

# Pembrolizumab과 통합의학치료로 호전된 뇌 전이 동반 말기 비소세포성 폐암 환자 1례

서한길\* · 진용재 · 송미화 · 김인태 · 박지혜 · 정준석 · 조성규 · 신광순

장덕한방병원

## Abstract

### A Case of End-stage non-small cell Lung Cancer Patient with Brain Metastasis Treated with Pembrolizumab with Integrative Medicine Therapy

Han Gil Seo\*, Yong Jae Jin, Mi Hwa Song, In Tae Kim, Ji Hye Park,  
Jun Suk Jung, Sung Kyoo Cho, Kwang Soon Shin

*JangDeuk Korean Medicine Hospital*

Received 01 December 2018, Accepted 18 December 2018

**Objective:** The purpose of this study is to report the case of a patient with non-small cell lung cancer (NSCLC) with Programmed cell death protein 1 (PD-1) mutation treated by Integrative Medicine Therapy (IMT).

**Methods:** A patient with metastatic NSCLC received pembrolizumab 200mg intravenously for every 3 weeks from July 2017. Repeat cycle every 3 weeks since July 2017. The patient has been treated with Integrative Medicine Therapy (IMT) since December 2016. The tumor size was measured by computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging(MRI). Adverse events were evaluated by the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), version 5.0.

**Results:** After combined treatment, the extent of proximal portion of primary tumor in the left lower lobe was decreased and disease status was stable radiologically. No evidence of newly developed metastatic lesions in the brain since May 2017. The patient did not experience any adverse event according to NCI-CTCAE ver. 5.0.

\*교신저자 : 서한길, 서울시 서초구 효령로 304 국제전자센터 10,12,13층 장덕한방병원 면역센터  
Tel : 1800-1135, E-mail : [thefight37@gmail.com](mailto:thefight37@gmail.com)

**Conclusion:** This case study suggests that Integrative Medicine Therapy (IMT) may contribute to tumor response, in conjunction with Pembrolizumab on the treatment of patients with NSCLC.

**Key words :** Non-Small-Cell Lung cancer, Integrative Medicine, Metastasis, Korean Herbal Medicine, Pembrolizumab.

## 서 론

폐암은 암으로 인한 사망의 주요 원인으로, 2018년 미국의 통계에 따르면 폐암은 남녀에서 각각 암으로 인한 사망의 26%와 25%를 차지한다.<sup>1)</sup> 2017년 시행된 국내 통계에서도 폐암은 전체 암 발생률 순위에서 4위를 차지하며 남성에서는 2위, 여성에서는 5위를 차지하는 주요 암종이며, 국내의 2011-2015년 사이 발생한 폐암 환자의 5년 상대 생존율은 26.7%로 예후가 불량했다.<sup>2)</sup> 폐암에는 비소세포성 폐암과 소세포성 폐암의 두 가지 유형이 있으며 비소세포성 폐암은 전체 폐암의 약 85-90%에 해당한다.<sup>3)</sup> 조기에 발견된 비소세포성 폐암은 근치적 수술이 가능하며 예후가 비교적 양호하지만 비소세포성 폐암 환자의 40% 이상은 전이가 진행된 4기에서 진단되며 진단 이후의 중앙 생존 기간은 보통 1년 이하이다.<sup>4)</sup>

최근 비소세포성 폐암에서 진단과 치료에 있어 많은 발전이 이루어졌는데, 특히 폐암의 발병 기전에 대한 유전학적 연구가 활발히 이루어지면서 비소세포성 폐암을 유전자 돌연변이 유형에 따라 분류할 수 있게 되었다. 이러한 돌연변이 유형에는 Epidermal growth factor receptor (EGFR), Anaplastic lymphoma kinase (ALK), ROS proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase (ROS1), Programmed cell death protein 1 (PD-1) 등의 유전자 돌연변이가 있으며 각각에 대한 표적치료제가 개발되어 치료에 획기적인 발전을 가져왔다.<sup>5)</sup>

본 증례에서 다루는 PD-L1 변이는 비소세포

폐암 환자의 23-28%에서 높은 발현율을 나타낸다.<sup>6)</sup> 암세포는 PD-L1이라는 면역회피물질을 갖고 있어 면역세포를 무력화시키고 그 틈을 이용해 증식하는데 암세포의 PD-L1과 T 세포의 PD-1이 결합하면 T 세포가 기능을 상실하고 사멸하게 된다. 하지만 투여된 PD-1 항체가 PD-L1과 PD-1의 결합부위 사이에 미리 결합하면 면역회피 신호가 차단되며, 면역회피 신호를 받지 않은 T 세포는 암세포를 사멸한다. Pembrolizumab은 humanized IgG4 PD-1 단클론 항체로서 국내에서 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료와 비소세포폐암에서 PD-L1 발현 양성(발현 비율  $\geq 50\%$ )으로 EGFR 또는 ALK 변이가 없는 진행성 비소세포 폐암환자에서의 1차 치료, 전이성 비편평 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료로 carboplatin-pemetrexate 화학요법과의 병용 요법 및 PD-L1 발현 양성(발현 비율  $\geq 1\%$ )으로서 백금 기반 화학 요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인된 진행성 비소세포폐암의 치료, 다만 EGFR 또는 ALK 변이가 확인된 환자는 이 약을 투여하기 전에 이러한 변이에 대해 승인된 치료제를 투여한 후에도 질병의 진행이 확인된 경우에 승인되어 사용되고 있다.<sup>7)</sup>

기존 백금기반 화학항암요법과 비교한 3상 시험에서 전이성 비소세포폐암의 1차 단독 치료의 경우, 평균 무진행 생존기간 (Progression-free survival, PFS)은 Pembrolizumab 투여군(10mg/kg every 3weeks)이 10.3개월로 대조군 chemotherapy(pemetrexed, gemcitabine, paclitaxel 등) 투여군 6개월에 비해 높게 나타났

고,<sup>8)</sup> 치료 경험이 없는 전이성 비소세포폐암의 1차 pemetrexed와 carboplatin 병합요법에 대한 초기 가설 검증 1/2상 연구의 경우 전체 반응률(Overall Response Rate, ORR)은 Pembrolizumab+pemetrexed+carboplatin 투여군은 55%, 대조군 pemetrexed+carboplatin 투여군은 29%로 나타났다.<sup>9)</sup> 또, PD-L1 발현을 50% 이상의 이전에 치료경험이 있는 비소세포폐암(Previously treated NSCLC)의 경우 평균 전체 생존기간(Overall Survival)은 Pembrolizumab 2mg/kg every 3weeks 투여군 14.9개월, 10mg/kg every 3weeks 투여군 17.3개월, 대조군 Docetaxel 투여군 8.2개월로 나타났으며 객관적 반응률(ORR)은 Pembrolizumab 투여군은 29%, Docetaxel 투여군은 8%으로 나타났고,<sup>6)</sup> PD-L1 발현을 1% 이상의 이전에 치료경험이 있는 비소세포폐암(Previously treated NSCLC)의 경우 평균 전체 생존기간(OS)은 Pembrolizumab 10mg/kg every 3weeks 투여군 12.7개월, 대조군 Docetaxel 투여군 8.5개월로 나타났으며 객관적 반응률(ORR)은 Pembrolizumab 투여군은 19%, Docetaxel 투여군은 9%로 나타났다.<sup>6)</sup>

면역항암제의 경우 기존의 세포독성항암제나 표적치료제에 비해서 덜하다고는 하나 PD-1 면역관문억제제를 받은 환자 중 20%는 피로감, 발진, 소양감, 기침, 설사, 식욕부진, 변비, 관절통 등을 호소하였고, PD-L1 면역관문억제제를 받은 환자는 피로, 발진, 간질성 폐렴, 갑상선 기능 저하증, 갑상선 기능 항진증을 호소하였다.<sup>10)</sup> 이처럼 다양한 종류의 면역항암제의 활발한 사용으로 인하여 암 환자의 장기 생존율이 증가하고 있지만 면역 항암제 사용 증가에 따라 부작용도 증가 하고 있다.<sup>11)</sup>

통합의학이란 기존 양방 단독 치료의 한계점과 보완대체의학의 문제점을 극복할 수 있는 학문체계라 할 수 있다. 또한 통합의학은 환자 중심의 의학을 표방하며 전인치유를 목적으로 하는 만큼 환자의 삶의 질을 관리할 수 있는

의학체계이다.<sup>12)</sup> 이에 암 환자들은 건강증진과 질병치료를 위해 통합의학에 대한 높은 관심을 가지고 있으며<sup>13)</sup> 그 결과 통합의학 치료를 통해 투병의지가 강화되고 삶의 활력을 되찾게 되는 변화를 경험하거나,<sup>14)</sup> 특정 암을 중심으로 항암요법을 단독으로 받던 치료기간에 비해 통합의학적 치료를 병행하는 기간에 증상이 호전되는 사례가 보고되고 있다.<sup>15)16)</sup> 그 중에서도 한 약물을 통한 보조 항암치료 요법은 항암요법의 부작용을 감소시키고, 단독 항암요법에 비해 삶의 질을 향상시키는 것으로 보고되어 있으며,<sup>17)</sup> 한의학에서의 정기는 인체의 면역체계를 포괄하는 개념이고 대다수의 약물들이 인체의 면역기능을 강화하고 암세포 생존에 불리한 환경을 조성해주는 효능을 가지고 있음을 볼 때, 한방종양치료는 기본적으로 면역치료의 개념을 포괄하고 있다고 볼 수 있다.<sup>18)</sup>

원격전이가 있는 폐암환자의 남녀 전체 5년 상대생존율은 6.1%, 남자의 경우 4.8%, 여자의 경우 9.1%로 매우 낮은데,<sup>2)</sup> 본 증례에서는 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)상 소뇌전이 소견(Left cerebellum metastasis)이 있는 비소세포성 폐선암 4기임에도 불구하고 일반적인 면역항암제에서 흔히 나타나는 부작용 없이 통합의학치료로 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## 증 례

### 1. 환자

홍○○, 男, 만52세, 169.4cm, 62.35kg.

### 2. 치료 기간

2016년 12월 - 2018년 12월(약 2년)

### 3. 진단 시 조직검사 및 병기

#### 1) 최초진단: 2016년 11월

2) 조직검사 및 병기: Non small cell lungcarcinoma (NSCLC), Stage IV, adenocarcinoma, Esophageal cancer, Squamous cell carcinoma. Immunohistochemistry 상 EGFRwt, ALK(-), Trk(-), PD-L1+95

### 4. 과거력 및 가족력

특이사항 없음

### 5. 현병력

상기환자는 2016년 11월 OO병원에서 기관지 초음파 내시경을 이용한 세침흡인검사 (Endobronchial Ultrasound guided Transbronchial Needle Aspiration, EBUS-TBNA) 결과 좌측 폐하엽의 악성신생물로 진단 받았으며, 자기공명영상(MRI)상 소뇌전이 소견이 있었다. 조직검사상 PD-L1 양성(+95) 비소세포성 폐선암 4기 진단을 받았다.

OO병원에서 2016년 12월 경 Alimta/Cisplatin 3차례 후, 2017년 2월 Chest CT상 좌측 폐종양의 크기가 7.2cm에서 4.8cm로 감소하였고, Alimta/Cisplatin 4차례 시행하고, Alimta 단독으로 3차례 추가 시행 후 2017년 5월 Brain MRI 상 소뇌 전이는 소실되어 더 이상 보이지 않았으나, Chest CT 상 좌측 폐하엽 종양 크기의 증가와 동측 폐정맥 침범 소견으로 Docetaxel로 항암제가 변경되었다. 2차례 항암 후 2017년 6월 말 PD(Progressive disease)소견으로<sup>11)</sup> 2017년 7월부터 Pembrolizumab으로 항암제 변경했고, 5차례 시행 후 근위부 원발병변이 30% 이상 줄어 PR(PR, partial response)의 상태를 나타냈다.<sup>11)</sup> 그 이후, 2018년 12월 현재까지 항암치료

를 지속하는 중이며, 2016년 12월부터 2018년 12월 현재까지 본원에서 통합의학 치료를 하였다.

### 6. 주소증

2016년 11월 진단 당시부터 있던 기침 (Cough), 가래(Sputum)증상과 2017년 5월 Left lower lobe(LL)에 원발종양이 inferior pulmonary vein에 직접적으로 침습한 것으로 인한 객혈 (Hemoptysis), 호흡곤란(Dyspnea), 항암 부작용으로 인한 전신 쇠약감(General weakness) 호소.

### 7. 치료방법

#### 1) 현대의학적 치료

(1) 비타민C 요법(16.12 - 18.11): 비타민C 요법은 휴온스사 제품 메리트C 10g에서 40g 증량하며 Normal Saline 500cc에 섞어 주 3회 지속적으로 사용하였다.

(2) 셀레나제(16.12 - 18.11): 셀레나제는 (주)녹십자웰빙 제품 지씨셀레늄주(아셀렌산나트륨 이수화물) 1바이알(10mL) 중 셀레늄 500 $\mu$ g을 주 3회 지속적으로 사용하였다.

(3) 자닥신(16.12 - 17.07): SCI Clone사의 자닥신(Thymosin @-1) 1.6mg을 주 2-3회 피하로 주입하였다.

(4) 고주파온열치료(High-frequency heat treatment)(16.12 - 18.11): (주)하스퍼케어의 Oncothermia EHY-2000, '바이오메디신'제품 '셀시우스 TCS'(제조사 독일 Celsius42 GmbH)를 이용해 머리, 가슴 부위를 교대로 주 1-2회 50분간 시행하였다.

## 2) 한의학적 치료

(1) 항암약침술100ml(산양산삼, SYSS)(17.11 - 18.03): 주 1-2회 산삼 추출액 20mL를 100mL 생리식염수에 혼합하여 30분에 걸쳐 혈맥주입 하였다.

(2) 면역약침(산삼, 행인, 섬수)(18.03 - 18.06): 대한약침제형연구회에서 제조된 산양산삼, 행인, 섬수약침 100cc, 20cc, 2cc를 주 1회 지속적으로 투여하였다.

(3) 비훈(Herbal Steam Therapy)(천마: 16.12 - 17.06, 인삼: 17.6 - 18.07): 본원의 원외탕전실에서 인삼, 천마 400g으로 4L를 탕전한 뒤 재증류를 통해 모인 증류액을 고압증기멸균기 121°C에서 15분 멸균 후 10cc를 비훈액으로 만들어 1일 1회 30분간 네블라이저를 통해 흡입할 수 있도록 시행하였으며, 17년 5월 뇌병변 호전으로 폐병변의 집중적인 치료를 위하여 비훈의 종류를 천마에서 인삼으로 변경하였다.

(4) 뜸치료(Moxibustion)(16.11 - 18.11): 기기구를 이용하여 관원, 중완혈에 뜸 치료를 1일 1회 30분간 시행하였다.

(5) 청폐탕(Cheongpyetang), 경방황련해독탕(Kyoungbang Hwangryeonhaedoktang)(16.12 - 17.07): 기침, 가래 증상의 개선을 위해 본원의 원외 탕전실에서 제조된 청폐탕(황금 12g, 길경, 적복령, 상백피, 진피, 폐모, 생강, 대조 각 8g, 당귀, 천문동, 행인, 맥문동 각 6g, 오미자, 감초 각 4g)과 경방황련해독탕(치자엑스산 1.67g, 황금엑스산 1.67g, 황련엑스산 0.83g, 황백엑스산 0.83g)을 하루 세 번 식후에 투여했다.

(5) 지혈환(Jihyeolhwan), 크라시에 육군자탕(Kracie Yukgunjatang Ext. Fine Gran.): 객혈, 전신 무력감 개선을 위해 본원의 원외 탕전실에

서 제조된 지혈환(당귀 천궁 백작약 숙지황 지유(초후) 삼칠근 8 한련초(초후) 측백엽(초후) 괴화 포황 각 4g)과 크라시에 육군자탕(인삼, 백출, 복령, 반하 각 4g, 진피, 대추 각 2g, 감초 1g, 생강 0.5g)을 하루 세 번 식후에 투여했다.

## 8. 평가도구

1) 종양의 크기 및 변화는 Chest Computed Tomography (CT)와 Brain Magnetic Resonance Imaging (MRI)을 통하여 평가하였다.

2) Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) : RECIST는 고형 종양에서 치료반응을 평가하는 객관적 평가기준이며 본 증례에서는 RECIST 1.1에 근거하여 종양에 대한 치료반응을 평가하였다.<sup>19)</sup>

3) National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event(NCI-CTCAE) : NCI-CTCAE는 암치료에 사용되는 약물의 부작용의 표준화된 분류기준이다. 본 증례에서는 NCI-CTCAE version 5.0에 의해 병용된 통합의학 치료의 부작용을 평가하였다.<sup>20)</sup>

4) 혈액검사 : 치료기간동안 시행된 통합의학 치료의 안전성을 검사하기 위하여 간기능 검사 및 신장 기능검사를 시행하였고, 병용투여 기간 동안의 변화를 관찰하였다. 또한 WBC 수치 등 염증반응과 관련된 항목의 변화를 관찰하였다.

5) 제반증상의 변화: 환자가 주관적으로 평가한 증상의 불편한 정도를 확인하여 가장 심한 정도를 10점으로 하여 VAS로 나타내었다.

9. 치료 경과

1) 종양의 변화: 2016년 11월 EBUS-TBNA 결과 좌측 폐하엽의 악성종양이 관찰되었고, MRI상 소뇌전이 소견이 있었다. 조직검사 상 PD-L1 양성(+95) 비소세포성 폐선암 4기 진단을 받았다. 2016년 12월 경 항암치료를 Alimta/Cisplatin을 시행하면서, 통합의학치료를 병행했고, Alimta/Cisplatin 3차례 후, 2017년 2월 Chest CT상 좌측 폐종양의 크기가 7.2cm(Figure 1a. A)에서 4.8cm로 감소하였고(Figure 1a, 1b. B), Alimta/Cisplatin 4차례 시행하고, Alimta 3차례 추가 시행 후 2017년 5월 Brain MRI 상 소뇌 전이는 소실되어 더 이상 보이지 않았으나(Figure 2. B), Chest CT 상 좌측 폐하엽 종양 크기의 증가와 동측 폐정맥 침범 소견으로 Docetaxel로 항암제가 변경되었다.(Figure 1a, 1b. C) 2차례 항암 후 2017년 7월 PD소견으로,11)(Figure 1a, 1b. D) 2017년 7월부터 Pembrolizumab으로 항암제 변경했고, 5차례 시행 후 근위부 원발병변이 30% 이상 줄어 PR(PR, partial response)의 상태로 판단되었다.11)(Figure 1a, 1b. E) 그 이후 2018년 11월 현재까지 Pembrolizumab을 지속하고 있으며,

2018년 9월 CT와 비교 시 폐좌측하엽에 total collapse를 유발하고 있는 근위부 원발병변의 크기는 큰 변화 없고 질병의 진행을 시사할 만한 새로운 병변이 보이지 않아 RECIST 1.1에 근거하여 SD(SD, stable disease)의 상태로 판단되었다.11) (Figure 1a, 1b. F, Figure 2. C)

2) 부작용 또는 독성 : NCI-CTCAE version5.0으로 평가했을 때 상기 시술한 통합의학 치료와 Pembrolizumab의 병용투여로 인한 부작용은 발생하지 않았다.<sup>12)</sup> 임상병리검사 결과 통합의학 치료 기간 동안 aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT) 등의 간기능 수치는 정상 범위를 유지하여 간독성을 보이지 않았으며, blood ureanitrogen(BUN), Creatinine 수치도 정상 범위를 유지하여 신독성 역시 보이지 않았다. 2017년 7월 Pembrolizumab으로 항암제 변경 후 치료 기간 중의 WBC 등 염증관련 수치의 상승은 관찰되지 않았으며 RBC, Hb 수치는 정상 범위를 나타내 골수 기능 억제 소견 역시 보이지 않았다(Table 1).

Table 1. Laboratory Findings

	2017/05	2017/10	2018/06	2018/09	2018/11	2018/12
WBC * (x103/μl)	13.12	6.38	6.73	6.73	6.70	7.24
RBC† (x106/μl)	3.85	5.07	4.82	5.12	4.82	5.03
Hb‡ (g/dl)	11.8	14.8	14.5	15.3	14.5	15.3
Platelet(x103/μl)	319	154	154	161	150	161
Albumin(g/dl)	4.3	4.3	4.5	4.5	4.3	4.4
AST§(U/l)	19	17	22	50	16	22
ALT    (U/l)	14	17	19	28	14	18
ALP¶(U/l)	49	58	78	56	53	56
BUN**(mg/dl)	20.4	15.7	19.4	20.3	13	15.1
Creatinine(mg/dl)	0.9	0.97	0.83	0.96	1.02	0.98

\*WBC : white blood cell, † RBC : red blood cell, ‡ Hb : hemoglobin, §AST : aspartate aminotransferase, ||ALT : alanine aminotransferase, ¶ALP : alkalinephosphatase, \*\*BUN : blood urea nitrogen.

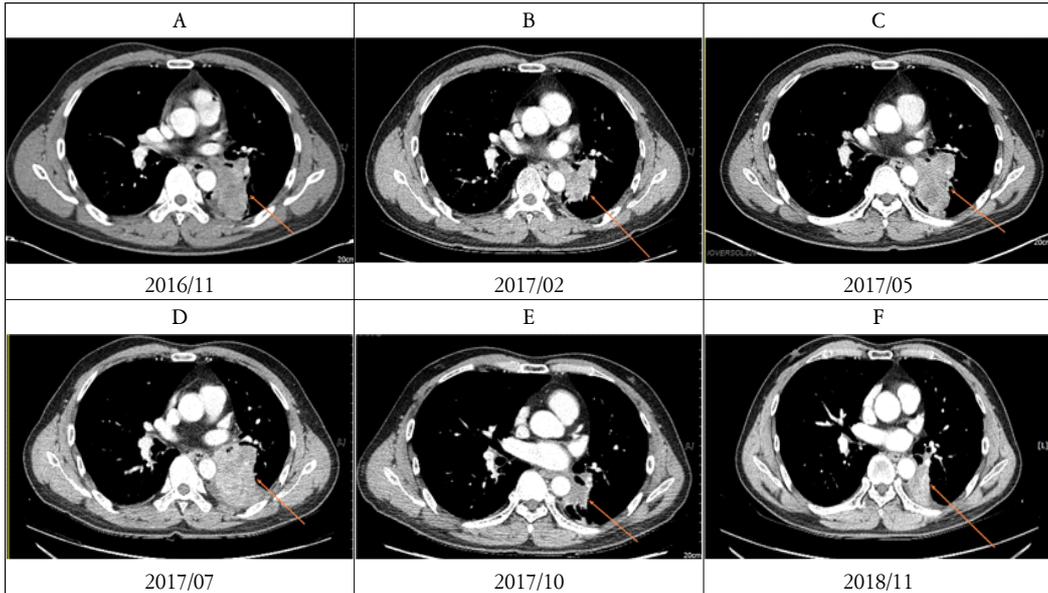


Figure 1a. Comparison of chest computed tomography

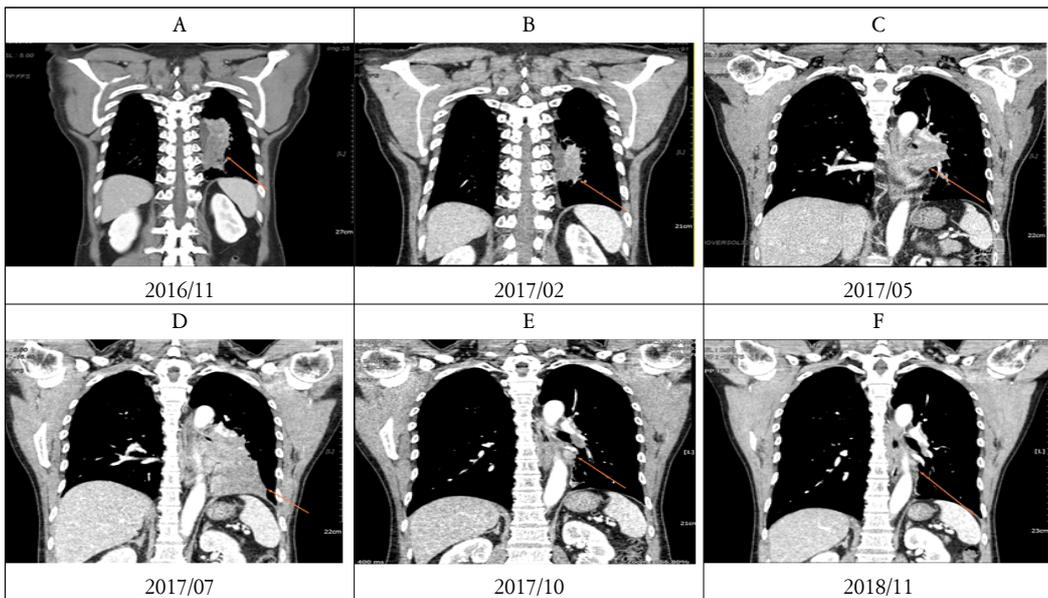


Figure 1b. Comparison of chest computed tomography

- A: Hypermetabolic nodule in left lower lobe of lung. (2016/11)
- B: Decreased in extent of proximal of primary tumor in the left lower lobe. (2017/02)
- C: Increased extent of primary lung cancer in the left lower lobe with direct invasion into ipsilateral inferior pulmonary vein. (2017/05)
- D: Increased extent of primary lung cancer in the left lower lobe with direct invasion into ipsilateral inferior pulmonary vein. (2017/07)
- E: After 5 cycle of CTx(Pembrolizumab), extent of proximal of primary tumor in the left lower lobe has decreased by more than 30%. (2017/10)
- F: No change in extent of primary tumor in the left lower lobe. (2018/11)

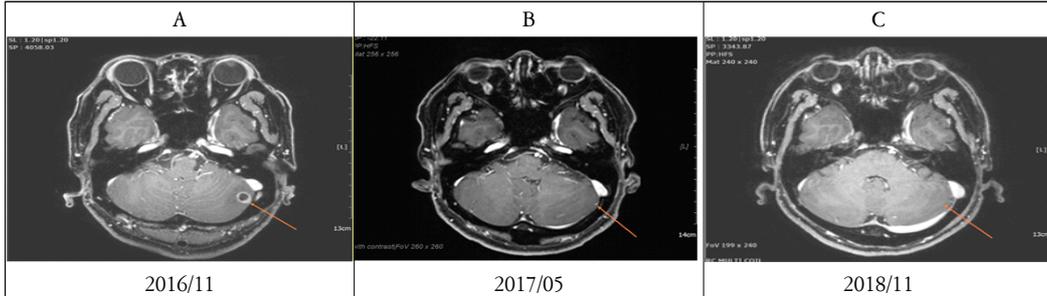


Figure 2. Comparison of brain magnetic resonance imaging

A: Left cerebellum metastasis. (2016/11)

B: Improvement of brain metastasis without newly developed enhancing lesion. (2017/05)

C: No evidence of newly developed metastatic lesion in the brain since May 2017. (2018/11)

Since being diagnosed with NSCLC\*, this patient has been treating IMT† at the same time. First line CTx‡ was conducted with Alimta/Cisplatin from December 2016 to May 2017. The CTx was changed to Docetaxel due to increase of tumors in May 2017. After 2 cycles of CTx, the tumor increased further, and CTx was changed to Pembrolizumab. After 5 cycles of CTx, extent of proximal of primary tumor in the LLL§ has decreased by more than 30%. Since then, it has maintained SD||.

\*NSCLC: Non-Small-Cell-Lung-Cancer, †IMT: Integrative Medicine Therapy, ‡CTx: Chemotherapy §LLL: Left Lower Lobe, ||SD: Stabel Disease

### 3) 주소증 변화:

(1) 통합의학치료를 진행하면서 17년 11월 진단 당시에는 말을 할 때마다 마른기침이 동반되고, 야간에 특히 더 심해 이로 인한 수면장애를 호소하였으며 기침의 정도는 VAS 8에 해당하였다. 가래는 하루에 1~5회, 소량 나오는 정도였다. 청폐탕(Cheongpyetang), 경방황련해독탕(Kyoungbang Hwangryeonhaedoktang)을 16년 12월부터 17년 07월까지 기침, 가래의 증상관리 목적으로 투여하였고, 1주일 뒤 마른기침의 정도는 VAS 5-6점으로 감소하여 유지되었고, 2017년 1월에는 기침, 가래 호소 없이 VAS 0에 해당되었으며, 17년 2월 Chest CT상 좌측 폐종양의 크기가 7.2cm(Figure 1a. A)에서 4.8cm로 감소하였음을 확인하였다(Figure 1a, 1b. B).

그 후 2017년 5월 좌측 폐하엽 종양 크기의 증가와 동측 폐정맥 침범 소견으로 기침 양상이 비슷하게 VAS 7점으로 호소하였으나, 상기 약물을 동일하게 복용하면서 VAS 5-6점을 유지하여 6월 말부터 호전되었고, 17년 7월 Pembrolizumab으로 항암제 변경 후 기침, 가래

는 완전히 소실되어 VAS 0에 해당했다.

(2) 2017년 5월 Left lower lobe(LL)에 원발종양이 inferior pulmonary vein에 직접적으로 침습한 것으로 인한 객혈, 호흡곤란, 전신 쇠약감의 증상관리를 목적으로 지혈환(Jihyeolhwan)과 크라시에 육군자탕(Kracie Yukgunjatang Ext. Fine Gran.)을 2017년 7월부터 2018년 6월까지 투여했다. 17년 7월 말 처음으로 검붉은색 덩어리의 중등도의 객혈(50~100ml)증상을 보였고, 지혈환 복용 후 보름 후에는 객혈증상은 완전히 소실되었다. 육군자탕 복용 후 종양의 감소와 더불어 17년 7월 VAS 7로 호소하던 기력저하도 현재는 항암 당일에도 가벼운 산행을 하는 등 VAS 1-2점을 나타내었다.

(3) 2018년 12월 현재, Pembrolizumab을 진행하면서 객혈, 호흡곤란, 기침, 가래의 증상호소는 전혀 없으며, 항암 당일에도 가벼운 산행을 하는 등 전신쇠약감도 개선되었고 면역항암제의 흔한 부작용 호소도 없었다.

## 고찰

본 증례에서 다루는 Pembrolizumab은 humanized IgG4 PD-1 단클론항체로서 기존 화학항암요법에 비해 PFS, ORR, OS, 폐암 증상 및 삶의 질을 향상시키며, 부작용 또한 덜하다. 하지만, 기존의 세포독성항암제나 표적치료제에 비해서 덜하다고는 하나 PD-1 면역관문억제제를 받은 환자 중 20% 이상은 피로감, 발진, 소양감, 기침, 설사, 식욕부진, 변비, 관절통 등, PD-L1 면역관문억제제를 받은 환자는 피로, 발진, 간질성 폐렴, 갑상선 기능 저하증, 갑상선 기능 항진증을 호소하였는데,<sup>9)</sup> 이처럼 다양한 종류의 면역항암제의 활발한 사용으로 인하여 암 환자의 장기 생존율이 증가하고 있지만 면역 항암제 사용 증가에 따라 부작용도 증가하고 있으며,<sup>10)</sup> 이러한 부작용의 극복을 위한 연구가 필요한 과제이다.

한의학에서는 인체 내의 精, 氣, 神, 血, 津液 등의 생리기능을 강화시켜 각 면역인자를 활성화시키는 방식의 치료를 면역요법이라 할 수 있다. 과거에는 경구투여방식의 면역력 증강에 대한 연구가 많았으나, 최근에는 藥鍼을 이용하여 혈맥 및 혈위 주입의 방법으로 면역력을 증강시킨 연구가 보고 되었다. 권 등<sup>21)</sup>은 山養山蔘藥鍼을 증류 추출하여 제조한 藥鍼액을 경혈주입 또는 혈맥주입의 방법으로 투여한 동물실험, in vitro 실험에서 항암 및 항산화 효과가 있음을 보고하였고, 임상적으로 山養山蔘藥鍼이 간, 폐전이 대장암<sup>22)</sup>, 폐암<sup>23)</sup>에 효과 있음이 보고되었고, 산삼약침의 파낙센(Panacene), 베타엘레멘(β-Elementene) 등의 sesquiterpene계 화합물과 quercetin, hesperidin 그리고 anthocyanidin 등의 flavonoids 성분들은 항암, 항산화, 그리고 암세포의 전이억제 효과가 있는 것으로 보고되고 있다.<sup>24)</sup> 면역약침에는 산삼, 행인, 섬수약침이 함유되어 있으며, 산삼에 포함된 파낙시돌 성분은 항암제의 부작용인 오심, 구토, 전신무

기력 등을 완화하고, 면역세포의 기능을 활성화하며, 세포성 면역에 관계된 T림프구의 생성을 증가시켜 항암면역을 증가시키고 암의 성장을 감소시키거나 막을 수 있다는 연구결과가 보고되어 있고,<sup>25)</sup> 행인약침은 아미그달린, 레트릴 항암물질이 함유하고 있어 시안화수소(HCN)와 β-glucosidase 효소가 암세포 사멸에 효과적임이 보고되어 있다.<sup>26)</sup> 섬수약침은 두꺼비 이하선과 피부선에서 분비되는 분비물을 채취하여 가공한 것으로 Bufalin, cinobufagin, cinobufotalin 등은 강력한 국소 마취작용과 항암효과가 있는 것으로 알려져 있으며 최근 연구에 의하면 임상적으로 울혈성 심부전증, 국소마취, 간암, 식도암, 분문암, 위암, 피부암, 유선암 및 백혈병 등에 활용되고 있고<sup>27)28)</sup>, 각종 암성 동통에도 응용되는 것으로 알려져 있다.<sup>29)30)</sup>

훈증요법은 外治療法의 하나로 약을 피부나 호흡기 등 九竅에 다양한 자극의 방법을 통하여 적용하는 방법이다. 熏法은 약물을 煎湯하여 환부에 쏘이는 것과 약물을 태워서 연기를 쏘이는 방법으로, 熏은 「說文」에서 ‘火烟上出也’로, 「中華大字典」에서는 ‘香氣也’, ‘蒸也’라고 하였다.<sup>31)</sup> 최근 들어 한방 外治療法에 대한 관심이 증가하면서 향기요법이나 훈증요법을 이용하는 한방치료가 증가하고 있으며, 특히 호흡기계 점막을 통한 약물의 직접적인 흡수가 가능하다는 점에서 폐암으로 진단받은 환자들에게 유의미한 치료로 생각된다.

淸肺湯은 항원 투여 시 slow reacting substance of anaphylaxis(SRS-A)방출을 저해하고, 또 흡소닌화된 zymosan에 의해 인체에서 Leukocytes가 분비될 때 활성산소의 생성을 억제하며, 토끼에서는 기관지 내의 지방산 분비를 증가시키고 폐 조직의 염증을 완화시키며, 기관 점막 섬모의 수송을 촉진시키는<sup>32)</sup> 등 여러 기전으로 기도 염증에 있어 효과를 나타낸다.

黃連解毒湯은 葛洪의 《肘後備急方》에 처음으로 수록되었으며 黃芩, 黃連, 黃柏 및 梔

자로 구성되고 藥性은 苦寒하여 清熱解毒, 健胃平肝 등의 효능이 있어 일체의 實熱火毒이 三焦에 가득차서 나타나는 大熱煩燥, 口燥咽乾, 錯語不眠 등의 증상과 熱病으로 인한 吐血, 衄血 심한 熱로 인한 發狂, 身熱下痢, 濕熱黃疸, 小便黃赤, 舌紅苔黃, 脈數有力 등의 증상에 사용되며<sup>33)</sup>, 黃連解毒湯의 효능에 대한 연구로는 항산화작용<sup>34)</sup>, 소염작용<sup>35)</sup>, 암세포 증식 억제 효과<sup>36)</sup>가 보고 되어 있어 이들 처방은 염증으로 인한 각종 호흡기계 질환에 효과적이다.

六君子湯은 白朮, 人蔘, 白茯苓, 甘草, 陳皮, 半夏, 生薑, 大棗 등의 약물로 구성되어 있고, 宋代의 陳自明이 저술한 校注婦人良方에 최초로 수록된 처방이며,<sup>37)</sup> 소화기계와 관련된 질환에 많이 사용되고 있는 처방으로, 면역증강 및 항암효과에 대한 연구도 이루어지고 있다.

또, 시스플라틴으로 유발된 식욕부진에 대한 효과를 평가한 교차 임상시험에서 육군자탕군에서 대조군에 비해 식사량 증가와 식욕부진 감소가 유의성 있게 나타났으며,<sup>38)</sup> 육군자탕의 구성약물의 유효성분이 그렐린(Ghrelin) 활성도를 촉진시켜 식욕부진을 개선시킨다는 기전을 제시하였다.<sup>39)</sup>

고농도의 비타민 C는 혈관으로 투여함으로써 항암제의 부작용을 줄여줄 수 있고 항암제가 암세포 내로 들어가는 것을 도와주는 역할을 하며, 단독투여만으로도 암 환자의 생존기간을 늘리고 통증을 완화 시켜준다. 작용기전은 과산화수소수(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)를 생성하여 암세포의 피사를 유발하고, 콜라겐의 합성으로 세포 간의 해리를 막아 암세포가 주위조직으로 침범하지 못하게 하며, 또한 면역글로불린 합성과 림프구의 활성을 촉진시켜 암세포의 공격을 활성화시킨다.<sup>40)41)</sup>

셀레늄은 우리 인체에서 효소를 만드는 중요한 성분으로 특히 해독과정에서 필요한 Glutathione Peroxidase의 구성성분이며, 투여 시

암세포에 대한 면역기능이 강화되고 신생암 발생 억제 효과가 있으며, 림프부종이 있는 경우 염증 경향과 부종의 부피를 감소시키고 혈액수치가 개선되며, 또한 방사선 치료 시 암세포를 파괴하는 효과는 줄어들지 않으면서 정상세포는 보호해준다.<sup>42)</sup>

자타신의 성분인 Thymosin α-1은 골수세포에서 NK-세포, T-세포를 증가시키고 바이러스의 자기복제를 억제하고 항산화제 역할 및 Thymosin의 골수를 보호하는 효과가 있어 항암요법에 의한 골수 피해를 방지한다.<sup>43)44)</sup>

고주파 온열치료는 열 발생으로 암세포에 손상을 주거나, 다른 치료와 병용하여 효과를 상승시키기 위한 목적으로 사용된다.<sup>45)</sup> 온열치료는 흑색종, 두경부암, 유방암, 위장관 및 비뇨생식기의 암, 교모세포종, 육종 등 다양한 고형암에서 종양의 크기 및 생존율 증가를 위해 방사선 치료 및 항암 치료와 병행할 필요가 있다는 근거가 제시된 바 있으며, 이러한 효과는 림프구, 면역원성, 열충격 단백질 등과 관련된 면역세포와 사이토카인에 대한 생물학적 또는 치료적 작용에서 기인한다. 이처럼 고주파 치료는 암세포의 자연 살해(Apoptosis)를 유도하고, 종양에 공급되는 영양분을 차단하여 암세포의 증식을 억제하는 치료로서, 암의 재발과 전이 방지하고 항암화학요법, 방사선요법과 같은 기본 암 치료와 병행할 때 환자의 생존율 개선에 도움을 준다.<sup>46)47)</sup>

상기환자는 2016년 11월 EBUS-TBNA 결과 좌측 폐하엽의 악성종양이 발견되었고, brain MRI상 소뇌전이 보였으며, 조직검사 상 PD-L1 양성(+95) 비소세포성 폐선암 4기 진단을 받았다. 2016년 12월부터 17년 5월까지 Alimta/Cisplatin으로 항암화학요법을 시행하다가 5월 PD소견으로 Docetaxel로 변경했다. 하지만, 2차례 시행 후 PD소견으로 2017년 7월부터 Pembrolizumab으로 항암제 변경했으며, 2016년 12월부터 현재까지 통합의학적 치료를 병용해

왔다. 통합의학적 치료를 위해 한의학적 치료로 산삼약침, 면역약침, 비훈(인삼, 천마), 뜸 치료, 객혈, 전신 무력감 개선을 위해 지혈환(Jihyeolhwan), 크라시에 육군자탕(Kracie Yukgunjatang Ext. Fine Gran.)을, 기침, 가래의 증상 개선을 위해 청폐탕, 경방황련해독탕을 투여했다. 현대 의학적 면역치료로 고농도 비타민C 요법, 셀라나제, 자다신, 고주파온열치료를 병행했다.

병용치료 기간 동안 NCI-CTCAE version 5.0으로 평가했을 때 상기 시술한 통합의학적 치료와 Pembrolizumab의 병용투여로 인한 부작용은 발생하지 않았으며, 치료 기간 중의 AST, ALT 등의 간기능 수치는 정상범위를 유지하여 간독성을 보이지 않았고, BUN, Creatinine 수치도 정상범위 안에서 유지되어 신독성을 보이지 않았다. Pembrolizumab으로 항암제 변경 후 치료 기간 중의 WBC 등 염증관련 수치의 상승은 관찰되지 않았으며 RBC, Hb 수치는 정상범위를 나타내 골수 기능 억제 소견 역시 보이지 않았다(Table 1).

17년 2월 Alimta/Cisplatin 3차례 투여 후 좌측 폐종양의 크기가 7.2cm에서 4.8cm로 감소하였고, 2017년 7월 중 PD소견으로 Pembrolizumab으로 변경하고 5차례 항암화학요법 시행 후 병변이 30% 이상 감소되어 PR소견을 나타낸 뒤, 2018년 11월 현재까지 폐 좌측 하엽의 예 total collapse를 유발하고 있는 근위부의 원발병변의 크기는 큰 변화 없고 질병의 진행을 시사할 만한 새로운 병변이 보이지 않았으며, 2017년 5월 이후 뇌에도 새롭게 전이된 병변의 발견 없이 유지중이다. 그러므로 RECIST 1.1에 근거하여 SD 상태를 유지 중이며, 면역항암제 투여로 인한 흔한 부작용도 관찰되지 않았다(Figure 1a, 1b, 2). 그러나 본 증례에서는 대조군이 없는 1례에 불과하여 Pembrolizumab 단독효과일 가능성을 배제할 수 없는 한계가 있다. 하지만, PD-L1 발현율 50%

이상의 이전에 치료경험이 있는 비소세포폐암 환자군에 Pembrolizumab 2mg/kg every 3weeks 투여 시 OS가 14.9개월에 불과한 것에 비해 상기 환자는 Pembrolizumab과 통합의학적 치료를 병용하여 17개월 동안 PR(partial response) 소견 후 SD(Stable disease)상태를 유지 중이며, 흔히 보이는 면역항암제 투여로 인한 부작용도 전혀 나타나지 않는 점을 고려할 때, Pembrolizumab과 통합의학적 치료의 병행이 종양상태의 불변 및 삶의 질 개선에 기여하였다고 판단되어 보고하는 바이다.

## 결론

PD-L1 변이는 비소세포폐암 환자의 23-28%에서 높은 발현률을 나타내는데,<sup>6)</sup> 비소세포성 폐암의 발생률이 높아 그 임상적으로 중요하다. Pembrolizumab과 더불어 다양한 종류의 면역항암제의 활발한 사용으로 인하여 암 환자의 장기 생존율이 증가하고 있지만, 여전히 원격전이 가 있는 폐암환자의 남녀 전체 5년 상대생존율은 6.1%, 남자의 경우 4.8%, 여자의 경우 9.1%로 매우 불량하다.<sup>2)</sup> 본 증례의 경우 2016년 11월 소뇌전이를 동반한 비소세포성 폐선암 4기 진단을 받았지만, Pembrolizumab 투여와 통합의학적 치료의 병용으로 병변이 30% 이상 감소되어 PR소견을 나타낸 뒤 2018년 11월 현재까지 면역항암제 투여로 인한 부작용 없이 SD 상태를 유지 중이다. PD-L1 발현율 50% 이상의 이전에 치료경험이 있는 비소세포폐암 환자군에 Pembrolizumab (2mg/kg)을 3주 간격으로 투여 시 OS가 14.9개월에 불과한 것에 비해<sup>6)</sup>, 상기 환자는 Pembrolizumab으로 항암제 변경 후 17개월이 지났지만 PR 소견 후 현재까지 SD 상태를 보이며, 흔히 보이는 면역항암제 투여로 인한 부작용도 전혀 나타나지 않는 점을 고려할 때, 통합의학적 치료의 병행이 종양상태

의 불변 및 삶의 질 개선에 기여하였다고 생각된다. 이러한 점에서 본 증례의 의의가 있으나, 대조군이 없는 1례에 불과하여 Pembrolizumab 단독효과일 가능성을 배제할 수 없는 한계를 지닌다. 따라서 향후 통합 의학적 치료와 Pembrolizumab의 병용투여에 대한 추가적인 연구 및 임상시험을 통해 더욱 객관적인 효과 판정이 필요할 것으로 사료된다.

## 참고문헌

- 1) American Cancer Society: Cancer Facts & Figures 2018. Atlanta: American Cancer Society; 2017  
Available from :URL: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2018.html>
- 2) National Cancer Center, Annual report of cancer statistics in Korea in 2015, 2017  
Available from :URL: <http://ncc.re.kr/cancerStatsView.ncc?bbsnum=438&searchKey=total&searchValue=&pageNum=1>
- 3) R. Siegen, D. Naishadham, A. Jemal. Cancer statistics. CA: A Cancer Journal for Clinician 2012, 62(1):10-29
- 4) Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara S, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Bando M, Ohno S, Ishikawa Y, Aburatani H, Niki T, Sohara Y, Sugiyama Y, Mano H. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature 448:561 - .566, 2007
- 5) Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. Nature 511:543 - 550, 2014
- 6) Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 2016;387:1540-1550
- 7) Health Insurance Review & Assessment Service. 「암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」. 건강보험심사평가원 공고 제2018-295호, 2018.11.30. Available from : URL: <https://www.hira.or.kr/bbsDummy.do?pgmid=HIRAA030023010000&brdScnBltno=4&brdBltno=45563&pageIndex=1#none>
- 8) Martin Reck, Delvys Rodríguez-Abreu, Andrew G. Robinson, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1 - Positive Non - Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2016; 375:1823-1833
- 9) Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. Lancet Oncol. 2016 Nov;17(11):1497-1508. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30498-3. Epub 2016 Oct 10.
- 10) Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. Annals of Oncology, 26(12), 2375-2391. doi: 10.1093/annonc/mdv383
- 11) Hofmann L, Forschner A, Loquai C, et al.

- Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016 Jun;60:190-209. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.025. Epub 2016 Apr 13.
- 12) Gaduet TW. Integrative medicine: the evolution of a new approach to medicine and to medical education. *integrative medicine*. 1998;1(2):67-73.
  - 13) 김운용. 유방암 환자의 통합의료서비스 이용 예측 요인. 한양대학교 대학원 석사학위 논문. 2012
  - 14) 구광서. 재발전이암 환자의 통합의학 치료 경험. 한국방송통신대학교 대학원 석사학위 논문. 2016.
  - 15) 진용재. 항암치료와 통합 암치료 병용으로 호전된 전이성 난소 및 자궁 내막암 환자 1례. *대한암한의학회지*. 2014; 19(1): 33-41.
  - 16) 진용재. 항암치료와 통합 암치료 병용으로 호전된 전이성 난소 및 자궁 내막암 환자 1례. *대한암한의학회지*. 2014; 19(1): 33-41.
  - 17) Chen S, Flower A, Ritchie A, Liu J, Molassiotis A, Yu H, Lewith G. Oral Chinese herbal medicine (CHM) as an adjuvant treatment during chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review. *Lung Cancer*.68(2):137-145, 201
  - 18) 조종관, 면역에 관한 동양의학적 고찰, *동양의학*, 12(1):19-23, 1986.
  - 19) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline(version 1.1). *Eur J Cancer* 45: 228-247, 2009
  - 20) National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) v.5.0, 2017. Available for rom [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_5.0/](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_5.0/)
  - 21) Ki-Rok Kwon, A-La Cho, Sun-Gu Lee, The Study on Acute and Subacute Toxicity and Anti-cancer. *Journal of korean pharmacopuncture*. 2003;6(2):7-27
  - 22) Chang-rak Im, Kang Kwon, Young Chan Sur, Sun-Hwi Bang, Seong Shin. A Case of Hepatic and Pulmonary Metastatic Colorectal Cancer Patient Treated by Traditional Korean Therapy and XELOX Chemotherapy. *Journal of korea Traditional Oncology*. 2012;17(1): 17 - 25.
  - 23) Sun-Hwi Bang, Ki-rok Kwon, Hwa seung Yoo. Two Cases of Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Intravenous Cultivated Wild Ginseng Pharma-copuncture. *Journal of korean pharma-copuncture*. 2008;11(2):13-19.
  - 24) 약침학 2판. 대한약침학회학술위원회.약침의학연구소. 229, 2011
  - 25) 임세영, 이수진, 권기록. 산삼약침이 Colon26-L5 암세포주를 이용한 간전이 모델의 항암 및 면역증진에 미치는 영향. *대한침구학회지* 2006;23(1):133
  - 26) Toriyama-Baba H, Iigo M, Asamoto M, Iwahori Y, Park CB, Han BS, et al. Organotropic chemopreventive effects of n-3 unsaturated fatty acids in a rat multi-organ carcinogenesis model. *Jpn J Cancer Res* 2001;92(11):1175-83.
  - 27) Petrovich Z, Stanley K, Cox JD, Paig C. Radiotherapy in the management of locally advanced lung cancer of all cell types:

- final report of randomized trial. *Cancer* 1981;48:1335-40.
- 28) Chen YM. Update of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J Chin Med Assoc* 2013;76:249-57
- 29) 김동식, 조종관, 항암제로 활용되는 섬여 및 섬수에 관한 문헌적 고찰, 대전대학교 한의학연구소논문집 4, 117-128, 1996
- 30) 顏正華, 王筠默, 中藥現代研究與應用(第5卷), p.5212~5231, 學苑出版社, 북경, 1997.
- 31) Lee BW, Kim EH, Kim KW, Park HG. Fumigation Therapy and Aroma Therapy in Wai-Tai-Mi-Yao. *Korea Institute of Science and Technology Information* 18(3):116-125, 2005.
- 32) Miyamoto K, Furusawa K, Kuroiwa A, Saito M, Miyata T, Furukawa T. Effects of qing-fei-tang on the airway inflammation and clearance. *Am J Chin Med*. 1990;18(1-2):5-18.
- 33) 김동찬, 노승현, 이상인, 이영중, 주영승. 방제학. 서울:영림사. 1990:111-3,263-4.
- 34) Fushinati S, Tsuchiya K, Minakuchi K, Takasugi M, Murakami K. Studies on attenuation of post-ischemic brain injury by Kamp medicines inhibitory effects of fress radical production. *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*. 1994;114(6):388-94.
- 35) Mizukawa H, Yosshida K, Honmura A, Uchiyama Y, Kaku H, Nakajima S, Haruki E. The effect of Oren-gedoku-to on experimentally-inflamed rats. *American Journal of Chines Medicine*. 1993;21(1):71-8
- 36) 성현경. 黃連解毒湯이 數種의 人間 癌細胞 增殖에 미치는 影響. 동국대학교 석사학위논문. 2010.
- 37) 陳自明. 婦人良方校注補遺. 上海:上海科學技術出版社. 1991.
- 38) Ohno T, Yanai M, Ando H, Toyomasu Y, Ogawa A, Morita H, et al. Rikkunshito, a traditional Japanese medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in humans. *Clin Exp Gastroenterol*. 2011;4:291-6.
- 39) Fujitsuka N, Uezono Y. Rikkunshito, a ghrelin potentiator, ameliorates anorexia-cachexia syndrome. *Front Pharmacol*. 2014;10(5):271.
- 40) McCormick WJ. Cancer: the preconditioning factor in pathogenesis; a new etiologic approach. *Arch Pediatr* 1954; 71 (10): 313 - 2.
- 41) McCormick WJ. Ascorbic acid as a chemotherapeutic agent. *Arch Pediatr* 1952; 69 (4): 151.
- 42) Sharif-Khatibi L, Kariminia A, Khoei S, Goliaei B. Hyperthermia induces differentiation without apoptosis in permissive temperatures in human erythroleukaemia cells. *Int J Hyperthermia* 2007 Dec;23(8):645-655.
- 43) Rasi G, Silecchia G, Sinibaldi-Vallebona P(1994). Anti-tumor effect of combined treatment with thymosin alpha 1 and interleukin-2 after 5-fluorouracil in liver metastases from colorectal cancer in rats. *International Journal of Cancer* 57:701-705
- 44) Mastino A, Favalli C, Grelli S(1992). Combination therapy with thymosin alpha 1 potentiates the antitumor activity of interleukin-2 with cyclophosphamide in the treatment of the Lewis Lung carcinoma in

- mice. International Journal of Cancer 50:493-499
- 45) van der Zee J. Heating the patient: a promising approach? Ann Oncol. 2002 ;13(8):1173-1184.
- 46) Sharif-Khatibi L, Kariminia A, Khoei S, Goliaei B. Hyperthermia induces differentiation without apoptosis in permissive temperatures in human erythroleukaemia cells. Int J Hyperthermia 2007 Dec;23(8):645-655.
- 47) Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. Lancet Oncol 2002 Aug;3(8):487-497.