

마우스에서 Cisplatin과 방사선조사로 유발된 구내염에 대한 재조합 표피성장인자의 효과

경상대학교 의학전문대학원 영상의학교실*, 약리학교실†, 방사선종양학교실‡, 경상대학교 건강과학연구원‡, 울산대학교 의과대학 방사선종양학교실§, 원광대학교 의과대학 방사선종양학교실||, 가톨릭대학교 의과대학 방사선종양학교실¶

나재범* · 김혜정† · 채규영‡ · 이상욱§ · 이강규||
장기철† · 최병욱¶ · 장흥석¶ · 정배권‡ · 강기문‡

목적: 마우스 모델에서 cisplatin과 방사선조사로 구내염을 유발시킨 후 재조합 표피성장인자 (recombinant human epidermal growth factor, rhEGF)을 처치하여 그 효과를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 마우스 24마리를 대상으로 정상대조군 8마리와 실험군은 각각 rhEGF 처치군과 미처치군으로 8마리씩 분류하였으며 실험군은 10 mg/kg의 cisplatin을 방사선조사 첫날 동시에 1회 복강 내 투여하였고, 방사선조사는 5일간 1회 5 Gy씩, 5일간 25 Gy를 조사하였다. RhEGF 처치군은 방사선조사 2일 전부터 2일간 1 mg/kg의 rhEGF를 피하주사하였으며 방사선조사 3일째부터 3일간 1 mg/kg를 피하주사하여 총 5 mg/kg의 rhEGF를 투여하였다. 마우스의 체중변화, 먹이섭취 및 조직학적 변화를 평가하였다.

결과: 마우스 체중변화는 rhEGF 처치군이 실험 3일째부터 5일간 rhEGF 미처치군과 비교하여 통계적으로 유의한 체중의 차이를 관찰할 수 있었다. 먹이섭취는 실험군(rhEGF 처치군과 미처치군)에서 실험 5일째까지 감소하였다가 13일째부터 먹이섭취의 증가를 보여주었다. Cisplatin과 방사선조사 후 7일째의 조직학적 검사에서는 rhEGF 처치군에서 마우스의 점막 표피층의 변성이 관찰되었으나 rhEGF 미처치군에서는 점막층의 염증 반응이 관찰되었다.

결론: Cisplatin과 방사선 조사로 마우스에서 발생한 구내염에서 rhEGF를 투여한 경우 체중 변화와 먹이섭취의 유의한 개선을 관찰 하였으며 조직학적 검사에서 점막 손상의 회복을 확인하였다. 향후 임상적으로 rhEGF가 항암화학요법과 방사선치료로 인한 구내염을 줄일 수 있는 가능성을 확인하였다.

핵심용어: 구내염, Cisplatin, 방사선조사, Epidermal growth factor, 마우스

서 론

재조합 표피성장인자는 Cohen이 쥐의 악하선에서 처음으로 발견하였으며 1975년 사람의 소변에서 확인하였다.^{1,2)} 재조합 표피성장인자는 인체 내 다양한 부위의 조직에 분포하고 있다.^{3~6)} 그 중 각막, 피부, 점막 등의 상피 세포 생성과 관련이 있는 중요한 성장인자의 역할을 하며 인체의 체액과 조직에 분포되어, 외부로 분비되는 체액에 해당하는 눈물, 침, 모유, 정액, 소변 등에 존재하는 것으로 알려

져 있다.^{6~8)} 항암화학요법 또는 방사선치료는 암세포를 죽이는 반면 정상세포 중 특히 상피 조직을 파괴시키게 된다. 그 중, 구강의 점막상피 세포와 같은 분화속도가 빠른 세포에 비특이적으로 독성을 나타내어 점막염으로 나타나게 된다.

두경부암에서 항암화학요법과 방사선치료는 구강 상피 세포의 손상에 의한 궤양으로 중증의 구강염을 발생시키며 점막을 손상시켜 매우 심한 통증을 유발하게 된다.⁹⁾ 특히 두경부암의 방사선치료의 후유증으로 상피세포의 장벽(barrier) 기능 소실로 세균질환과 진균질환의 가능성이 높아지고 미각 소실, 구강건조증이 발생하여 환자의 삶의 질을 떨어뜨리게 된다.¹⁰⁾ 또한 두경부암의 항암화학요법은 조혈기능 저하를 시키며 환자의 전신 감염의 가능성을 높게 된다.^{11,12)} 완치 목적의 두경부 방사선치료를 받는 환

이 논문은 2007년 11월 7일 접수하여 2007년 11월 29일 채택되었음.
책임저자: 강기문, 경상대학교병원 방사선종양학과
Tel: 055)750-9202, Fax: 055)750-9218
E-mail: jsk92@gnu.ac.kr

자의 대부분에서 경도이상의 구내염을 호소하게 된다. 인 두개 부위에 점막염이 나타나면 음식 섭취가 힘들게 되어 전신 상태의 저하로 방사선치료의 중단으로 이어져 암 치료에 직접적인 악영향을 주게 된다.^{9,10)}

현재까지는 구내염이 발생하면 대처 방법으로 구강 위생의 개선, 국소 진통제 사용, 비경구적 영양 공급 등을 이용하고 있다.^{13~15)} 또한 여러 연구들을 통해 amifostine, sucralfate, 글루타민, 레이저 치료, GM-CSF를 이용한 구강 세척 등을 구내염 치료로 시도하고 있다.^{16~20)}

이에 본 연구에서는 재조합 표피성장인자(recombinant human epidermal growth factor, rhEGF)가 항암화학요법과 방사선치료에 의한 구내염에 미치는 효과를 알아보기 위해 마우스를 대상으로 cisplatin과 두경부에 방사선치료를 시행하여 구내염을 발생시켜 재조합 표피성장인자의 효과를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 실험동물

실험동물은 특정 병원체가 없는 7~8주령의 ICR 마우스(체중: 28~31 g)를 (주)중앙공급에서 공급받아 경상대학교 의과전문대학원 실험동물 사육실에서 온도 23±1°C, 상대 습도 55±5%의 환경에서 사육하였다. 마우스용 고형사료와 음료는 자유롭게 섭취하도록 하였으며 실험 전 1주일간 순화시킨 후 실험에 이용하였다.

2. Cisplatin 투여

본 연구에서는 항암제 가운데 방사선감작제로 알려진 cisplatin을 이용하였다. Cisplatin 투여는 Borges 등²¹⁾이 발표한 논문을 참고하여 실험군을 대상으로 마우스 한 마리당 10 mg/kg의 용량으로 방사선조사 첫날 1일만 동시에

cisplatin을 복강 내로 투여하였다.

3. 방사선조사

마우스는 ketamin (150 mg/kg)과 xylazine (10 mg/kg)을 혼합하여 근육 주사하여 마취하였다. 6MV X-ray의 선형가속기(CLINAC EX, Varian Co., Palo Alto, CA, USA)를 이용하여 분당 2 Gy의 선량률로 마우스의 두부에 균일하게 조사하였다. 이 때 구강 점막에 최대선량 깊이에서 균일한 방사선조사가 이루어지도록 1.5 cm bolus를 이용하였다. 방사선조사는 1일 5 Gy씩, 5일간 분할조사를 하였으며 마우스 한 마리 당 총 25 Gy의 방사선조사를 하였다.

4. 시험군의 구성 및 실험방법

전체 ICR 마우스는 총 24마리로 cisplatin과 방사선조사를 시행하지 않은 8마리를 정상대조군으로 분류하였으며 나머지 16마리는 실험군으로 cisplatin과 방사선조사를 병용으로 시행하였으며, rhEGF 처치군 8마리와 rhEGF 미처치군 8마리로 무작위로 분류하였다.

RhEGF 처치군은 rhEGF를 방사선조사 전 2일째와 1일째, 2일간 1 mg/kg을 피하주사 하였으며, 방사선조사 3일째부터 5일째까지, 3일간 1 mg/kg을 피하주사 하였고, 총 5번 하루에 한 번씩, 총 5.0 mg/kg을 처치하였다(Fig. 1). 실험에 사용한 rhEGF는 1 mg/ml 농도의 액상제로 (주)대웅제약에서 공급받아 본 연구에 이용하였다.

5. 육안 관찰과 조직학적 관찰

실험기간 동안 실험동물의 체중변화와 먹이섭취 등을 관찰하여 매일 동일한 시간에 측정 및 기록을 하였다. Cisplatin과 방사선조사 후 7일째, 14일째에 구내염 정도를 시험군 간에 비교 평가하기 위하여 대조군과 실험군당 각 1마리씩 무작위로 선별하여 육안 소견을 확인한 후 부검하

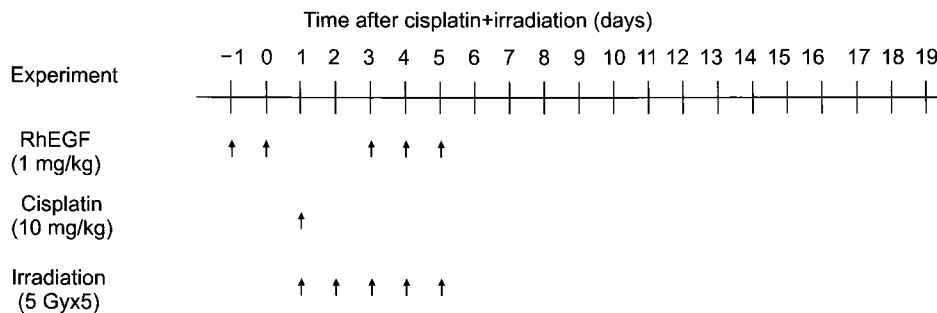


Fig. 1. Schematic plan for the experiments. Irradiation protocols in present study comprised fractionated irradiation with 5×5 Gy. Cisplatin at a dose of 10 mg/kg per intraperitoneal injection. Cisplatin was given for the first one day of fractionated irradiation. Recombinant human epidermal growth factor (rhEGF) was administered at a dose of 1 mg/kg per injection.

였다. 혀와 구강 점막 및 일반 장기를 적출하였으며, 10% 중성 포르마린에 고정하여 조직표본을 위한 제작을 하였으며 haematoxylin & eosin (H&E) 염색을 시행하여 조직학적 변화를 관찰하였다.

6. 통계 분석

모든 측정치는 평균과 표준오차로 계산하였고, 실험군간의 비교는 ANOVA test를 이용하였다. 실험군간의 통계학적 유의성은 t-test로 검정하였고 p값이 0.05 이하일 때 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 체중 변화

Cisplatin과 방사선조사를 받은 모든 실험군에서 정상대조군과 비교시 방사선조사 다음날부터 3일간 급격한 체중 감소가 보이다가 실험 14일째부터 차이가 줄어드는 것을 확인하였다(Fig. 2). 실험군인 rhEGF 처치군과 미처치군을 비교시 rhEGF 처치군에서 실험 7일째, 8일째, 9일째에 각각 0.93 g, 1.02 g 및 0.91 g 더 무거웠으며 rhEGF 미처치군에서 통계적으로 유의한 체중감소를 보이다가(p<0.05) 실험 13일째부터는 점차적으로 증가하는 추세를 관찰하였다(Fig. 2).

2. 먹이 섭취

Cisplatin과 방사선조사를 받은 실험군에서 실험 4일째부터 평균 먹이섭취가 급격하게 감소하는 것을 관찰하였고,

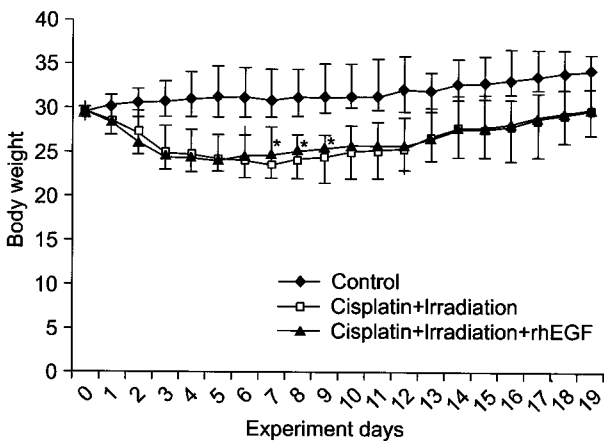


Fig. 2. Changes of body weight after cisplatin and irradiation.

실험 6일째까지 정상대조군과 달리 현저하게 먹이섭취가 감소하였다. rhEGF 처치군과 미처치군을 비교 시 실험 4일째부터 9일째까지 rhEGF 미처치군에서 먹이섭취가 감소하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 실험 10일째부터는 rhEGF 처치군과 미처치군 모두 정상대조군과 유사하게 먹이섭취가 증가하는 것을 관찰하였다(Fig. 3).

3. 조직학적 변화

Cisplatin과 방사선조사 후 7일째에 rhEGF 처치군, 미처치군과 정상대조군에서 마우스 한 마리씩 무작위로 선별하여 부검을 시행하였다. rhEGF 미처치군인 cisplatin과 방사선조사를 받았던 마우스에서 구강점막 표피층의 위축, 진피층의 충혈과 염증세포의 침윤이 관찰되었다. 이는 구내염으로 판단되었다. 이와 대조적으로 항암화학요법과 방사선조사를 받으면서 rhEGF 처치를 하였던 마우스에서는 점막 표피층 각질 세포의 변성이 관찰되었으나 구내염의 특징적인 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 4).

Cisplatin과 방사선조사 후 14일째에 각 군에서 마우스 한 마리씩 부검하여 육안 및 조직학적 관찰을 하였다. rhEGF 미처치군에서는 점막층의 손상과 염증 세포들이 회복되는 변화가 관찰되었으며 재생 변화를 보이는 세포 조직도 일부 관찰되어지고 있었다. rhEGF 처치군에서는 육안적으로 구강점막에 어떠한 병변도 관찰되지 않았고, 조직학적으로도 정상의 점막상피세포를 가지고 있었으며, 점막표피층과 진피층에서 염증세포도 관찰되지 않았으며 정상조직에 가깝게 회복되어 있는 모습이 관찰되었다(Fig. 5).

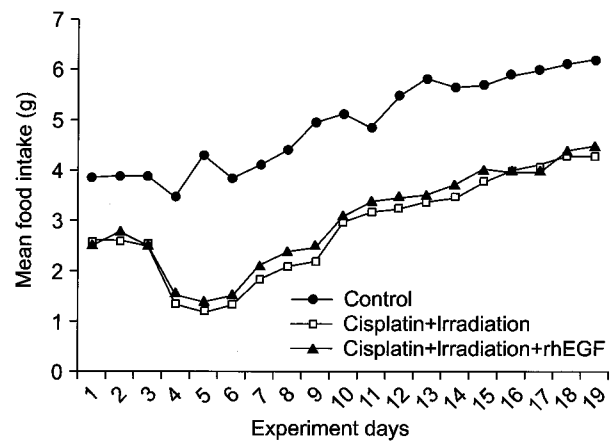


Fig. 3. Changes of mean food intake after cisplatin and irradiation.

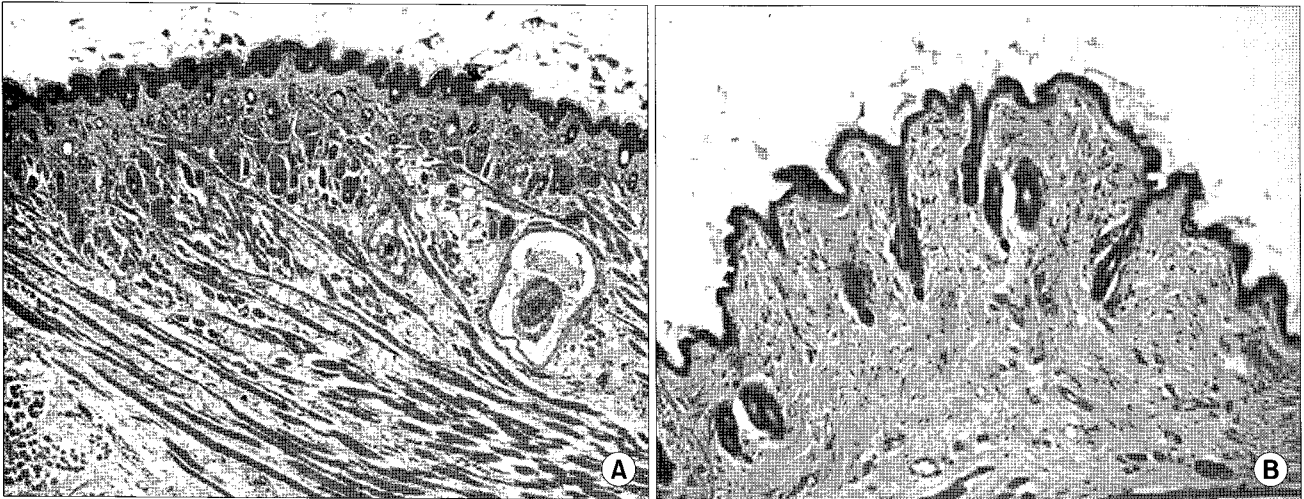


Fig. 4. Histology of oral mucosa of mouse on 7 days after cisplatin and irradiation in rhEGF group (A) and no rhEGF group (B). Note the mild to moderate thinness and irregularity, and poor definition of the epidermal layer in the no rhEGF (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$) (A), and focal cellular infiltration of the epidermal layer in the rhEGF group (Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$) (B).

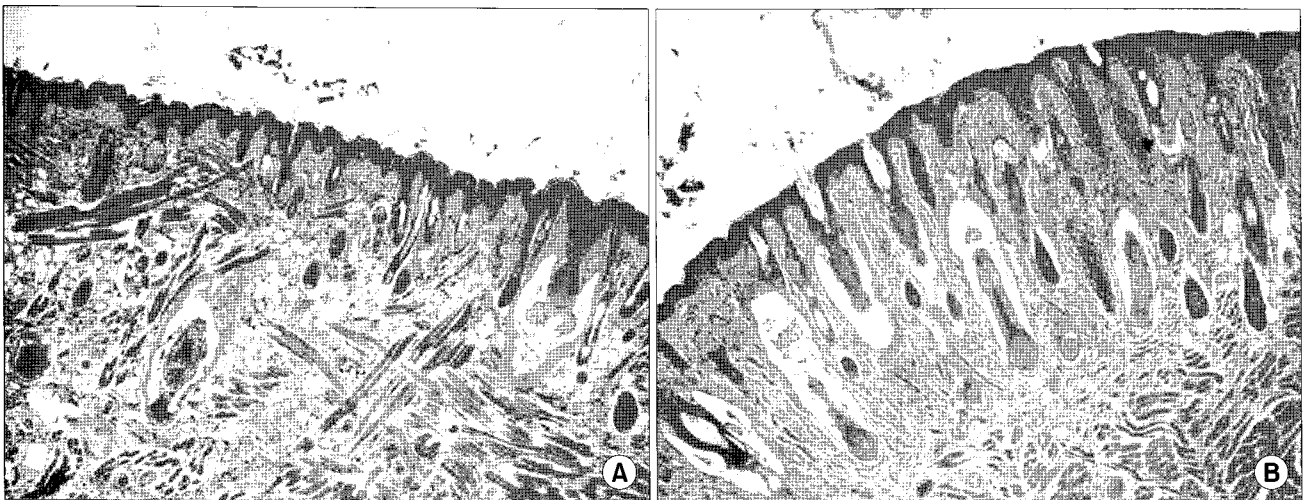


Fig. 5. Histology of oral mucosa of mouse on the 14 days after cisplatin and irradiation in rhEGF group (A) and no rhEGF group (B). Note relatively healed mucosa in the no rhEGF (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$) (A), and resembles the oral mucosa of normal in the rhEGF (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$) (B).

고안 및 결론

진행된 두경부암에서 국소 제어율을 가장 높일 수 있는 주된 치료방법으로 항암화학요법과 방사선치료의 병용요법으로 알려져 있다. 근치적 목적의 방사선치료와 5-FU, cisplatin, methotrexate, doxorubicin 등과 같은 항암제를 이용한 항암화학요법을 병용으로 치료시 급성 구내염이 대부분의 환자에서 나타나며 이는 삶의 질을 떨어뜨려 구내염이 지속시 항암제의 사용량을 줄이거나 중단 또는 방사선

치료를 중단하는 결과로 이어져 결국은 환자의 국소 제어율 뿐만 아니라 생존율을 떨어뜨리는 결과로 이어지게 된다. 현재까지 두경부암의 항암화학요법과 방사선치료시 발생하는 구내염을 조절하기 위해 cytokine, interleukin-1, interleukin-11, TGF- β 3, L-glutamin, colony stimulating factor, 레이저 치료 등을 이용하고 있으나 그 효과는 미미한 실정이다.^{16~20,22,23)}

EGF는 각막 및 점막, 피부 등의 상피세포와 섬유아세포에 분포하는 EGF 수용체와 결합하여 피부 창상을 재생피

화, 수축, 육아조직 형성 및 교원질 합성 등을 유도하여 상처 치유에 도움을 주는 것으로 알려져 있다.^{24~26)} 임상적으로는 당뇨병성 족부 궤양 같은 만성 상처의 치유에 효과가 있는 것으로 알려져 있고, 동물실험에서도 돼지 피부의 부분층 및 전층 창상에서 치유기간을 단축시키는 효과가 있었다.²⁷⁾ 또한 위와 십이지장의 소화성 궤양에서도 상처 치유에 효과적인 것으로 보고하고 있다.²⁸⁾

Cisplatin은 임상적으로 많이 사용하는 항암제로 알려져 있지만 오심, 구토를 포함한 골수기능 억제, 신장 독성, 이독성 및 신경 독성 등의 부작용이 알려져 있다. 두경부암, 식도암, 폐암, 자궁경부암, 직장암 등에서 방사선치료와 병용하여 치료시 항암 효과를 올리는 반면 구토 및 점막 손상을 유발하여 부작용 발생을 상승시키는 단점이 있다.^{29,30)}

이에 본 연구에서 두경부암에서 흔히 사용되는 cisplatin을 이용한 항암화학요법과 방사선조사에 의한 마우스 구강점막 손상에서 rhEGF의 점막에 대한 효과를 알아보기 위하여 항암화학요법과 분할방사선조사로 구내염이 발생한 마우스를 대상으로 rhEGF를 투여하여 체중의 변화, 먹이 섭취율 변화, 조직학적 변화에 대한 효과를 알아보았다. 또한 본 연구에서 항암화학요법과 방사선치료를 병용하여 사용한 이유로는 진행된 두경부암에서 방사선치료 단독으로 치료한 결과 보다는 항암화학요법과 방사선치료를 병용요법으로 이용한 결과가 보다 더 우수하기 때문이었다.

체중의 변화에 있어서 정상대조군과 비교하여 실험 시작 다음날부터 실험군에서 체중감소를 보였던 것은 cisplatin의 효과로 판단되었고 5일간의 방사선치료로 인해 지속적인 체중감소를 확인할 수 있었다. 실험군인 rhEGF 처치군과 미처리군을 비교 시 rhEGF 미처리군에서 실험 5일째부터 통계적으로 유의한 체중감소를 관찰할 수 있었고 실험 14일째 이후에는 점차적으로 체중의 차이를 보이지 않았다. 이는 구강 점막세포들의 회복이 되는 시기로 판단이 되었다.

먹이섭취에 있어서 cisplatin과 방사선조사 직후부터 정상대조군과 비교시 평균 먹이섭취가 감소하는 것을 관찰하였으며 실험 10일째부터 점차적으로 평균 먹이섭취가 증가하는 것을 확인하였다. rhEGF 처치군과 미처리군을 비교 시 rhEGF 미처리군에서 실험 4일째부터 5일간은 현저한 먹이섭취의 감소를 보였으며 실험 13일째부터는 차이를 보이지 않았다. 이는 rhEGF의 구강 점막에 대한 효과가 cisplatin과 방사선조사를 받은 후 초기부터 효과를 보였다고 판단되었다. 또한 정 등⁸⁾도 랫트를 대상으로 방사선 조사군과 방사선조사-rhEGF 병용투여군을 비교시 체중 감소가 rhEGF 투여군에서 현저하게 도움이 되었다고 보고하

였다.

조직학적 변화에서는 cisplatin과 방사선조사 후 7일째에 rhEGF 미처리군에서 구강점막 표피층의 위축, 진피층의 충혈과 염증세포의 침윤이 관찰되었으나 rhEGF 처치군에서는 점막 표피층 각질 세포의 변성만 보였다. 그리고, cisplatin과 방사선조사 후 14일째에서는 rhEGF 미처리군에서는 점막층의 손상과 염증 세포들이 회복되는 변화가 관찰되었으며 rhEGF 처치군에서는 거의 정상에 가까운 점막 상피세포를 보여주었다. 이는 정상조직에서 손상이 발생하였을 때 rhEGF가 상피세포의 증식을 유도함으로써 손상된 조직의 회복능력을 활성화시켰을 것으로 판단되었다. 이 등³¹⁾도 랫트에 두부 방사선조사 후 구강 점막층의 궤양, 상피층의 변화 및 위막 형성 등의 심각한 변화가 나타나는 것을 관찰하였으나 rhEGF를 투여한 랫트는 방사선을 조사하지 않았던 랫트의 정상적인 조직학적 구조와 유사할 정도로 회복하는 결과를 발표하여 본 연구의 결과와 같이 rhEGF가 도움이 됨을 알 수 있었다.

이상의 연구 결과를 종합해 보면, cisplatin과 방사선조사에 의해 유발된 마우스의 구내염에 rhEGF를 투여함으로써 조직학적으로 구내점막의 염증 반응 완화 및 점막층의 손상을 재생하여 회복하는 것을 확인하였으며 체중감소와 먹이섭취의 감소에도 도움이 되었다. 향후 rhEGF가 암세포에 미치는 영향 및 작용 기전에 대한 연구와 cisplatin 이외의 다른 항암제를 이용한 항암화학요법과 방사선치료를 병용치료로 발생할 수 있는 정상 조직의 손상에서 재생을 유도할 수 있는 최적의 투여 시기 및 기간, 적절한 투여 용량에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각되며 이러한 연구들을 바탕으로 임상에 적용할 수 있다면 암환자들의 최소한으로 부작용을 줄여 항암화학요법과 방사선치료를 시행할 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the newborn animal. *J Biol Chem* 1962;237:1555-1562
2. Cohen S, Carpenter G. Human epidermal growth factor: isolation and chemical and biological properties. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72:1317-1321
3. Steidler NE, Reade PC. Histomorphological effects of epidermal growth factor on skin and oral mucosa in neonatal mice. *Arch Oral Biol* 1980;25:37-43
4. Cohen S. The epidermal growth factor (EGF). *Cancer* 1983; 51:1787-1791
5. Waterfield MD. Epidermal growth factor and related mol-

- ecules. *Lancet* 1989;1:1243-1246
6. **Weaver LT, Gonnella PA, Israel EJ, Walker WA.** Uptake and transport of epidermal growth factor by the small intestinal epithelium of the fetal rat. *Gastroenterology* 1990;98: 828-837
 7. **Carpenter G.** Epidermal growth factor is a major growth-promoting agent in human milk. *Science* 1980;210:198-199
 8. **Jung KI, Kim SH, Moon SY, et al.** Effects of recombinant epidermal growth factor on experimental radiation-induced oral mucositis in rats. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2006;24: 67-76
 9. **Bensadoun RJ, Magne N, Marcy PY, Demard F.** Chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer patients: new trends in pathophysiology, prevention and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258:481-487
 10. **Rose-Ped AM, Bellm LA, Epstein JB, et al.** Complications of radiation therapy for head and neck cancers. The patient's perspective. *Cancer Nurs* 2002;25:461-467
 11. **Ruescher TJ, Sodeifi A, Scrivani SJ, et al.** The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Cancer* 1998;82:2275-2281
 12. **Rapoport AP, Miller Watelet LF, Linder T, et al.** Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell transplants. *J Clin Oncol* 1999;17:2446-2453
 13. **Armstrong TS.** Stomatitis in the bone marrow transplant patient. An overview and proposed oral care protocol. *Cancer Nurs* 1994;17:403-410
 14. **Plevova P.** Prevention and treatment of chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: a review. *Oral Oncol* 1999;35:453-470
 15. **Worthington HV, Clarkson JE.** Prevention of oral mucositis and oral candidiasis for patients with cancer treated with chemotherapy: cochrane systematic review. *J Dent Educ* 2002; 66:903-911
 16. **Antonadou D, Pepelassi M, Synodinou M, Puglisi M, Throuvalas N.** Prophylactic use of amifostine to prevent radiochemotherapy-induced mucositis and xerostomia in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52: 739-747
 17. **Castagna L, Benhamou E, Pedraza E, et al.** Prevention of mucositis in bone marrow transplantation: a double blind randomised controlled trial of sucralfate. *Ann Oncol* 2001;12: 953-955
 18. **Anderson PM, Schroeder G, Skubitz KM.** Oral glutamine reduces the duration and severity of stomatitis after cytotoxic cancer chemotherapy. *Cancer* 1998;83:1433-1439
 19. **Dazzi C, Cariello A, Giovanis P, et al.** Prophylaxis with GM-CSF mouthwashes does not reduce frequency and duration of severe oral mucositis in patients with solid tumors undergoing high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation rescue: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Ann Oncol* 2003;14: 559-563
 20. **Guo H, Seixas-Silva JA Jr, Epperly MW, et al.** Prevention of radiation-induced oral cavity mucositis by plasmid/liposome delivery of the human manganese superoxide dismutase (SOD2) transgene. *Radiat Res* 2003;159:361-370
 21. **Borges L, Rex KL, Chen JN, et al.** A protective role for keratinocyte growth factor in a murine model of chemotherapy and radiotherapy-induced mucositis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:254-262
 22. **Saadeh CE.** Chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: review of preventive strategies and treatment. *Pharmacotherapy* 2005;25:540-554
 23. **Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al.** Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004;100:2026-2046
 24. **Nanney LB, Magid M, Stoscheck CM, King LE Jr.** Comparison of epidermal growth factor binding and receptor distribution in normal human epidermis and epidermal appendages. *J Invest Dermatol* 1984;83:385-393
 25. **Brown GL, Curtsinger L 3rd, Brightwell JR, et al.** Enhancement of epidermal regeneration by biosynthetic epidermal growth factor. *J Exp Med* 1986;163:1319-1324
 26. **Brown GL, Nanney LB, Griffen J, et al.** Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. *N Engl J Med* 1989;321:76-79
 27. **Brown GL, Curtsinger L, Jurkiewicz MJ, Nahai F, Schultz G.** Stimulation of healing of chronic wounds by epidermal growth factor. *Plast Reconstr Surg* 1991;88:189-194
 28. **Chao JC, Liu KY, Chen SH, Fang CL, Tsao CW.** Effect of oral epidermal growth factor on mucosal healing in rats with duodenal ulcer. *World J Gastroenterol* 2003;9:2261-2265
 29. **Saibishkumar EP, Patel FD, Ghoshal S, et al.** Results of salvage radiotherapy after inadequate surgery in invasive cervical carcinoma patients: a retrospective analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:828-833
 30. **LoRusso P, Pazdur R, Redman BG, Kinzie J, Vaitkevicius V.** Low-dose continuous infusion 5-fluorouracil and cisplatin: phase II evaluation in advanced colorectal carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1989;12:486-490
 31. **Lee SW, Jung KI, Kim YW, et al.** Effect of epidermal growth factor against radiotherapy-induced oral mucositis in rats. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1172-1178

Abstract

The Effect of Recombinant Human Epidermal Growth Factor on Cisplatin and Radiotherapy Induced Oral Mucositis in Mice

Jae Boem Na, M.D.*, Hye Jung Kim, Ph.D.[†], Gyu Young Chai, M.D.[†], Sang Wook Lee, M.D.[§], Kang Kyoo Lee, M.D.^{||}, Ki Churl Chang, Ph.D.[†], Byung Ock Choi, M.D.^{||}, Hong Seok Jang, M.D.^{||}, Bea Keon Jeong, M.D.[†] and Ki Mun Kang, M.D.[†]

Departments of *Diagnostic Radiology, [†]Pharmacology, [†]Radiation Oncology, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, [§]Department of Radiation Oncology, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, ^{||}Department of Radiation Oncology, Wonkwang University College of Medicine, Iksan, ^{||}Department of Radiation Oncology, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To study the effect of recombinant human epidermal growth factor (rhEGF) on oral mucositis induced by cisplatin and radiotherapy in a mouse model.

Materials and Methods: Twenty-four ICR mice were divided into three groups— the normal control group, the no rhEGF group (treatment with cisplatin and radiation) and the rhEGF group (treatment with cisplatin, radiation and rhEGF). A model of mucositis induced by cisplatin and radiotherapy was established by injecting mice with cisplatin (10 mg/kg) on day 1 and with radiation exposure (5 Gy/day) to the head and neck on days 1~5. rhEGF was administered subcutaneously on days -1 to 0 (1 mg/kg/day) and on days 3 to 5 (1 mg/kg/day). Evaluation included body weight, oral intake, and histology.

Results: For the comparison of the change of body weight between the rhEGF group and the no rhEGF group, a statistically significant difference was observed in the rhEGF group for the 5 days after day 3 of the experiment. The rhEGF group and no rhEGF group had reduced food intake until day 5 of the experiment, and then the mice demonstrated increased food intake after day 13 of the of experiment. When the histological examination was conducted on day 7 after treatment with cisplatin and radiation, the rhEGF group showed a focal cellular reaction in the epidermal layer of the mucosa, while the no rhEGF group did not show inflammation of the oral mucosa.

Conclusion: These findings suggest that rhEGF has a potential to reduce the oral mucositis burden in mice after treatment with cisplatin and radiation. The optimal dose, number and timing of the administration of rhEGF require further investigation.

Key Words: Oral mucositis, Cisplatin, Irradiation, Recombinant human epidermal growth factor, Mice