

알렉티닙과 삼칠충초정을 병용하여 호전된 진행성 비소세포성 폐암환자 1례

고명현* · 명지수* · 박소정 · 전형준 · 이연월 · 조종관 · 유화승**

¹대전대학교 둔산한방병원 동서암센터

Abstract

A Case Report of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patient Treated with Samchilchoongcho-Jung in Conjunction with Alectinib

Myung-hyun Ko*, Ji-soo Myong*, So-jung Park, Hyung-joon Jeon, Yeon-weol Lee,
Chong-kwan Cho, Hwa-seung Yoo**

East West Cancer Center, Dunsan Korean Medicine Hospital of Daejeon University

Received 30 May 2019, Revised 17 June 2019, Accepted 19 June 2019

Objective: The purpose of this study is to report the clinical effectiveness of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with Samchilchoongcho-Jung (HAD-B1) in conjunction with Alectinib.

Methods: The patient was diagnosed with Anaplastic lymphoma kinase (ALK) mutated (2+) non-small cell lung cancer adenocarcinoma stage IV, suffering from edema of lower extremities, dyspnea, pleural effusion, general weakness, insomnia. The patient being treated with Alectinib was treated with Samchilchoongcho-Jung (HAD-B1) for disease control and symptom management. The clinical outcomes were measured by National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event (NCI-CTCAE), Numeral rating scale (NRS) and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Results: After treatment, dyspnea and edema of lower extremities was relieved from NRS 7 to 5, and 6 to 1 respectively. And ECOG score of the patient was improved from grade 3 to 2.

*These authors contributed equally to this work

**교신저자 : 유화승(Hwa-seung Yoo)

대전시 서구 대덕대로 176번길 75, 대전대학교 둔산한방병원

동서암센터 Tel : 042-470-9132, Fax : 042-470-9006, E-mail : altyhs@dju.kr

During and after treatment, we didn't find any severe toxicities on laboratory findings.

Conclusion: This case study suggests that Samchilchoongcho-Jung (HAD-B1) may improve symptom relief and life quality of NSCLC patient in conjunction with Alectinib.

Key words: Non-small cell lung cancer, adenocarcinoma, ALK mutated, Herbal Medicine, Quality of Life, Alectinib, pleural effusion

I. 서론

폐암은 폐에 발생하는 악성종양으로 세계적으로 가장 흔한 악성종양 중 하나이며 남성과 여성 모두에서 암으로 인한 사망의 주요 원인이다.¹⁾

2016년의 폐암 전체 발생 건수 25,759건 가운데 샘암종이 45.8%, 편평상피세포암이 22.8%, 대세포암이 1.4%를 차지했다. 비소세포폐암 중 가장 높은 빈도로 발생하는 샘암종은 폐의 샘세포에서 발생하며 폐의 말초 부위에서 많이 발견된다. 여성이나 비흡연자도 발생할 수 있고, 크기가 작아도 전이가 되어 있는 경우가 많고 최근 들어 발생빈도가 더 증가하는 추세를 나타내고 있다.²⁾

비소세포폐암의 근치적 치료법은 절제술이지만 환자의 다수가 처음 진단 당시 이미 국소적으로 진행되었거나 전이가 일어난 상태이기 때문에 항암치료가 진행된 비소세포암의 주요 치료로 최근까지 분자학적 표적치료가 중요하게 여겨지고 있다. 표피성장인자수용체(epidermal growth factor receptor; EGFR)와 관련된 분자생물학적 변형이 관찰되면서 폐암의 치료제 개발과 함께 예후가 향상되고 많은 연구가 진행되었다. 2007년에 EML4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4)를 포함한 역행성림프종키나아제(anaplastic lymphoma kinase, ALK)의 융합이 비소세포성 폐암에서 발견된 이후, ALK 유전자에 대한 연구는 ALK 표적치료의 일환으로 주목받고 있다. Crizotinib,

Ceritinib, Alectinib 등의 ALK inhibitor로 작용하는 약들이 개발되어 EGFR 유전자 변이가 없는 비소세포폐암 환자에서 EML4-ALK 융합이 관찰되는 환자의 표적치료제로 사용되고 있다.³⁾

하지만 Alectinib (ALECENSA®)과 같은 ALK inhibitor는 변비와 메스꺼움 등의 비특이성 위장관 증상 외에 부종, 근육통, 빈혈, 시력 장애, 광과민증 및 발진 등 여러 부작용을 초래한다.⁴⁾ 이런 부작용에 대한 통상치료의 한계로 최근에는 통상치료와 한의학 혹은 대체의학을 병행하는 통합적인 암 치료에 대한 수요가 늘고 있으며, Crizotinib을 복용하는 ALK 양성 진행성 비소세포성 폐 샘암종 환자의 병용치료는 연구되고 있지만,⁵⁾ Alectinib의 병용치료에 대한 연구는 아직 보고가 없는 실정이다.

이에 저자들은 ALK 양성(2+) 진행성 비소세포성 폐 샘암종 IV기(Stage IV, NSCLC adenocarcinoma) 진단 후 Alectinib 2회 치료 후 심한 하지 부종 및 흉수로 항암치료를 중단하였다가 이노제 복용 후 흉수가 줄어들어 Alectinib half dose로 항암치료를 다시 시작하는 57세 여성 환자에 대해 한약제제인 삼칠충초정을 병용 치료한 환자에 대하여 흉수 및 하지 부종의 감소 등 호전 양상을 보였기에 이를 보고하고자 한다.

II 증례

본 증례의 연구를 위해 환자동의서 및 대전대학교 둔산한방병원 기관생명윤리위원회

(Institutional Review Board, IRB)의 심의면제 (DJDSKH-19-E-05-1)를 획득하였다.

으며 2019년 2월부터 본원에 병용치료를 목적으로 입원하였다.

1) 환자

이오, 만 57세 여성

6) 주소증 및 변증소견

호흡곤란, 전신 쇠약감, 하지 부종, 불면, 舌淡紅 薄白苔, 脈微細

2) 병용 치료 기간

2019년 2월 22일~2019년 3월 16일(23일간)

7) 임상병리검사 결과

치료기간 동안 aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) 등의 간기능 수치는 정상범위를 유지하여 간독성을 보이지 않았으며, blood urea nitrogen (BUN), Creatinine 수치도 정상범위를 유지하여 신독성 역시 보이지 않았다. 치료 기간 중에 White blood cell (WBC), C reactive protein (CRP)등 염증관련 수치는 상승되지 않았으며, Red blood cell (RBC), Hemoglobin (Hg)의 경미한 감소가 관찰되었으나 골수 기능이 억제된 소견이라 보기 어려웠다.

3) 진단 시 조직검사 및 병기

- (1) 최초 진단 : 2018년 12월 19일
- (2) 조직검사 및 병기 : Non small cell lung carcinoma (NSCLC), Stage IV, adenocarcinoma, Immunohistochemistry 상 ALK 양성(2+)

4) 과거력, 가족력 및 사회력

- (1) 과거력 : 2011.12월경 - 2012.6월경 TB
- (2) 가족력 : 父 - 폐암
- (3) 사회력 : 음주나 흡연이력 없음.

8) 복용약물

- (1) 알레센자 캡슐 150 mg(4T Bid), Alectinib hydrochloride (micronized) 161.33 mg
- (2) 라식스정 40 mg(0.5T Qd), Furosemide 40 mg
- (3) 스틸녹스 10 mg (1T Hs), Zolpidem Tartrate 10 mg
- (4) 뮤코펙트정 30 mg(3T Tid), Ambroxol hydrochloride 30 mg
- (5) 레브로콜정 60 mg(3T Tid), Levodropropizine 60 mg
- (6) 하나인산코데인정 20 mg (3T Tid), Codeine phosphate 20 mg
- (7) 메게이스에프 내복 현탁액 625 mg/ 5 mg (1T Qd) Megestrol Acetate 625 mg
- (8) 삼칠충초정(2T Bid) : Panax notoginseng

5) 현병력

상기환자는 2018년 12월 oo병원에서 흉부 컴퓨터 단층영상검사(Computed Tomography, CT)를 통하여 우측폐의 악성 종양을 진단 받았으며, 좌측폐로의 전이(lung to lung)가 관찰되었다. 조직검사 상 ALK 양성(2+) 비소세포성 폐암 IV기 진단을 받았다. oo병원에서 2019년 2월 1일부터 Alectinib 복용시작하였으나, 하지부종 및 흉수로 인하여 2019년 2월 14일부터 항암치료 중단 후 이노제 복용을 시작하였다. 2019년 2월 21일 oo병원에서 Chest X-ray 상 흉수 줄어든 소견 받고 2019년 2월 22일부터 Alectinib half dose로 항암치료를 다시 시작하였

Radix 81 mg, Cordyceps militaris 61.5 mg, Panax ginseng C.A. Meyer 61.5 mg, Boswellia carterii BIRDWOOD 46 mg

(9) 옥발정(3T Tid) : Maydis Stigmata 250 mg

9) 평가도구

(1) National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event (NCI-CTCAE) : NCI-CTCAE는 암치료에 사용되는 약물의 부작용의 표준화된 분류 기준이다.⁶⁾

(2) 혈액검사 : 삼칠충초정의 안전성을 검사하기 위하여 간기능 검사 및 신장 기능 검사를 시행하였고, 종양표지자인 Carcinoembryonic 21-1)을 측정하여 병용 투여 시작 전과 후의 변화를 관찰하였다. 또한 WBC와 CRP 수치 등 염증반응과 관련된 항목의 변화를 관찰하였다.

10) 치료경과

(1) 부작용 또는 독성 : NCI-CTCAE version 5.0으로 평가했을 때 삼칠충초정과 Alectinib의 병용투여로 인한 부작용은 발생하지 않았다. 치료 기간 중의 AST, ALT 등의 간 기능 수치는 정상범위를 유지하였으며, BUN수치는 정상보다 약간 증가였지만, Creatinine 수치는 정상범위 안에서 유지되었다. 치료기간 중의 WBC, CRP 등 염증관련 수치의 상승은 보이지 않았으며, RBC, Hb 수치는 정상범위 보다 경미한 감소를 보였다.

(2) 삶의 질 : 환자는 호흡곤란 및 하지부종 등의 증상을 호소하며, 일상생활에 불편감을 호소하였고, ECOG Grade 3에 해당하였다.⁷⁾

2019년 2월 22일 입원 당시 호흡곤란 증상은 NRS 7로 nasal O2 2L를 유지하고 있어야 하며, 하지 앓을 시 불안 증상이 존재하였으며,

Table 1. Prescription of Herbal Medicine

	2019/02/23	2019/03/05
WBC (x 103/ μ l)	8.7	9.0
RBC (x 106/ μ l)	3.29	3.24
Hb (g/dl)	9.9	9.8
Platelet (x103/ μ l)	4.69	3.52
CRP (mg/dl)	0.18	0.03
Albumin (g/dl)	3.3	3.5
Total bilirubin (mg/dl)	0.73	0.85
AST (U/l)	20	23
ALT (U/l)	12	11
ALP (U/l)	92	73
r-GTP (U/l)	23	17
BUN (mg/dl)	15.9	24.6
Creatinine (mg/dl)	0.52	0.62
INR	1.27	1.08
Cyfra21-1 (ng/ml)	3.1	
CEA (ng/ml)	2.14	

* WBC : white blood cell, RBC : red blood cell, Hb : hemoglobin, CRP : Creactive protein, AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, ALP : alkalinephosphatase, γ -GTP : gamma-glutamyl transferase, BUN : blood urea nitrogen, INR : international normalized ratio, CEA : carcinoembryonic antigen, Cyfra 21-1 : cytokeratin 19-fragments

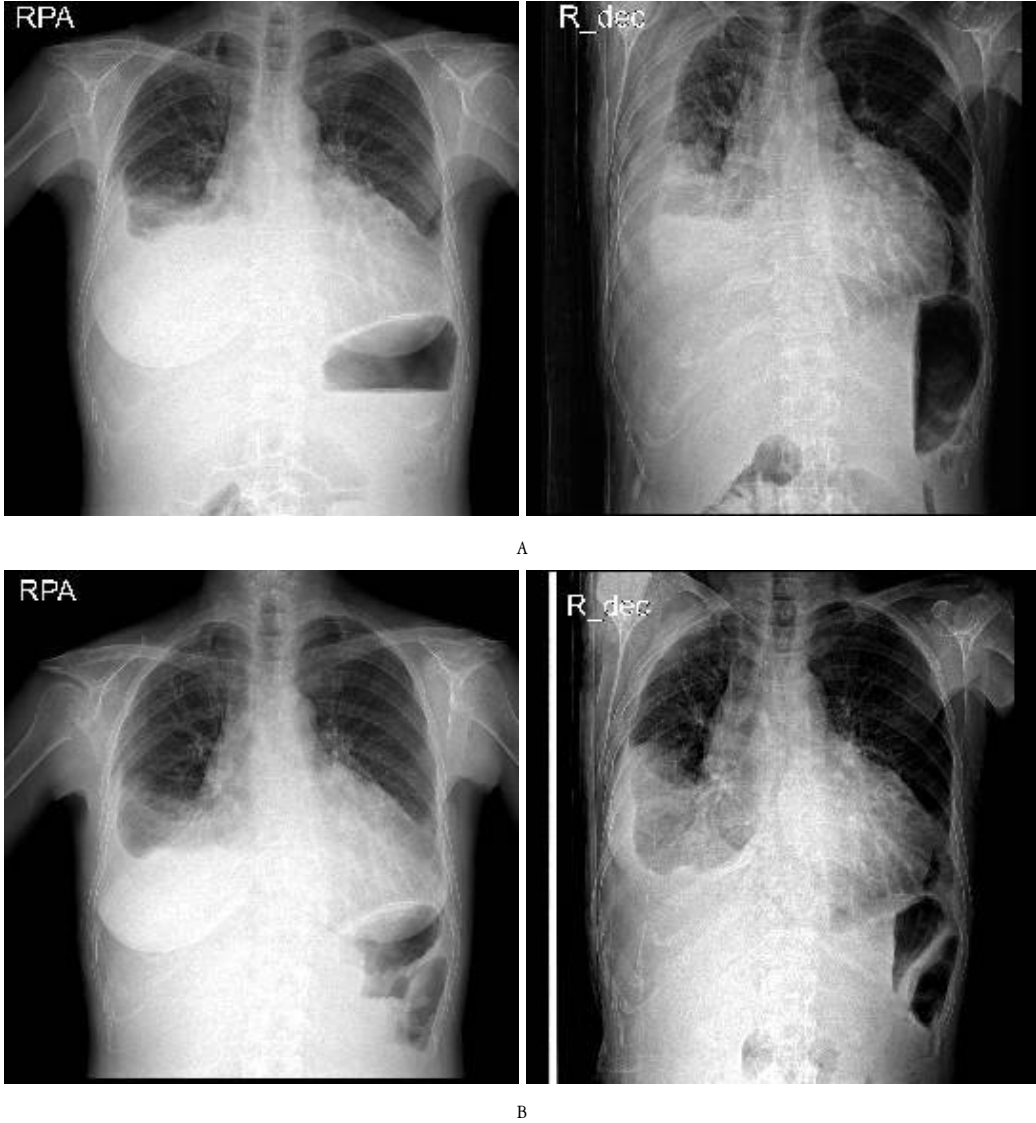


Figure 1. Comparison of pleural effusion on Chest X-ray
(A) Chest PA & Rt.Decubitus(2019/02/23)
(B) Chest PA & Rt.Decubitus(2019/03/09)
Pleural effusion was improved slightly since 2019/02/23

NRS 5로 Nasal O2 공급 없이도 일상생활이 가능하게 되었다. 또 하지부종과 흉수의 경우 입원 당시 NRS 6에서 삼칠충초정과 옥발정 병용치료로 인하여 NRS 1로 감소하였고, ECOG Grade 3에서 Grade 2로 호전이 보였다.

Ⅲ 고찰 및 결론

2017년 전체 사망자 중 암으로 사망한 사람은 총 78,863명(27.6%)으로 높은 비중을 차지하고 있는데 이 중 폐암은 22.8%로 1위이며,

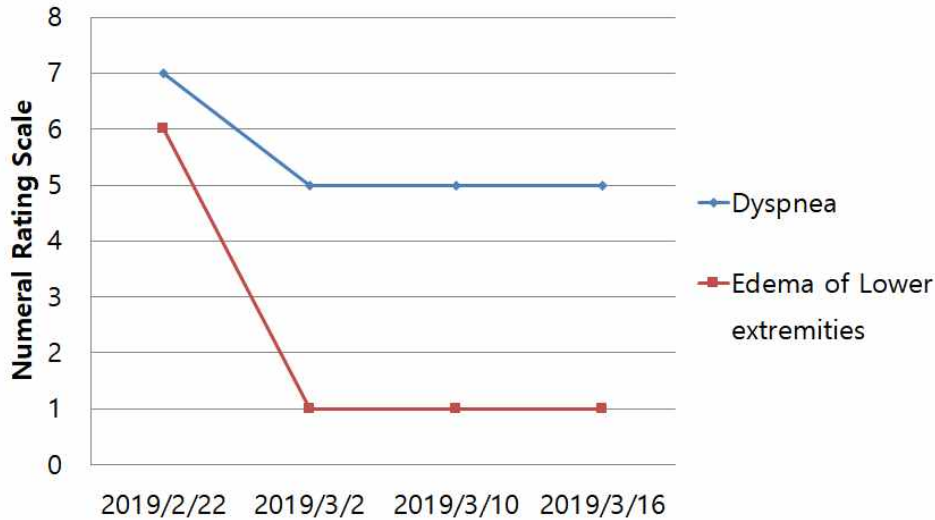


Figure 2. Changes of numerals rating scale on clinical symptoms

Numerals rating scales of edema of lower extremities was improved markedly and dyspnea was improved slightly

그다음으로는 간암(13.6%), 대장암(11.1%), 위암(10.2%), 췌장암(7.3%) 순이다.⁸⁾ 폐암의 2012년에서 2016년까지의 평균 5년 생존율은 28.2%로 최저 생존율인 췌장암(11.4%)에 이어 두 번째로 낮은 수치이다.⁹⁾ 비소세포폐암 환자의 55~80%가 처음 진단 당시 이미 국소적으로 진행되었거나 전이가 일어난 상태로 근치적 절제술을 적용할 환자가 적다는 한계가 있다. 근치적 절제를 할 수 없는 III~IV기 환자들의 치료는 생존 기간의 연장과 증상 완화를 목표로 한 항암 화학요법을 주로 하며,⁸⁾ 한의학 혹은 대체의학이 병용되기도 한다.¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾

본 증례의 환자는 2018년 12월 ALK 양성(2+) 비소세포성 폐렴암종 4기 진단을 받고 2019년 2월 1일부터 Alectinib으로 항암치료를 시행하였다. Alectinib은 ALK를 억제하는 티로신 키나아제 수용체 억제제(tyrosine kinase receptor inhibitor)로 ALK의 인산화 및 활성화를 억제하여 종양 세포의 생존력을 감소시키거나 변비와 메스꺼움, 부종, 근육통, 빈혈, 시력 장애, 광과민증 및 발진 등의 부작용을 나타내는 것

으로 알려져 있다.¹³⁾ 본 증례의 환자는 Alectinib의 부작용으로 하지 부종이 발생하였으며, 흉수로 인하여 항암치료를 지속적으로 하기 힘들었다. 2019년 2월 14일부터 항암치료를 중단 후 이뇨제를 처방받아 복용하다가 2019년 2월 21일에 흉수가 줄어든 소견을 받고 2019년 2월 22일부터 Alectinib half dose로 항암치료를 다시 시작하면서 본원에 내원하였다. 내원 당시 주소증으로 호소한 호흡곤란, 전신 쇠약감, 하지부종, 불면 등의 증상을 개선하기 위해 2019년 2월 22일부터 2019년 3월 16일까지 본원에서 병용치료를 받았다. 통상적으로 심한 흉수가 발생하거나 하지부종과 같은 부작용이 발생할 경우에는 기존 항암치료를 중단하고 대증요법을 시행해야하나 부작용 발생을 억제하면서 항암치료를 꾸준히 이어가기 위해 병용치료를 시행하였다. 환자의 기존 치료약과 삼칠충초정, 옥발정 등의 한약을 병용하였다. 삼칠충초정은 동충하초, 삼칠근, 인삼, 유향 4가지 약재로 구성되며, 폐암의 직접적 치료 한약으로 알려져 있으며 폐암의 증식억제, 전이 재발 억제작용이 있

는 것으로 알려져 있다.¹⁴⁾ 특히 동충하초와 삼철근은 신생혈관형성인자 중 섬유아세포 성장인자를 억제하며, 세포사멸(Apoptosis)를 촉진하여 폐암의 증식억제 작용을 한다.¹⁵⁾¹⁶⁾ 또한 Crizotinib과 삼철충초정의 병용 투여를 통한 Crizotinib의 내성 억제 효과가 연구되고 있다.⁵⁾ 옥발정은 옥미수로 이루어진 약으로, 이는利尿退腫, 利膽退黃, 腎炎水腫 등의 효능을 가지고 있다. 옥미수는 안지오텐신 전환효소(Angiotensin converting enzyme ; ACE)를 억제시키는 효과가 있으며,¹⁷⁾ ACE 억제제는 수축기 혈압과 이완기 혈압을 낮출 뿐만 아니라 하지 부종을 감소시킬 수 있는 방법으로 알려져 있다.¹⁸⁾

삼철충초정과 Alectinib의 병용투여를 NCI-CTCAE version 5.0으로 평가하였으나 부작용은 발생하지 않았다. AST, ALT 등의 간 기능수치는 정상범위를 유지하여 간독성은 보이지 않았으며, BUN의 상승은 보였지만 정상수치에서 약간 상승하였고 Creatinine 수치는 정상범위를 유지하여 신독성은 없다고 볼 수 있다. (Table 1)

상기 환자는 본원에 내원할 당시 호흡곤란 증상은 NRS 7로 Nasal O₂를 유지하고 있어야 했지만, 치료 후 NRS 5로 Nasal O₂ 공급 없이도 일상생활이 가능하게 되었다. 또 하지 부종의 경우에도 치료 전 NRS 6으로 이뇨제를 지속적으로 복용하고 있었으나, 이뇨 촉진 한약제를 병용투여 후 NRS 1로 크게 감소하였다. 또한, Chest X-ray 검사 상 폐실질 부위에 음영의 감소를 나타내어 증상이 개선되었음을 알 수 있었다. 이는 환자가 2019년 2월 14일부터 복용한 Furosemide의 역할이라고 볼 수도 있지만 이뇨제 저항성 흉수의 경우에는 이뇨제를 복용함에도 불구하고 흉수의 호전이 크지 않다는 것이 연구되고 있다.¹⁹⁾²⁰⁾ 이에 삼철충초정 중심의 병용치료는 Alectinib으로 유발된 edema of

lower extremities의 부작용과 Pleural effusion의 개선 및 삶의 질 향상 등의 의의가 있음을 알 수 있다.(Figure1)(Figure 2)

다만 상기 환자의 증상이 전반적으로 개선되었지만 전체적인 치료 기간이 길지 않았기에 삼철충초정의 폐암의 전이 및 증식 억제에 대한 효능과 Alectinib의 내성 억제 효능을 평가할 수 없는 한계를 가진다. 하지만 Pleural effusion과 edema of lower extremities의 감소가 이전에도 Furosemide를 복용하고 있었음에도 불구하고 증상의 개선이 미비했던 점을 감안한다면 삼철충초정과 옥발정 중심의 병용치료가 가지는 의의가 있음을 시사한다.

최근 암 치료의 경향은 통상 의학적 치료에 이를 보완할 수 있는 한의학이나 다른 대체 의학적 치료를 병행하는 통합 의학적 암 치료로 발전하고 있다. 암의 한의학적 치료에 대한 연구도 활발히 진행되고 있으나 통상의학에서 진행되고 있는 연구에 비해 많이 부족한 것이 현실이다. 향후 ALK 양성 비소세포폐암 환자의 Alectinib과 병용치료의 다양한 임상적 연구가 필요할 것으로 판단된다.

IV 감사의 글

이 연구는 보건복지부와 한국 보건산업진흥원 한의기반 융합기술 개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임. (과제고유번호 : HI19C337)

V 참고문헌

- 1) Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. Lung cancer. In AJCC Cancer Staging Manual. 7th edition. 254-255, 2010
- 2) Ministry of Health and Welfare. Korea

- Central Cancer Registry of National Cancer Center, 2018
Available from URL
https://www.cancer.go.kr/lay1/program/S1T211C223/cancer/view.do?cancer_seq=4061&menu_seq=4066
access date 23.05.2019
- 3) Sasaki T, Scott J.R, ChirieaccPasi. R, Jännea A. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer European. J of Cancer 46(10):1773-1780, July 2010
- 4) FDA Professional Drug Information
Available from URL
<https://www.drugs.com/pro/alecensa.html>
access date 23.05.2019
- 5) Ha SJ, Song SI, Park SJ, Jeon HJ, Lee YW, Cho CK, Yoo HS. A Case of Patient with Non-Small Cell Lung Carcinoma Treated with Samchilchoongcho-Jung in Conjunction with Crizotinib. J of Kor. Traditional Oncology 23(1):23-32, 2018
- 6) National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) v.5.0, 2017
Available from URL
https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_5.0/
- 7) Gwak MD, Suh SY. The assessment tools in palliative medicine. Korean J Hosp Palliat Care 12:177-193, 2009
- 8) National Statistical Office. Cause of death statistics. 2018
Available from URL
http://www.index.go.kr/potal/main/EachDtlPageDetail.do?idx_cd=2770
access date 23.05.2019
- 9) National Cancer Information Center
Available from:URL
https://www.cancer.go.kr/lay1/program/S1T211C215/cancer/view.do?cancer_seq=5237&menu_seq=5255
access date 23.05.2019
- 10) Park JW, Jeon HJ, Cho CK, Lee YW One Case Study of a Non Small Cell Lung Cancer Patient Experiencing Gefitinib Adverse Effects Managed by Traditional Korean Medicine. J of Kor. Traditional Oncology 27(1):9-16, 2012
- 11) Kim KS, Case Study: Regression of a Residual Tumor and Prolongation of Overall Survival with Allergen-removed Rhus verniciflua Stokes after Chemoradiotherapy in Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer. J of Int. Korean Med 36(2):200-206, 2015
- 12) Jung HJ, Kim JD. The Role of Korean Medicine for Treatment and Management for Lung Cancer. J of Kor. Traditional Oncology 20(1):45-54, 2015
- 13) FDA Professional Drug Information on Alectinib.
Available from URL
<https://www.drugs.com/ppa/alectinib.html>
access date 23.05.2019
- 14) Kim JH. A Case of Patient with Recurring Non-Small Cell Lung Carcinoma Treated with Samchilchoongcho-Jung in Conjunction with Afatinib. J of Int. Korean Med 38(1):72-80, 2017
- 15) Park SC, Yoo HS, Park C, Cho CK, Kim GY, Kim WJ. Induction of apoptosis in human lung carcinoma cells by the water extract of Panax notoginseng is associated with the activation of caspase-3 through

- downregulation of Akt. *J of Kor. Traditional Oncology* 35(1):121-127, 2009
- 16) Park SE, Yoo HS, Jin CY, Hong SH, Lee YW, Kim BW, et al. Induction of apoptosis and inhibition of telomerase activity in human lung carcinoma cells by the water extract of *Cordyceps militaris*. *Food Chem Toxicol.* 47(7):1667-1675, 2009
- 17) Li CC, Lee YC, Lo HY, Huang YW, Hsiang CY, Ho TY. Antihypertensive Effects of Corn Silk Extract and Its Novel Bioactive Constituent in Spontaneously Hypertensive Rats: The Involvement of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Molecules.* 24(10):1886, 2019
- 18) Weir MR, Rosenberger C, Fink JC. Pilot study to evaluate a water displacement technique to compare effects of diuretics and ACE inhibitors to alleviate lower extremity edema due to dihydropyridine calcium antagonists. *Am J Hypertens* 14(9):963 - 968, 2001
- 19) Thomas, Rajesh, Lee YC. Causes and management of common benign pleural effusions. *Thoracic surgery clinics* 23(1): 25-42, 2013
- 20) Hussain S F, Grayez J, Grigorian A , Green J T. Massive pleural effusion and marked increase of CA-125. *Postgraduate medical journal* 80(943): 300-301, 2004