test를 이용하였고, 치료 전 종양크기와 TIFP 간의 관계 및 TIFP 변화간의 관계는 상관분석(correlation analysis)을 하였고, 치료 전 TIFP가 평균치 이상과 이하군 사이의 치료결과와의 관계는 Fisher's

exact test를 이용하여 분석하였다.

결 과

전이성 두경부 악성 림프절 환자 26명에서 TIFP를 측정하였다. 환자의 연령 분포는 44~78세(median 61세)였다. 남자 23명 여자 3명이였다. Squamous cell carcinoma가 12명 adenocarcinoma가 5명 small cell carcinoma가 3명이였다. 종양의 크기는 2~15 cm (median 3 cm)이였다.

방사선치료 전 TIFP는 25명에서 측정이 가능하였으며 평균치는 24.7 mmHg였다(Table 1). 방사선치료 전 종양의 크기가 클수록 치료 전 TIFP가 높았으며 통계적으로 marginal한 상관관계를 보였고(Fig. 1, $p=0.06$), 치료 전 종양 크기가 크면 치료 후 TIFP의 감소가 큰 경향을 보였으나 통계적인 유의성은 없었다(Fig 2, $p=0.43$). 방사선치료 중 9명에서 TIFP의 측정이 가능하였으며, 이들의 방사선치료 전과 치료 후 TIFP 변화는 평균 12.5 mmHg로 감소하였으며 통계적으로 유의한 결과를 보였다(Table 1, $p=0.009$). 치료 전 TIFP가 평균치 이상인 환자군과 이하인 환자군 사이에 방사선치료 결과의 차이가 관찰되지 않았다($p=0.229$). 방사선치료 후 완전 관해를 보인 환자군과 부분관해 이하의 치료 결과를 보인 군 사이에 치료 전 TIFP의 차이는 관찰되지 않았다($p=0.75$). 방사선치료 후 완전 관해를 보인 환자군의 TIFP의 치료 전과 치료 중 비교시 평균 36 mmHg 감소하였으며 부분관해 이하의 치료 결과를 보인 군은 29.7 mmHg 감소하여 현재까지는 두 환자군 사이에 유의한 차이는 관찰되지 않았다($p=0.75$)

고안 및 결론

1950년 Young의 연구 이후로 많은 연구자들이 종양 조직내 간질액 압력이 높은 것을 실험적 고형 종양의 특성이라고 주장하였다.¹⁻⁶⁾ IFP는 free interstitial fluid의 양 및 distensibility에 의해서 결정된다.¹⁰⁾ 정상 조직의 혈관은 투과성이 낮고 림프 조직이 광범위하게 발달하여 있으며 조직 간질액의 양이 적어 정상 조직내 간질액 압력은 -5 에서 +5 mmHg 정도이다. 그러나 종양내 혈관은 투과성이 높고 림프 조직의 기능이 낮아서 TIFP는 0에서 110 mmHg 정도로 보고되고 있다.^{2, 7-9, 11)}

최근 TIFP의 임상적 의미에 대해서 관심이 높아지고 있으나 TIFP와 악성종양의 진행, 방사선치료나 항암제치료 효과에 미치는 영향, 예후 인자로서의 사용 가능성 등에 대해서 많이 알려져 있지는 않다. 이는 연구의 대부분은 암세포주를

Table 1. Patient Characteristics and Tumor Interstitial Fluid Pressure

No	Age	Sex	Diagnosis	1st tumor dia.* (cm)	2nd tumor dia.† (cm)	1st TIFP‡ (mmHg)	2nd TIFP§ (mmHg)	Δ TIFP	Response
1	57	F	breast	2.5	2.2	22	4	-18	CR
2	48	M	nasopharynx	2.3	-	8	-	-	CR
3	78	M	lung	2	-	-3.5	-	-	치료중단
4	59	M	lung	15	-	49	-0.5	-49.5	PR [¶]
5	68	M	lung	2	-	5	-	-	no RT
6	44	M	bladder	4	10	91	5	-86	no RT
7	69	M	stomach	8	-	36	2	-34	CR
8	67	M	lung	2.3	-	4	-	-	CR
9	72	M	lung	2.5	-	fail	-	-	no RT
10	63	M	oropharynx	3.2	-	8	-	-	타병원전원
11	62	M	lung	8	-	4	fail	-	CR
12	65	M	lung	2	-	1.25	-	-	no RT
13	54	M	lung	4	-	59	-	-	no RT
14	57	M	lung	4.5	-	14.5	-	-	PR
15	60	M	tongue	3	-	-1	-	-	PR
16	61	F	supraglottis	2	-	2.5	-	-	CR
17	61	F	hard palate	2	-	0	-	-	치료중단
18	78	M	thyroid	7	5.5	78	3	-75	CR
19	76	M	submandibular	2	-	36.5	-	-	PR
20	70	M	MUO	7	-	10	-	-	no F/U
21	46	M	nasopharynx	2	-	5	-	-	CR
22	57	M	hypopharynx	3.5	-	24.5	8	-16.5	no F/U
23	54	M	oropharynx	6	5	40	30	-10	PR
24	63	M	nasopharynx	4	-	39.5	22	-17.5	CR
25	55	M	base of tongue	4	2	40	39	-1	치료중 전원
26	59	M	lung	2	-	44	-	-	CR
						mean : 24.7	12.5	$p=0.009^{\#}$	

*preradiotherapy tumor diameter, †postradiotherapy tumor diameter, ‡preradiotherapy tumor interstitial fluid pressure, §postradiotherapy tumor interstitial fluid pressure, ||complete response, ¶partial response, #There was statistically significant relationship between preradiotherapy tumor interstitial fluid pressure and postradiotherapy tumor interstitial fluid pressure.

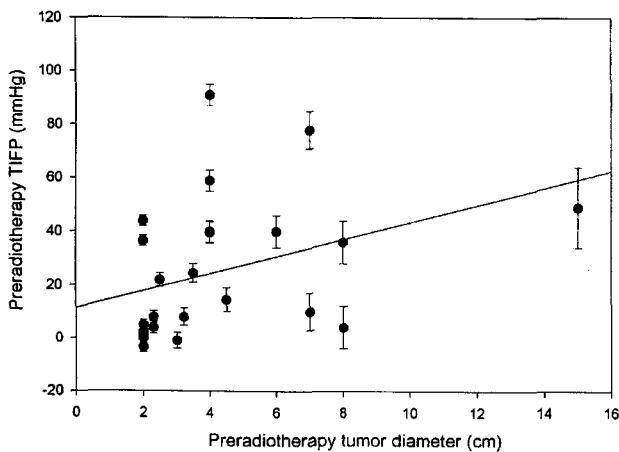


Fig. 1. Relation between preradiotherapy tumor diameter and preradiotherapy tumor interstitial fluid pressure. There was marginally statistical significant correlation in both variables ($R=0.372$, $p=0.06$).

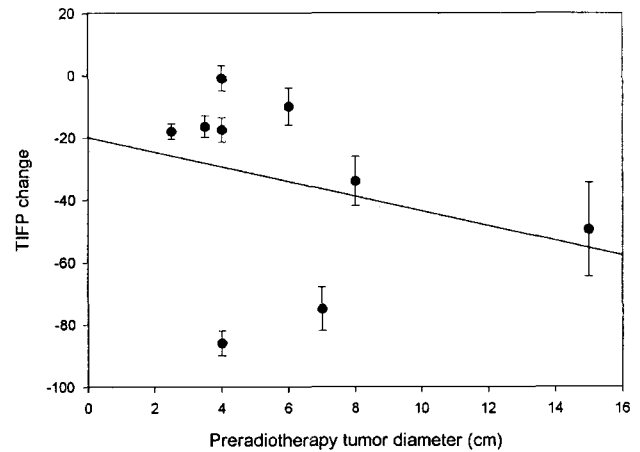


Fig. 2. Relation between preradiotherapy tumor diameter and tumor interstitial pressure change. Tumor interstitial fluid pressure change means difference between preradiotherapy tumor interstitial fluid pressure and postradiotherapy tumor interstitial fluid pressure. There was no statistical significant correlation in both variables ($p=0.43$).

주입한 nude mouse나 human tumor xenografts를 이용한 실험이며 실제 임상에서 환자에게서 측정된 연구는 10편 정도에 불과할 정도로 적으며 또한 환자를 대상으로 한 임상 보고도 대개 20~30명 이내의 소수의 암환자만을 대상으로 하였으므로 그 결과의 정확한 임상적 의미 평가는 어려운 것으로 생각된다.⁹⁾

두경부암의 TIFP는 Gutman 등¹¹⁾이 19개의 두경부암 병소에 대하여 측정을 하여 평균 13.16 mmHg (4~33 mmHg)로 보고하였으며 종양의 크기가 커지면 TIFP도 통계적으로 유의하게 증가하는 것으로 보고하였다($p < 0.001$). 또한 Gutman 등¹²⁾은 25개의 두경부암 병소에서 TIFP를 측정하여 TIFP의 분포는 4~39 mmHg였으며 종양의 크기가 증가하면 TIFP도 증가하는 것으로 보고하였다. 두경부암의 TIFP에 대한 추가적인 보고는 아직 없다. 본 연구에서 TIFP 평균치는 24.7 mmHg로 Gutman와 비슷한 수치를 보였다. 방사선치료 전 종양의 크기가 클수록 TIFP가 높았으며 통계적으로 marginal한 상관관계를 보였다(Fig. 1, $p = 0.06$).

Milosevic 등⁹⁾은 77명의 자궁경부암 환자를 대상으로 TIFP를 측정하여 TIFP가 증가한 경우 완전관해가 적게 관찰되어 ($p < 0.004$) TIFP가 증가한 자궁경부암 환자의 방사선치료 결과가 나쁜 것으로 보고하고 있다. 또한 Roh 등⁸⁾은 13명의 자궁경부암 환자에서 방사선치료에 따른 TIFP의 변화를 밝혀냈는데 치료 중 TIFP가 감소한 경우에는 완전 관해 소견을 보였으나 변화가 없거나 상승한 경우에는 치료후 완전 관해를 보이지 않아 증가된 TIFP의 변화는 임상 반응을 예견할 수 있는 지표로 사용될 수 있다고 하였다. 그러나 아직 이와 관련된 보고는 없다. 본 연구에서는 치료 전 종양 크기가 크면 치료후 TIFP의 감소가 큰 경향을 보였으나 통계적인 유의성은 없었다(Fig 2, $p = 0.43$). 방사선치료 후 완전 관해를 보인 환자군의 TIFP의 치료 전과 치료 중 비교시 평균 36 mmHg 감소하였으며 부분관해 이하의 치료 결과를 보인 군은 29.7 mmHg 감소하여 현재까지는 두 환자군 사이에 유의한 차이는 관찰되지 않았다($p = 0.75$) 본 연구에서 9명에서만 방사선치료 중 TIFP 측정이 가능하였다. 이는 환자의 전신 상태가 나빠서 측정을 할 수 없는 경우, 종양의 위치상 측정이 어려운 경우, 크기가 감소한 경우 등 때문이었다. 주사침 앞부분의 end hole과 끝으로부터 5 mm 위치에 있는 3 mm 크기의 side hole이 종양내 위치해야하는 측정 방법의 특성으로 1 cm 이하의 종양을 측정하기가 어려웠는데 방사선 치료로 종양의 크기가 1 cm 이하로 감소하는 경우에 연속적인 측정에 어려움이 있었다. 방사선치료 중 TIFP를 측정할 Roh 등⁸⁾도 두경부암에 비해서 TIFP 측정이 기술적으로 용이한

13명의 자궁경부암 환자에서 방사선치료중에 TIFP 측정은 8명에서만 가능하였고 5명에서 기술적인 어려움으로 측정에 실패하였다고 하였다. Side hole이 없고 end hole만 있는 tube를 이용하여 TIFP를 측정하면 작은 종양도 측정할 수 있다.¹³⁾ 측정기간의 communication에 문제가 있을 수 있고 짧은 시간내 측정을 하여야하고 측정치의 오차가 커지는 단점도 있지만 작은 종양도 측정이 가능하여 현재는 이러한 방법이 시도되고 있어서 대상환자수를 증가시키면 두경부암 환자에서도 입증되리라 사료되며 TIFP의 변화가 방사선치료의 유용한 예후인자로 이용될 수 있을 것으로 기대된다. 결과적으로 방사선치료를 받는 암환자에서 TIFP가 치료 중 감소되지 않는다면 방사선치료에 대한 효과가 없는 것으로 판단하고 수술이나 항암제 치료와 같은 다른 치료방법을 사용해야 한다고 결정할 수 있어 방사선치료 중 TIFP의 변화는 다른 기준에 알려진 예후 인자와 함께 각 암 환자에서 치료를 개별화 시킬 수 있는 중요한 수단으로 사용될 수 있다고 생각된다.

TIFP가 높은 환자에서 산소 분압이 낮게 보고되어^{8, 9)} 아마도 TIFP가 높은 환자는 저산소 세포를 더 많이 가질 것으로 사료된다. 개개의 치료방사선과에서 기기의 가격 등으로 방사선치료의 반응에 큰 영향을 미치는 산소 압력을 재는 것이 어려운데 산소 압력과 TIFP가 반비례 관계가 규명되면 TIFP를 측정하여 산소 압력을 계산할 수도 있을 것이다. 이를 위해서 TIFP 자료의 축적이 필요하다. 아울러 관련 자료가 누적되면 비침습적인 Nuclear magnetic resonance 등으로 산소압력을 유추하는데 필요한 자료를 제공하여 결국에는 비침습적으로 산소 압력을 측정할 수 있는 정보를 제공할 것이다.

어떤 종류의 약제라도 환자의 혈관내로 투여되면 그 약제는 미세순환을 거쳐 종양에 도달하게 된다. 그런데 종양에 공급되는 혈류는 불규칙하므로 혈액을 통하여 전달되는 약제는 혈액순환이 잘 되는 부분에만 국한되어 전달된다. 그러면 이러한 약제는 확산과 대류에 의해서 혈관을 빠져 나오게 된다. 종양내 미세혈관의 물질 투과성 자체는 높지만 TIFP가 상승되어 있으므로 종양내 혈관안에서 고분자물질(macromolecule)은 빠져 나오기 어렵게 되어있다. 이러한 TIFP는 종양의 최외각을 제외하고는 균일하게 상승되어 있다. 따라서 종양 내부의 상승된 간질액 압력은 약제가 종양 실질내로 침투해 가는 것을 저해하게 되며 일단 혈관 외부로 빠져 나온 약제도 간질액내 공간으로 확산과 대류에 의해서 이동해가지 못하고 혈관 외부의 압력차로 인해서 종양의 주변 부위에 인접한 정상 조직내로 확산되어진다. 따라서

TIFP가 높으면 항암제의 혈관벽을 통한 전달과정과 간질액 내 전파 과정에 지장을 받게 된다. 종양내 불규칙한 미세순환에 의해 항암제가 종양내에 균등히 분포하지 못하게 되는 것이 치료 실패의 주요 요인으로 보고되고 있다.^{7, 14)} 결과적으로 종양내 혈액 공급이 잘 이루어지지 않는 부분의 공급이 잘 이루어지도록 종양 혈관 자체의 투과성을 높이고 TIFP를 낮춤으로서 간질액 공간의 물질 전달이 이루어지도록 하는 시도가 추구되어야 할 것이다. 이러한 약제 전달의 장애물을 제거하기위해서 이 등^{2, 3)}은 nicotinamide나 pentoxifylline이 동물에게 이식된 인체 고형 종양에서 TIFP를 낮출 수 있다고 보고하였다. Nicotinamide나 phentoxphylline 같은 약제 이외에도 최근 개구리 난자에서 분리된 basic RNase protein (P-30 protein)인 Onconase가 실험관내에서 여러 암세포주에 대해서 분열을 억제하고 세포독성을 나타내는 것으로 보고되었다.¹⁵⁾ 최근 이 등¹⁶⁾은 Onconase가 RNA의 세포내 효소 분해 과정을 유발시킴으로서 생체내에서 방사선에 저항성이 있다고 보고되는 종양의 성장을 억제한다고 발표하였다. 향후 Onconase가 종양 조직내 간질액 압력의 감소에 효과가 있는지에 관한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

정상 조직에서는 TIFP가 증가하지 않고 악성종양조직에서만 TIFP가 증가하는 것으로 보고되고 있어서 악성 종양 진단시 biopsy needle에 TIFP를 측정할 수 있는 needle을 부착하면 생검시 TIFP를 측정하여 양성 종양과 악성 종양을 구분하는데 도움을 받을 수 있을 것이다.¹¹⁾

참 고 문 헌

1. Young JS, Lumsden CE, Stalker AL. The significance of the tissue pressure of normal testicular and neoplastic (Brown-Pearce carcinoma) tissue in rabbit. *Journal of the Pathological Bacteriology* 1950; 62:313-333
2. Lee I, Boucher Y, Jain RK. Nicotinamide can lower tumor interstitial hypertension: mechanistic and therapeutic implications. *Cancer Res* 1992; 52:3237-3240
3. I. Lee, Y. Boucher, T.J. Demhartner, Jain RK. Changes in tumor blood flow, oxygenation and tumor interstitial fluid pressure induced by pentoxifylline. *British Journal of Cancer* 1994; 67:492-496

4. Boucher Y, Kirkwood JM, Opacic D, Desantis M, Jain RK. Interstitial hypertension in superficial metastatic melanomas in humans. *Cancer Res* 1991; 51:6691-6694
5. Zlotecki RA, Boucher Y, Lee I, Baxter LT, Jain RK. Effect of angiotensin II induced hypertension on tumor blood flow and interstitial fluid pressure. *Cancer Res* 1993; 53: 2466-2468
6. Boucher Y, Lee I, Jain RK. Lack of general correlation between interstitial fluid pressure and oxygen partial pressure in solid tumors. *Microvascular Research* 1995; 50:175-182
7. Jain RK. Barriers to drug delivery in solid tumors. *Scientific American* 1994; 271:58-65
8. Roh HD, Boucher Y, Kalnicki S, Buchsbaum R, Bloomer WD, Jain RK. Interstitial hypertension in carcinoma of uterine cervix in patients: Possible correlation with tumor oxygenation and radiation response. *Cancer Res* 1991; 51:6695-6698
9. Milosevic MF, Fyles AW, Wong R, Pintilie M, Kavanagh M, Levin W et al. Interstitial fluid pressure in cervical carcinoma: within tumor heterogeneity and relation to oxygen tension. *Cancer* 1998; 82:2418-2426
10. Taginawa N, Kanazawa T, Sotomura K, Hikasa Y, Hashida M, Muranish S, et al. Experimental study of lymphatic vascular changes in the development of cancer. *Lymphology* 1981; 14:149-154
11. Gutmann R, Leunig M, Feyh J, Goetz AE, Messmer K, Kastenbauer E, et al. Interstitial hypertension in head and neck tumors in patients: correlation with tumor size. *Cancer Res* 1992; 52:1993-1995
12. Gutmann R, Leunig A, Leunig M, Feyh J. Importance of increased interstitial fluid pressure in therapy of malignant tumors of the head-neck area. *Laryngorhinootologie* 1993; 72: 338-341
13. Boucher Y, Baxter LT, Jain RK. Interstitial pressure gradients in tissue-isolated and subcutaneous tumors: Implications for therapy. *Cancer Res* 1990; 50:4478-4484
14. Jain RK. Transport of molecules in the tumor interstitium: A review. *Science* 1996; 271:1079-1080
15. Darzynkiewicz Z, Carter SP, Mikulski SM, Ardelit WJ, Shogen K. Cytostatic and cytotoxic effects of Pannon(P-30 protein), a novel anticancer agents. *Cell Tissue Kinet* 1988; 21:169-182
16. Lee I, Leonard JC, Kim ND, Kim KW, Cho MJ, Wallner PE. The cytotoxic effect of triterpenoid compounds, ursolic acid or oleanolic acid on cellular proliferation and growth inhibition in various tumors. 10th International Conference on Chemical Modifiers of Cancer treatment 1998.

Abstract

**The Change of Tumor Interstitial Fluid Pressure by
Radiation Therapy in Patients with Metastatic Lymph Node in
Head and Neck Area**

Moon-June Cho, M.D.*[†], Jae-Sung Kim, M.D.*, Intae Lee, Ph.D.[†], Jun-Sang Kim, M.D.*
Ji-Young Jang, M.D.* and Ki-Hwan Kim, M.S.*

*Departments of Therapeutic Radiology, College of Medicine,

[†]Cancer Research Institute, Chungnam National University,

[†]Department of Radiation Oncology, School of Medicine, University of Pennsylvania

Purpose : To determine if the tumor interstitial fluid pressure (TIFP) and/or its change in patients with metastatic lymph node in head and neck area can predict radiotherapy outcome.

Materials and Methods : In 26 biopsy proven metastatic lymph node patients in head and neck area with accessible by direct inspection and palpation, and of sufficient thickness (>1 cm) to permit accurate needle placement, we measured TIFP at cervical lymph node before and during radiotherapy. Tumor size was measured clinically and radiologically.

Results : The mean preradiotherapy TIFP was 24.7 mmHg. Preradiotherapy TIFP had marginally significant relationship with tumor size ($p=0.06$). Preradiotherapy TIFP significantly decreased when tumor size decreased ($p=0.009$). Preradiotherapy TIFP was not different between complete response group and group with partial or less response ($p=0.75$). Radiotherapy outcome was not different between group with above and group with below than average TIFP ($p=0.229$). TIFP decreased 36 mmHg in complete response group and 29.7 mmHg in group with partial or less response.

Conclusion : The mean TIFP was elevated with 24.7 mmHg. Preradiotherapy TIFP had marginally significant relationship with tumor size ($p=0.06$). TIFP decreased 36 mmHg in complete response group and 29.7 mmHg in group with partial or less response but there was no statistically significant relationship in two groups.

Key Words : Tumor interstitial fluid pressure, Radiotherapy, Head and neck cancer