

## 두경부 악성 종양 조직내 간질액 압력

충남대학교 의과대학 치료방사선과학교실,<sup>1)</sup> 암공동연구소,<sup>2)</sup> 펜실바니아대학 의과대학 치료방사선과학교실<sup>3)</sup>  
조문준<sup>1)2)</sup> · 김재성<sup>1)</sup> · 이인태<sup>3)</sup> · 김준상<sup>1)</sup> · 장지영<sup>1)</sup> · 김기환<sup>1)</sup>

= Abstract =

### Tumor Interstitial Fluid Pressure in Patients with Head and Neck Cancer

Moon-June Cho, M.D.,<sup>1)2)</sup> Jae-Sung Kim, M.D.,<sup>2)</sup> Intae Lee, Ph.D.,<sup>3)</sup>  
Jun-Sang Kim, M.D.,<sup>1)</sup> Ji-Young Jang, M.D.,<sup>1)</sup> Ki-Hwan Kim, M.S.<sup>1)</sup>

Department of Therapeutic Radiology,<sup>1)</sup> College of Medicine, Cancer Research Institute,<sup>2)</sup>  
Chungnam National University, Chungnam, Korea, Department of Radiation Oncology,<sup>3)</sup>  
School of Medicine, University of Pennsylvania, Pennsylvania, USA

**Objectives** : To determine the tumor interstitial fluid pressure(TIFP) in patients with head and neck cancer and predict radiotherapy outcome.

**Materials and Methods** : In 12 biopsy proven primary head and neck cancer patients with accessible by direct inspection and palpation, and of sufficient thickness(> 1cm) to permit accurate needle placement, we measured TIFP at cervical lymph node before and during radiotherapy using a modified wick-in-needle technique. Tumor size was measured clinically and radiologically.

**Results** : The mean preradiotherapy TIFP was 23.4mmHg. Preradiotherapy TIFP had significant relationship with tumor size( $p=0.0009$ ). Preradiotherapy TIFP was not different between complete response group and partial or less response group( $p=0.114$ ). Radiotherapy outcome was not different between group with above and group with below average TIFP( $p=0.09$ ).

**Conclusion** : The mean TIFP was elevated with 23.4mmHg before radiation therapy. Preradiotherapy TIFP had significant relationship with tumor size. It is not definitive that TIFP could be prognostic indicator of radiation response.

**KEY WORDS** : Tumor interstitial fluid pressure · Head and neck cancer · Radiotherapy.

## 서 론

악성 종양은 암세포와 종양 기질로 구성되어 있다. 종양 기질은 암세포에 필요한 영양분을 공급하고 가스교환을 하며 노폐물을 처리한다. 또한 염증세포(inflammatory cells)의 유입을 막고 면역 거절 현상의 장벽(barrier) 역할을 하고 있어 악성 종양은 종류에 관계 없이 1~2mm 이상으로

자라면 종양 기질이 필요하다<sup>1)2)</sup>. 종양 기질이 암의 생물학적 행태(biologic behavior)를 결정하는데 중요한 역할을 할 것으로 사료되었으나 그간 종양 세포만이 주 연구 대상이 되어 왔으나<sup>3)</sup> 최근 종양 기질에 대해 많은 연구가 되고 있다. 종양 기질은 새로운 혈관(new blood vessels), 염증 세포, 결합조직(connective tissue)의 세 가지 요소로 구성되어 있다. 염증 세포는 주로 림프구(lymphocyte)와 대식세포(macrophage)로 구성되며 결합조직은 fibronectin, interstitial collagen, elastin, glycosaminoglycan 등으로 구성되어 있다. 최근 fibrin-gel matrix가 네번째 구성 요소로 추정되고 있다. 종양 기질은 모든 종양에서 동일 성분으로 구성되어 있지만 그 양은 큰 차이를 보이고 있어서 desmoplastic tumor는 전체 악성 종양의 90% 이상이 종

본 연구는 과학기술부 1998년도 원자력 연구개발의 연구비 지원을 받았다.

교신저자 : 조문준, 301-040 대전광역시 중구 대사동 640  
충남대학교 의과대학 치료방사선과학교실  
전화 : (042) 220-7861 · 전송 : (042) 256-7621  
E-mail : mjcho@hanbat.chungnam.ac.kr

양 기질로 되어 있으나 악성 흑색종 90% 이상이 종양 기질로 되어 있으나 악성 흑색종(malignant melanoma), 수질성 암종(medullary carcinoma)은 매우 적은 종양 기질을 가지고 있다. 이는 주로 결합조직과 fibrin-gel 양의 차이에 기인한다<sup>1)</sup>. 악성 종양이 자라면서 vascular permeability factor를 분비하여 tumor microvasculature의 투과성을 증가시켜 fibrinogen등 plasma protein을 혈관의 유출(extravasation)시키고 tumor cell procoagulant를 통하여 coagulation cascade의 extrinsic pathway를 시작시켜 응고시키고 tumor secreted plasminogen activator로 fibrinolysis시키며 net fibrin을 축적시켜서 insoluble water holding gel을 생성한다. 이 provisional stroma에 대식세포, 섬유모세포 등이 이주하여 fibrin-fibronectin을 분해시켜 성숙된 종양 기질(mature stroma)을 생성하게 되며 동시에 신생 혈관을 만든다<sup>1)</sup>.

Folkman이 암 성장에 필수적인 혈관 신생에 종양 기질이 중요한 역할을 담당하는 것을 보고한<sup>2)</sup> 이후 종양 기질이 종양 혈관 신생, 전이, 증식 등에 중요한 역할을 하는 것으로 알려지고 있어 종양 기질의 중요성이 부각되고 있으며 종양 조직내 간질액 압력(Tumor interstitial fluid pressure : TIFP)도 새로이 중요한 요소로 각광을 받고 있다<sup>3,4)</sup>. 1950년 Young의 연구 이후로 많은 연구자들이 높은 것을 실험적 고형 종양의 특성이라고 주장하였다<sup>5-10)</sup>. TIFP의 임상적 의미에 대해서 관심이 높아지고 있으나 TIFP와 악성 종양의 진행, 방사선치료나 항암제치료 효과에 미치는 영향, 예후 인자로서의 사용 가능성등에 대해서 많이 알려져 있지 않다. 이는 연구의 대부분이 암세포주를 주입한 nude mouse나 human tumor xenografts를 이용한 실험이며 실제 임상에서 환자를 대상으로 측정한 연구는 십 편 정도에 불과할 정도로 적으며 또한 환자를 대상으로한 임상 보고도 대개 20~30명 이내의 소수의 암환자만을 대상으로 하였으므로 그 결과의 정확한 임상적 의미 평가는 어려운 것으로 생각된다<sup>10)</sup>. Milosevic 등<sup>10)</sup>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. 이에 본 연구에서는 원발성 두경부 종양 환자에서 TIFP를 측정하고 방사선치료에 미치는 영향을 분석하였다.

## 재료 및 방법

1998년 8월부터 1999년 8월까지 조직학적으로 확진된 원발성 두경부 종양 환자를 대상으로 육안적인 확인이 가능하며 접근이 가능한 부위에 위치하고 주사침 끝이 적절히

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

TIFP 측정은 방사선치료 시작전에 시행하였다. TIFP는 wick-in-needle(WIN) technique을 이용하여 측정하였다. 주사침은 25 gauge 피하 주사침으로 끝으로부터 5mm 위치에 3mm 크기의 side hole이 설치되어 있고 내부에는 수술용 봉합사인 Nylon filament(6-0 ethilon)가 들어 있다. TIFP를 측정하기 위해서는 멸균된 heparinized saline (70 units/ml)으로 채워진 polyethylene tube를 통하여 주사침과 압력 변환기(pressure transducer)를 연결하였다. 주사침과 polyethylene tube는 사용전에 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, 30cm의 위치에서 0, 16.5, 23mmHg 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  $\pm 3$ mmHg 사이 범위 이내인 경우에 신뢰할 수 있는 값으로 판정하였다. TIFP는 두 번 측정후 그 평균치를 측정치로 하였다. 측정 직전에 혈압을 측정하였다.

종양의 크기는 방사선치료 시작 전에 측정하고 치료일중 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 완전관해군과 부분관해 이하군 사이의 TIFP의 비교는 T-test를 이용하였고, 치료전 종양크기와 TIFP 간의 관계 및 평균 동맥 압력과 TIFP 간의 관계는 상관분석(correlation analysis)을 하였고, 치료전 TIFP가 평균치이상과 이하군사이의 치료결과와의 관계는 Chi-square test를 이용하여 분석하였다.

## 결 과

원발성 두경부암 환자 12명에서 TIFP를 측정하였다. 환

## 고 찰

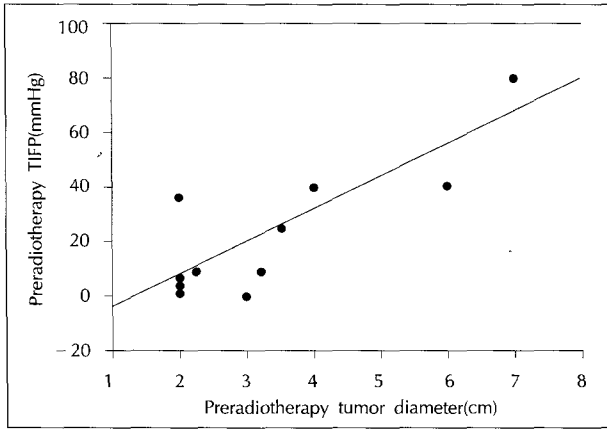


Fig. 1. Relation between preradiotherapy tumor diameter and preradiotherapy tumor interstitial fluid pressure(TIFP). There was statistical significant correlation in both variables( $p=0.0009$ ).

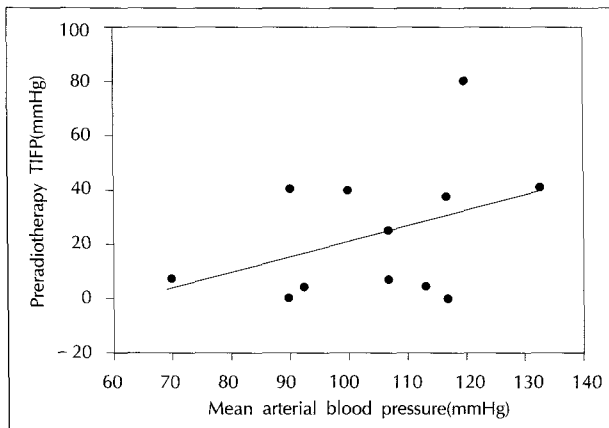


Fig. 2. Relation between preradiotherapy tumor interstitial fluid pressure(TIFP) and preradiotherapy mean arterial blood pressure. There was no statistical significant correlation in both variables( $p=0.224$ ).

자의 연령 분포는 46~78세 (median 61세)였다. 남자 10명 여자 2명이었다. 원발 병소는 구인두암이 4명, 비인강암이 3명, 설암, 상대성분암, 경구개암, 갑상선암, 하인두암이 각각 1명이었다. 편평상피세포암이 7명, 미분화암이 2명, papillary adenocarcinoma, mucoepidermoid, poorly differentiated가 각각 한명이었다. 종양의 크기는 2~7cm (median 3cm)이었다. 방사선치료전 종양내 간질액 압력의 평균치는 23.4mmHg였다. 방사선치료전 종양의 크기와 종양내 간질액 압력의 상관 관계는 통계적으로 유의하였다 ( $p=0.0009$ , Fig. 1). 방사선치료 후 완전 관해를 보인 환자군과 부분관해 이하의 치료 결과를 보인 군 사이에 치료 전 종양내 간질액 압력의 차이는 관찰되지 않았다( $p=0.114$ ). 치료 전 종양내 간질액 압력이 평균치 이상인 환자군과 이하인 환자군 사이에 방사선치료 결과의 차이가 관찰되지 않았다( $p=0.09$ ). 치료 전 종양내 간질액 압력과 평균동맥압과의 상관관계는 통계적으로 유의성이 없었다( $p=0.224$ , Fig. 2).

조직내 간질액 압력(Interstitial fluid pressure : IFP)은 자유 조직액(free interstitial fluid)의 양 및 간질(interstitium)의 팽창성(distensibility)에 의해서 결정된다<sup>11</sup>. 정상 조직의 혈관은 투과성이 낮고(low vascular permeability) 림프 조직이 광범위하게 발달되어 있어(extensive lymphatic network) 조직 간질액의 양이 적어(small quantity of interstitial fluid at low pressure) 정상 조직내 간질액 압력이 낮아 정상 유방은 0mmHg, 피부는 0.4mmHg, 근육은 -1.4mmHg, 신장은 -0.5mmHg, 간은 -0.8mmHg로 대기압과 거의 비슷한 -5에서 +5 mmHg 정도로 보고되고 있다<sup>12</sup>. 부종성 조직(edematous tissue)에서는 10~20mmHg 정도로 증가되기도 한다<sup>13</sup>. 그러나 종양내 혈관은 투과성이 높고(high vascular permeability) 림프 조직의 기능이 낮아서(lack of functional lymphatics) 종양 기질내에 free fluid가 축적되어 TIFP가 증가하게 된다. 자궁 경부암은 22.8mmHg, 유방암은 15.0mmHg, 전이성 흑색종은 14.3mmHg, 폐암은 10.0mmHg로 0에서 110mmHg 정도로 보고되고 있다<sup>6,9,10,12,14</sup>. 혈압은 TIFP와 관계가 없는 것으로 보고되고 있으며 본 결과에서도 관계가 없게 나왔다<sup>10</sup>. Baxter 등<sup>15</sup>은 이상적인 구형의 종양에서 중심부에서 TIFP가 균질하게 증가하고 종양으로부터 1~2mm 떨어진 정상조직에서 정상치로 떨어진다고 수학적으로 계산하였으며 Boucher 등<sup>16</sup>은 쥐 종양(rat tumor)에서 이를 실험적으로 증명하였다. 그러나 Milosevic 등<sup>10</sup>은 종양내에서 TIFP가 최고 15배 정도로 불균질(heterogenous)하다고 하였다. 아마도 악성 종양 내에서는 다소 차이가 있더라도 TIFP가 증가되어 있고 주변부에서 급격히 내려가 주위 정상 조직에서는 정상치로 되는 것 같다. 정상 조직에서는 TIFP가 증가하지 않고 악성 종양조직에서만 TIFP가 증가하는 것으로 보고되고 있어서 악성 종양 진단시 생검침(biopsy needle)에 TIFP를 측정할 수 있는 침을 부착하면 생검시 TIFP를 측정하여 양성 종양과 악성 종양을 구분하는데 도움을 받을 수 있을 것이다<sup>14</sup>.

두경부암의 TIFP는 Gutman 등<sup>14</sup>이 19개의 두경부암 병소에 대하여 측정하여 평균 13.16mmHg(4~33mmHg)로 보고하였으며 종양의 크기가 커지면 TIFP도 통계적으로 유의하게 증가하는 것으로 보고하였다( $p<0.001$ ). 또한 Gutman 등<sup>17</sup>은 25개의 두경부암 병소에서 TIFP를 측정하여 TIFP의 분포는 4~39mmHg였으며 종양의 크기가 증가하면 TIFP도 증가하는 것으로 보고하였다. 본 연구에서 TIFP 평균치는 23.4mmHg로 Gutman와 비슷한 수치

를 보였으며 종양의 크기가 클수록 통계적으로 유의하게 TIFP가 높았다( $p=0.0009$ , Fig. 1).

치료제는 분자(molecules), 입자(particles), 세포(cell)로 대별할 수 있으며 어떤 종류의 치료제라도 환자에게 투여되면 세 개의 장벽(barrier)을 통과하여야 암세포에 도달할 수 있다. 시험관(in vitro)에서 효과적인 치료제가 환자에서 효과적이기 위해서는 개개의 장벽을 통과하여 모든 암세포에 충분한 양의 치료제가 도달할 수 있어야 한다. 그러나 악성 종양은 각 단계를 방해하는 생리적 장벽(physiologic barrier)을 가지고 있다. 첫번째 장벽은 아주 불규칙한 혈류(chaotic blood supply)로 종양 혈관은 성장, 구조, 기능 등이 정상 혈관에 비하여 불규칙적이어서 시간적으로 공간적으로 불균일하게 혈액을 공급하여 치료제의 공급도 불규칙적이다. 두번째 장벽은 혈관벽(vessel wall)으로 종양 혈관은 불균일한(heterogeneous) 투과성을 가지므로 치료제의 투과에 큰 차이를 보여 치료제가 종양내에 균등히 분포하지 못하게 된다. 세번째 장벽은 종양 기질이다. 물질의 이동은 물질의 크기, 전하(charge), 모양과 기질의 물리화학적 성질(physicochemical properties)에 따르는데 종양내 기질의 압력이 상승되면 두 가지 장애를 일으킨다. 대류(convection)를 감소시켜서 고분자물질(macromolecule)의 전달(delivery)을 방해하며 또한 TIFP는 종양 내부에서 상승되어 있고 종양 최외각과 정상 조직 사이에 급격한 압력 차이를 형성하여 종양내 간질액이 주위 정상 조직으로 스며 나오게 되어 치료제를 함께 종양 밖으로 분출시켜 악성 종양내 치료제의 농도를 낮게 만든다<sup>12)</sup>. 이러한 경향은 큰 물질에서 더욱 증폭되어 분자생물학의 급속한 발전으로 치료제의 크기가 커지기에 더욱 중요한 문제로 대두될 것이다.

Boucher 등<sup>9)</sup>은 동물 종양 모형에서 TIFP와 저산소증 사이에 특별한 관계를 발견하지 못하였다. 그러나 Roh 등<sup>9)</sup>은 TIFP가 높은 환자에서 산소 분압이 낮은 것을 보고하였고 Milosevic 등<sup>10)</sup>도 77명의 자궁경부암 환자에서 TIFP와 산소분압의 nonlinear inverse relation을 보고하여 TIFP가 증가할수록 산소 분압은 감소하는 것 같다. 따라서 TIFP가 증가하면 방사선치료의 효과가 감소될 것으로 사료되어 TIFP의 증가는 나쁜 예후 인자로 사료된다. TIFP의 증가가 저산소증을 일으키는 기전은 확실하지 않으나 종양내 혈류(tumor blood flow)의 변화가 산소 전달을 변화시키는 것으로 생각된다. nicotinamide나 pentoxifylline을 동물 종양에 투여하면 종양내 혈류가 증가하고 TIFP가 감소하여 산소 분압이 증가한다<sup>67)</sup>. Jain 등<sup>15)</sup>도 정상 모세혈관압력인 15mmHg 이상으로 TIFP가 증가하면 efferent vasculature이 압박을 받아서 종양내 혈류가 감소된다 하였다. 종양내 혈류의 감소는 산소 분압을 감소시킬 것이다. 이

외에도 intermittent blood flow, large oxygen diffusion distance, high oxygen consumption by tumor cell 등도 산소 분압을 낮추는 것으로 알려지고 있다<sup>18)19)</sup>. 현재 상태에서 TIFP 측정으로 산소 분압을 역계산할 수는 없으나 TIFP 자료가 측정되어 산소 압력과 TIFP의 반비례 관계가 규명되면 방사선치료의 반응에 큰 영향을 미치는 산소 압력을 임상에서 재는 것이 어려운데 TIFP를 측정하여 산소 압력을 계산할 수도 있을 것이다.

Milosevic 등<sup>10)</sup>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 등<sup>9)</sup>은 13명의 자궁경부암 환자에서 방사선치료에 따른 TIFP의 변화를 밝혀 냈는데 치료 중 TIFP이 감소한 경우에는 완전 관해 소견을 보였으나 변화가 없거나 상승한 경우에는 치료 후 완전 관해를 보이지 않아 증가된 TIFP의 변화는 임상 반응을 예견할 수 있는 지표로 사용될 수 있다고 하였다. 그러나 아직 이와 관련된 추가적인 보고는 없다. 대상환자수를 증가시키면 두경부암 환자에서도 입증되리라 사료되며 TIFP의 변화가 방사선치료의 유용한 예후인자로 이용될 수 있을 것으로 기대된다. 본과에서 아직은 12명의 원발성 두경부 종양 환자에서 TIFP 측정을 하였으나 측정을 지속적으로 하고 있어 유용한 자료를 얻을 것으로 기대한다. 방사선치료를 받는 암환자에서 방사선 치료 전 TIFP 수치 및 방사선치료 도중 TIFP의 변화로 방사선치료에 대한 효과를 예측하여 결과가 나쁠 것으로 사료되면 수술이나 항암제 치료와 같은 다른 치료방법으로 대처하여 다른 기준에 알려진 예후 인자와 함께 각 암 환자에서 치료를 개별화시킬 수 있는 중요한 수단으로 사용될 수 있다고 생각된다.

종양내 혈액 공급이 잘 이루어지지 않는 부분에 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 Lee 등<sup>67)</sup>은 nicotinamide나 pentoxifylline이 동물에게 이식된 인체 고형 종양에서 TIFP를 낮출 수 있다고 보고하였다. 최근 Lee 등<sup>20)</sup>은 개구리 난자에서 분리된 basic RNase protein(P-30 protein)인 Oncinase가 RNA의 세포내 효소 분해 과정을 유발시킴으로서 생체내에서 방사선에 저항성이 있다고 보고되는 종양의 성장을 억제한다고 발표하였다. 향후 TIFP를 감소시킬 수 있는 효과적인 방법의 개발이 시급하다.

## 결론

원발성 두경부암의 방사선치료 전 종양 조직내 간질액 압

력의 평균치는 23.4mmHg으로 증가되어 있었다. 종양의 크기가 클수록 통계적으로 유의하게 치료 전 종양 조직내 간질액 압력이 높았다(p=0.0009). 종양 조직내 간질액 압력이 방사선치료의 예후 인자로는 아직 확실하지 않다.

## References

- 1) Dvorak HF : *Tumors : Wounds that do not heal : Similarities between tumor stroma generation and wound healing.* *NEJM.* 1986 ; 315 : 1650-1659
- 2) Folkman J : *Towards an understanding of angiogenesis search and discovery.* *Perspect Biol Med.* 1985 ; 29 : 10-36
- 3) Jain RK : *The next frontier of molecular medicine : Delivery of therapeutics.* *Nature Medicine.* 1998 ; 4 : 655-657
- 4) Wernert N : *The multiple roles of tumour stroma.* *Virchows Arch.* 1997 ; 430 : 433-443
- 5) 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
- 6) Lee I, Boucher Y, Jain RK : *Nicotinamide can lower tumor interstitial hypertension : Mechanistic and therapeutic implications.* *Cancer Research.* 1992 ; 52 : 3237-3240
- 7) Lee I, Boucher Y, Demhartner TJ, Jain RK : *Changes in tumor blood flow, oxygenation and tumor interstitial fluid pressure induced by pentoxifylline.* *British Journal of Cancer.* 1994 ; 67 : 492-496
- 8) 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
- 9) 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 Research.* 1991 ; 51 : 6695-6698
- 10) Milosevic MF, Fyles AW, Wong R, et al : *Interstitial fluid pressure in cervical carcinoma : Within tumor heterogeneity and relation to oxygen tension.* *Cancer.* 1998 ; 82 : 2418-2426
- 11) Taginawa N, Kanazawa T, Sotomura K, et al : *Experimental study of lymphatic vascular changes in the development of cancer.* *Lymphology.* 1981 ; 14 : 149-154
- 12) Jain RK : *Barriers to drug delivery in solid tumors.* *Scientific American.* 1994 ; 271 : 58-65
- 13) Guyton AC : *A concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules.* *Circ Res.* 1963 ; 12 : 399-414
- 14) Gutmann R, Leunig M, Feyh J, et al : *Interstitial hypertension in head and neck tumors in patients : Correlation with tumor size.* *Cancer Res.* 1992 ; 52 : 1993-1995
- 15) Baxter LT, Jain RK : *Transportation of fluid and macromolecules in tumors I. role of interstitial pressure and convection.* *Microvas Res.* 1989 ; 37 : 77-104
- 16) Boucher Y, Baxter LT, Jain RK : *Interstitial pressure gradients in tissue-isolated and subcutaneous tumors : Implications for therapy.* *Cancer Res.* 1990 ; 50 : 4478-4484
- 17) 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
- 18) Brown JM : *Evidence for acutely hypoxic cells in mouse tumours and a possible mechanism for reoxygenation.* *Br J Cancer.* 1979 ; 52 : 650-656
- 19) Secomb TW, Hsu R, Ong ET, Gross JF, Dewhirst MW : *Analysis of the effects of oxygen supply and demand on hypoxic fraction in tumours.* *Acta Oncol* 1995 ; 34 : 313-316
- 20) 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.