

폐암절제술의 예후와 면역요법

김광택* · 이인성* · 선 경* · 박형주* · 김형묵*

=Abstract=

Prognostic Factors in the Treatment of Lung Cancer related to Postoperative Radiochemoimmunotherapy - BRM therapy (PS-K) of Lung Cancer followed by Surgery -

Kwang Taik Kim, M.D.*, In Sung Lee, M.D.*, Kyung Sun, M.D.*, Hyoung Joo Park, M.D.*,
Hyoung Mook Kim, M.D.*

The high relapse rate after curative surgery of lung cancer suggests that tumor cells are remained at the site of resection and in the distant organs. Postoperative radiochemoimmunotherapy including protein-bound polysaccharide PS-K (Copolang) and/or chemotherapy to improve the prognosis in lung cancer has been adopted. The patients with lung cancer who were treated with a combined modality therapy after surgery were reviewed to determine the effects of adjuvant immunotherapy (PS-K) and the relationship between midterm survival and clinicopathologic variables.

During the past 5 years, 95 patients with lung cancer underwent resective operation. Of them, 30 cases were curative surgery, 29 were relative curative surgery, and the remainders were non-curative surgery. Postoperative combination therapies consisted of three types of therapies: postoperative BRM (biological response modifiers) with PS-K (Copolang) 50 mg/kg for 24 weeks (Group 1), chemoimmunotherapy with chemotherapy (a combination of cisplatin, etoposide, vindesine) and PS-K (Group 2), radioimmunotherapy with postoperative prophylactic irradiation to the mediastinum at a total dose of 54 Gy-60 Gy and PS-K (Group 3) and surgery without adjuvant therapy (Group 4).

Twenty months survival rates of localized disease (Stages I and II) treated with PS-K, with radioimmunotherapy and no therapy were 73%, 60%, and 50%, respectively ($p < 0.05$). Three-year survival rates of regionally advanced cases (stage IIIa and IIIb) were 23% in Group 1, 5.7% in Group 2, 20% in Group 3, and 0% in Group 4, respectively.

According to above results, we suggest that postoperative combination therapy including PS-K might improve the prognosis of lung cancer. The similar survival pattern of patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma treated with BRM, chemoimmunotherapy or radioimmunotherapy need to evaluate the role of postoperative immunotherapy (PS-K) in randomized studies.

(Korean J Thoracic Cardiovas Surg 1993;26:47-53)

Key words : Lung cancer, Immunotherapy, Postoperative adjuvant therapy

서론

원발성 폐암은 세계적으로 발생빈도가 높아지고 있으며 흡연 및 대기오염 등의 환경 요소와 암발생이 중요한 관계를 갖고 있어서 앞으로 암발생의 증가가 예측되는 질환으로¹⁾ 최근의 보고에서 폐암으로 인한 사망이 암사망의

주요원인이 되고있다²⁾. 그러나 폐암은 발견시에 이미 진행암이 많고 현재까지 절제술외에는 결정적인 치료법이 없어서 과거 20년간 치료법의 연구에 불구하고 폐암치료에 괄목할만한 발전은 없었다³⁾. 치료 성적을 향상 시키기 위해 조기암의 진단과 치료가 시도되고 있으나, 폐암환자중 암병소가 일측폐내에 국한되어 근치절제가능성이 높은 (Stage I, II) 증례는 25%를 넘지않고⁴⁾, 폐암환자의 25~30%는 주위 림프절 전이 또는 국소침윤이 있는 예 (Stage IIIA, IIIB)로 일부 환자에서 수술치료 적용이 된다. 폐암의 근치절제수술 증례중 예후가 좋은 T1N0를 제외 하고는 전이

* 고려대학교 의과대학 흉부외과학교실

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Korea University Medical College, Seoul

및 국소 재발이 높아 약 70%에서 재발한다⁵⁻⁷⁾. 비치유절제를 포함하면 재발률은 매우 높아 수술요법 만으로는 국소암을 포함한 진행암의 치료에 한계가 있으므로 수술 후에 방사선, 항암제, 면역요법(BRM)을 이용한 다각적 항암요법(Multimodality treatment)이 적용되고 있다⁸⁾.

본 보고는 폐암 절제된 95례에서 수술, 방사선, 화학요법에 이어 제 4의 치료법으로 기대되는 면역요법(PS-K)을 수술후 보조치료에 사용한 결과와 장기 생존률을 비교 평가하고 폐암수술 후 예후 영향인자를 분석하였다.

대상 및 방법

1988년부터 1992년 말까지 5년간 고려대학교 흉부외과에서 폐암진단 후 폐암절제치료 받은 95명 환자의 자료를 후향분석하여 폐암절제후 장기에후에 영향주는 인자와 술 후 방사 화학 면역요법의 복합요법 및 단일요법의 효과에 관해 평가하였다. 모든 환자는 조직진단에서 폐암으로 진단되었고, 수술전후의 병력과 이학적검사, 흉부사진, 혈액검사, 생화학검사, 흉부 전산화단층촬영, 기관지 내시경,

폐기능검사, 심전도, 활동능력을 평가하였다. 술후 보조 치료방법에 따라 3군으로 분류하여 평가하였다(Table 1). 제 1 군은 수술후 BRM 으로 PS-K(Copolang) 경구 투여 받은 환자(3g/day), 제 2 군은 수술후 화학요법과 PS-K 병용 치료받은 증례, 제 3 군은 수술후 방사선 치료 와 PS-K 로 병용 치료한 환자, 제 4 군은 폐암 절제후 대증치료만 받은 환자였다. 병기진단은 International Staging System (ISS)의 분류를 적용하였다(Table 2). 폐암수술은 절대치유, 상대치유, 비치유 절제로 나누었다: 종양이 장측흉막

Table 1. Combined Modality Therapy in Lung Cancer

Group	Combined Modality	No. of patients
1	SURGERY, PS-K*	43
2	SURGERY, CHEMO**, PS-K	13
3	SURGERY, RADIATION, PS-K	25
4	SURGERY	14
		95

* PS-K : polysaccharide-K

** CHEMO : chemotherapy

Table 2. Clinical characteristics of patients compared by Group

Variable	Group	1	2	3	4	Total	p
Age (mean + SD)		59 + 10	52 + 11*	58 + 10	65 + 9*	58 + 10	* < 0.05
Sex (M/F)		31/12	10/3	20/5	13/1	74/21	NS
Histology (%)							NS
Squam		26 (61)	2 (15)	18 (72)	9 (64)	55 (58)	
Adeno		9 (21)	5 (39)	6 (24)	3 (21)	23 (24)	
Large		1 (2)	—	—	1 (7)	2 (2)	
Small		1 (2)	5 (39)	—	—	6 (6)	
Br-Alv		2 (5)	—	—	—	2 (2)	
Metast		4 (9)	1 (8)	1 (4)	1 (7)	7 (7)	
Stage (%)							NS
I		10 (23)	—	2 (8)	2 (14)	14 (15)	
II		10 (23)	—	4 (16)	3 (21)	17 (18)	
IIIa		19 (44)	3 (23)	9 (36)	2 (14)	33 (35)	
IIIb		2 (5)	5 (36)	7 (28)	4 (29)	18 (19)	
IV		2 (5)	5 (36)	3 (12)	3 (21)	13 (14) [ⓐ]	
Curability (%)							< 0.01
CCR		24 (56)	1 (8)	2 (8)	3 (21)	30 (32)	
RCR		15 (35)	3 (23)	6 (24)	5 (36)	29 (31)	
RNCR		4 (9)	9 (69)	17 (68)	6 (43)	36 (38)	
Recurrence (%)							< 0.01
Yes		12 (28)	11 (85)	15 (60)	12 (86)	50 (53)	
No		29 (68)	1 (8)	8 (32)	2 (14)	40 (42)	
Unknown		2 (5)	1 (8)	2 (8)	—	5 (5)	

Squam : squamous cell carcinoma, Adeno : adenocarcinoma, Large : large cell carcinoma, Small : small cell carcinoma,

Br-Alv : bronchiolo-alveolar cell carcinoma, Metast : metastatic carcinoma, CCR : complete curative resection,

RCR : relative curative resection, RNCR : relative non-curative resection

ⓐ : including 7 cases of metastatic carcinoma

결 과

침윤이 없고 원발병소를 포함한 엽 또는 전폐절제후 절제 단면에 암침윤이 없으며 상부종격, 대동맥주위, 기관분기 부 및 식도주위 림프절 절제하여 림프절전이(N0, N1) 및 원격전이가 음성이면 절대치유절제, 종양의 원발병소를 포함한 폐절제수술후 절제단면에 암침윤이 없으나 종격림프절에 전이가 있는것(N2)을 상대치유절제로, 수술후 암조직이 단면에 남아있거나 악성흉수가 있는 경우 또는 폐내 전이가 있는면 비치유절제로 분류하였다.

항암화학요법은 수술 4주후 또는 암재발이 있는 경우에 비소세포암 중 선암인 경우 1일과 2일에 80 mg/m²의 cisplatin 주사하고 etoposide 120 mg/m²을 3, 4, 5일에 vindesine 1.5 mg/m²을 1과 7일에 주사하여 3~4주 간격으로 2~4회 투여 하였다.

술후 소세포암으로 진단례는 etoposide, cisplatin을 4주 간격으로 6회 투여하였다.

방사선 치료는 국소재발 방지와 치료 목적으로 상대치유 절제술 환자에서 술후 3주에 총 54Gy의 방사선을 종격동에 조사하였고 비치유절제례에서는 60Gy를 조사하였다. 면역치료제는 수술후에 4~6개월간 PS-K(Copolang) 하루 3g을 경구 투여하였다.

상기 보조치료는 단독 또는 병용하여 비세포암의 병기 I, II의 절대치유 절제례는 PS-K군과 수술 단독군으로 무작위로 적용하였고, 술후 통원중 재발한 경우 방사선 또는 화학치료를 한례가 Group 2, 3에 포함되었다. 비소세포암 병기 IIIA 와 IIIB중 절제가능례는 수술후 PS-K군, 방사선 치료와 PS-K 병용군과 항암제투여와 PS-K 병용군으로 나누고 비치유절제례에서도 같은 방법으로 비교하였다.

통원 치료 및 관찰은 수술후 2달간은 매주, 2달후부터 1년간 매달 외래, 그후 3개월 간격으로 관찰하였다. 흉부사진과 이학적 검사를 매회 실시하였으며 전이가 의심되면 골주사, 흉부 CT 로 검사하였다. 환자의 생활정도를 통원시 문진으로 평가하였다. 수술 사망 1례 였고 추적관찰에 실패한례 6례 있었다.

〈통계분석〉

각 군간의 특성 비교는 ANOVA, Fisher's exact test를 이용하였고, 각 군별 세포형, 병기, 수술치유도, 암재발의 차이는 Long-linear model에 의한 범주형 자료분석을 시행하였다. 각 변수들에 대한 생존률은 Kaplan-Meier 의 방법으로 구하였고, Log-Rank test와 generalized Wilcoxon test 로 각 생존률간의 차이를 검정하였다. 생존률에 영향을 미치는 위험인자를 구하기 위해 multivariate analysis 로서 나이, 세포형, T, N, M, stage, 치료 group의 변수에 대한 Log-linear regression을 시행하였다. 유의수준은 p < 0.05 로 하였다.

폐암 증례는 총 95례로 남자 74명(78%), 여자가 21명(22%)이며 환자의 평균 연령은 58세(23~90)였다. 조직형은 편평상피암 55례, 선암 23례, 대세포암 2례, 세기관지폐포암 2례, 소세포암 6례와 전이암 절제가 7례 있었고, 술후 병기 분포는 Stage I이 14례, II기 17례, IIIa 33례, IIIb 18례, IV 13례(전이암 7례 포함)였다. 폐암절제수술 95례의 적용한 수술방법은 폐엽절제 26례, 전폐절제 34례, 이엽절제 12례와 부분절제나 구역절제의 고식절제가 23례 있었다. 절대치유절제 30례, 상대치유절제 34례, 비치유절제가 36례였다. 각 군별 세포형, 병기, 수술치유도에서 각 군간에 유의한 차이는 수술치유도에만 있었다(Table 2).

전체 수술례의 생존률은 1년 66%, 2년 44%, 3년 38% 였고, 최장기 생존은 56개월이었다(Fig. 1). 병기별 24개월 생존률은 Stage I이 52%, II가 73%, IIIa 25%, IIIb 21%, IV 34%였다(Fig. 2). 종격림프선 전이가 없는데에서 예후가 좋았다(Fig. 3). 추적안된 6례를 제외한 88례중 50례(56%)에서 암재발 하였으며 재발례의 36개월 생존률은 10% 였다(p < 0.01)(Fig. 4). 절대치유절제, 상대치유절제, 비치유절제 환자의 5년생존률은 각각 65%, 29%, 20% 였다(p < 0.01)(Fig. 5).

수술후 보조치료 방법에 따라 전체환자를 나누면 면역치료(Group 1) 43례, 화학 면역치료(Group 2) 13례, 방사선 면역치료(Group 3) 25례, 수술단독(Group 4) 14례 였고 각각의 24개월 생존률은 56%, 45%, 20%, 18%로 면역치료 병용군에서 장기생존의 향상 경향이 관찰 되었다(Fig. 6). 절제가능한 국소폐암에서 수술후 PS-K 단독 및

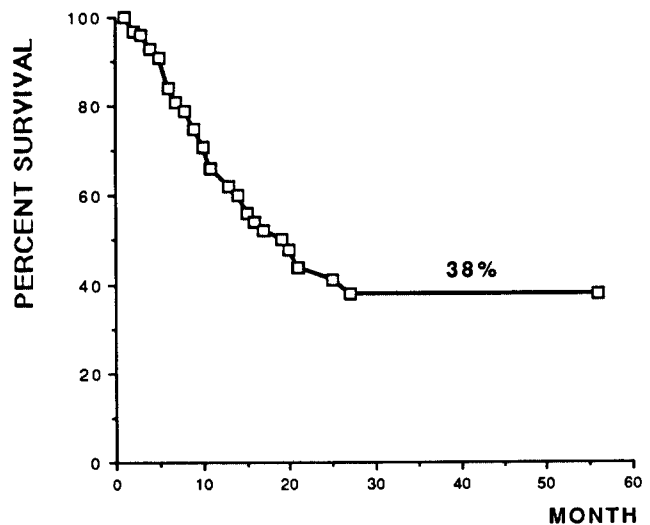


Fig. 1. Survival curve of all patients

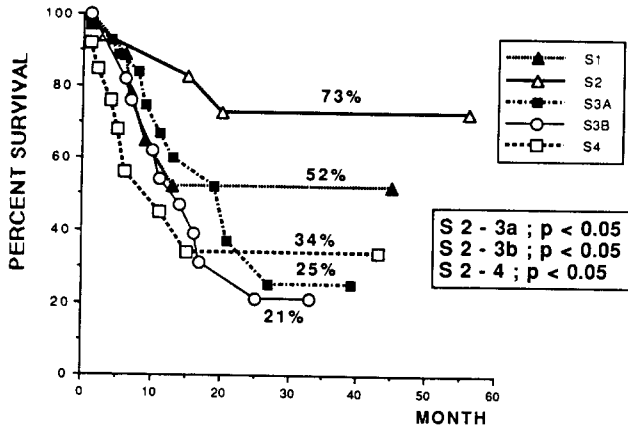


Fig. 2. Survival curves by stage

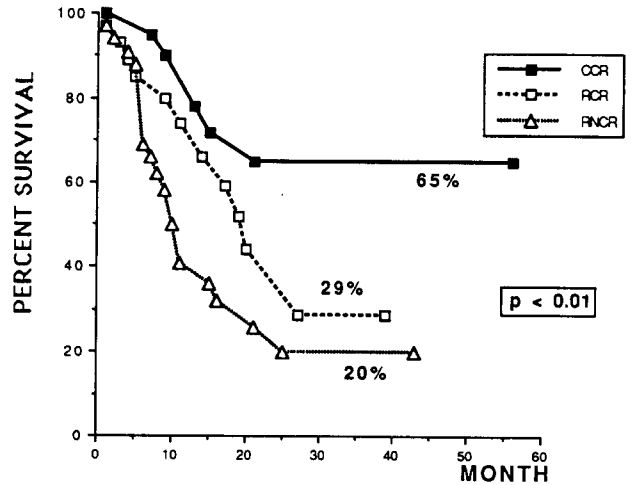


Fig. 5. Survival curves by curability
CCR ; complete curative resection
RCR ; relative curative resection
RNCR ; relative non-curative resection

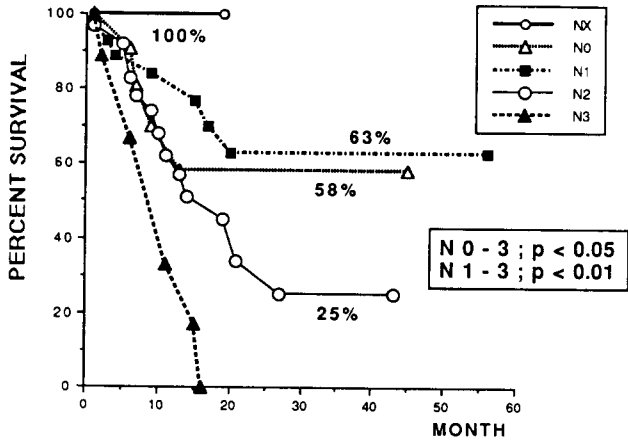


Fig. 3. Survival curves by N stage

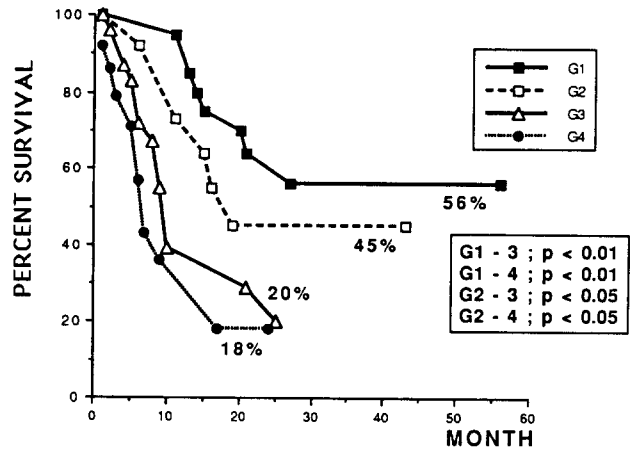


Fig. 6. Survival curves by treatment group

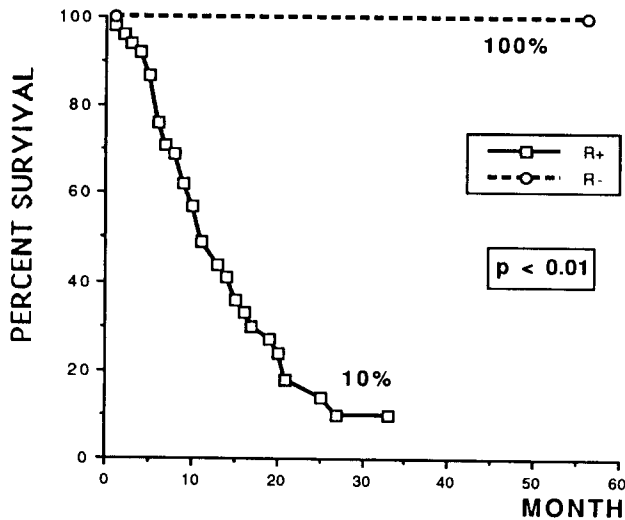


Fig. 4. Survival curves by recurrence

병용군과 수술군 간에 유의한 장기 생존률의 차이가 있어 Stage I,II의 국소폐암 환자의 슬후 36개월 생존률은 Group 1이 73%, Group 3이 60%, Group 4가 50% 였다 (Fig. 7). 국소진행암인 Stage IIIa,IIIb에서 절제슬후 각 치료군간의 20개월 생존률은 Group 1, 2, 3, 4 각각 23%, 57%, 20%, 0% 였다(Fig. 8) 수술 치유도면에서 완전 치유 절제례에서 Group 2에 전례 생존, Group 1이 56개월 생존률 69%, Group 3 와Group 4에 장기 생존례가 없어, 절제 후 면역치료군에서 비치료군에 비해 생존률의 향상이 있으나 통계적 의의는 없었다(Fig. 9). 상대 치유절제슬후 각 치료군의 24개월 생존률 곡선은 면역 보조치료군에서 비 치료군에 비해 의미있게 생존률의 증가가 있다(Fig. 10).

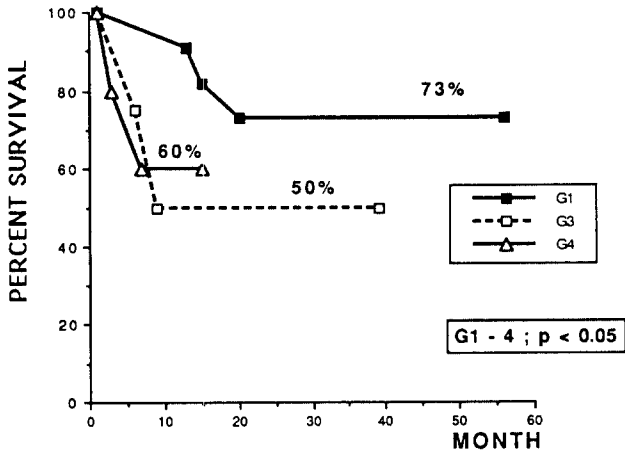


Fig. 7. Survival curves of the patients of stage I & II compared by treatment group

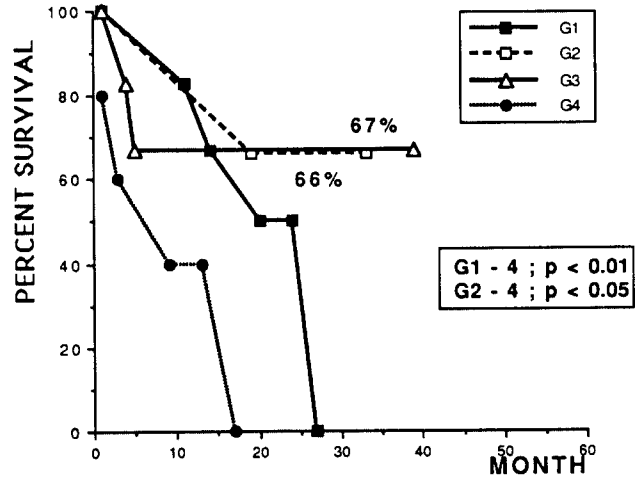


Fig. 10. Survival curves of the patients relatively curative resection (RCR) compared by treatment group

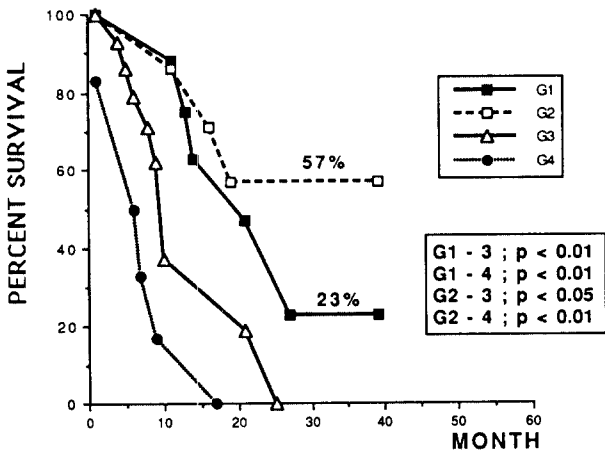


Fig. 8. Survival curves of the patients of stage IIIa & IIIb compared by treatment group

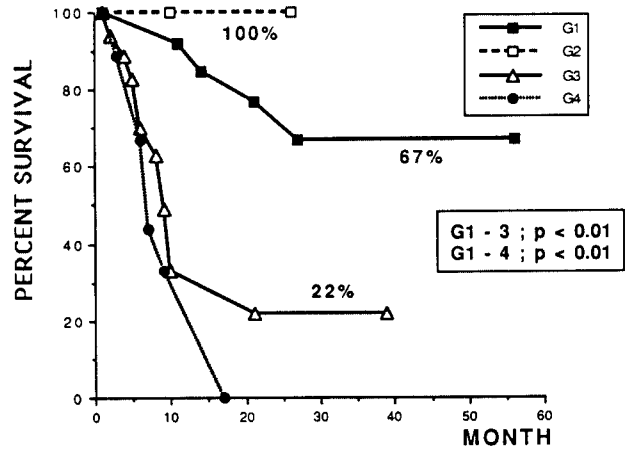


Fig. 11. Survival curves of the patients of squamous cell carcinoma compared by treatment group

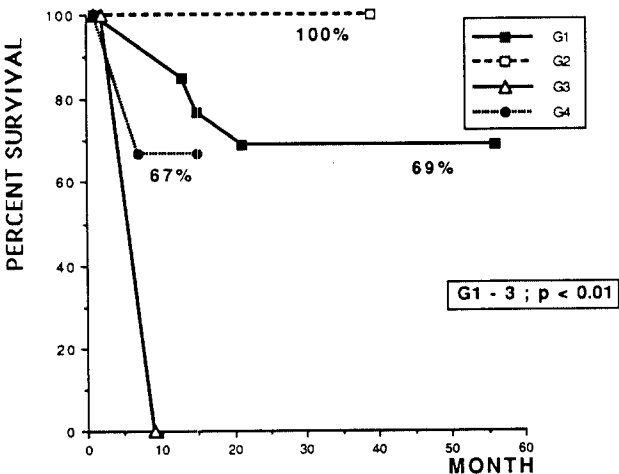


Fig. 9. Survival curves of the patients with complete curative resection (CCR) compared by treatment group

비소세포암에서 수술절제후 면역 치료군에서 장기생존에 향상이 있어서 편평상피암 환자의 절제술후 24 개월 생존은 Group 1이 67%, Group 3가 25% 였고 Group 4 생존례 없었다(Fig. 11). 선암환자중 면역 보조치료군에서 유의하게 24개월 생존률의 증가를 보였다(Fig. 12).

장기생존에 영향을 미치는 위험인자 (Risk Factor Analysis)를 찾아내기 위해 나이, 세포형, T, N, M, Stage, 치료 Group의 변수를 분석한 결과 림파선전이, 원격전이, 치료 Group들이 폐암절제후 장기생존에 영향을 주는것으로 평가되었다.

고 찰

폐암은 최근 20년간 진단 및 치료법의 발전으로 진전은

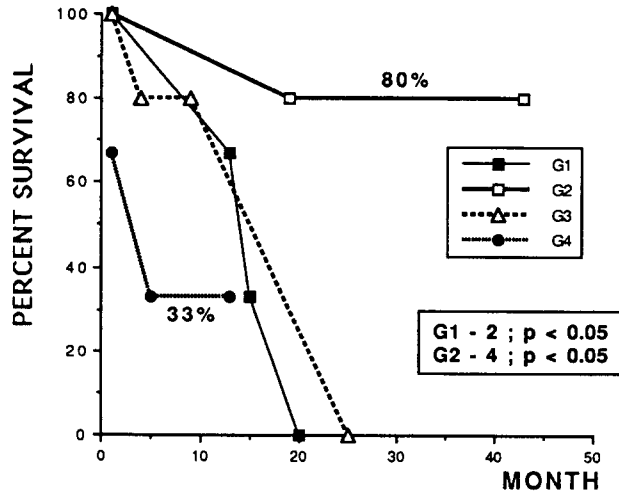


Fig. 12. Survival curves of the patients of adenocarcinoma compared by treatment group

있으나 아직 치료예후가 불량하여 암사망의 주요 원인이 되고있다²⁾. 현재 절제술이 최선의 치료방법으로 인정되고 있으나 수술적응은 전체 중례의 약 4분의 1에서만 가능한 방법이며 폐암절제받은 레중 소수에서 근치효과를 볼 수 있다⁴⁾. 치료 성적의 향상을 위해 수술절제후 항암제투여법, 방사선치료, 면역요법이 이용되고 있으나 효과에 대한 정확한 평가는 아직 없다⁸⁾.

치유절제 폐암환자에서 보고된 높은 국소재발 및 원격 전이는 소량의 종양세포가 숙주 체내에 남아있는것을 의미하고, 폐암환자에서 면역기능이 저하되어 있어 세포면역이 저하된 경우 장기생존 및 암재발과 밀접한 관계가 있다^{9, 10)}. 보고에 의하면 수술후에는 세포면역이 일반적으로 저하되므로 수술후에 미세 전이암과 암세포 분열이 활발해 진다^{11, 12)}. 그러므로, 면역요법으로 암세포를 파괴할 수 있으면 수술후 장기생존에 효과적인 치료방법이 될 수 있다. 종양에 대한 방어기전인 숙주의 면역을 증강시키는 면역치료는 처음엔 진행암에 적용되었다¹⁾. 면역치료는 비교적 항암효과가 약하므로 폐암 절제 후 암세포수가 적은 환자에서 효과가 기대되어 수술, 방사선, 화학요법후 담암 상태가 덜심한 환자에서 주로 보조치료법으로 적용되어 왔다^{15, 16)}.

면역요법은 항암작용을 갖는 세포군 (macrophage, NK cell, B cell)을 활성화시켜 종양세포의 사멸이나 증식억제를 기대하는 것이다. 또 하나의 기대효과는 암에 의해 생기는 면역부전 상태를 개선시키고 다른 치료요법과 병용하여 항종양 효과를 얻는 것으로 간접적이고 숙주 개입성인 점이 특징이다. 면역요법에 이용되는 물질이나 방법을 BRM(biological response modifier)로 부른다. BRM에는 면역부활, 조절물질(미생물: BCG, corynebacterium, 세균

균체성분: OK432, 식물성 다당: PS-K, 합성물질; levamisol)과 interferon, lymphocyte, monoclonal 항체, 등이 있다. 수동면역은 다른 개체에서 능동적으로 면역시켜 얻은 항체를 폐암 숙주에게 투여하여 면역력을 얻게하는 방법으로 monoclonal 항체, activated lymphoid cell, interleukin-2를 사용하는 것이나¹⁶⁾ 지속효과 및 부작용이 문제이다. 면역부활 물질이나 조절물질을 이용하여 비특이적인 면역기능을 자극해서 종양 면역효과를 유도하고 생존기간의 연장을 목적으로 하는 것이 면역요법의 주체로 현재 사용하는 면역요법의 대부분을 이 방법이다. 비특이 면역요법의 기전은 현재 밝혀지지 않았으나 대식세포, 림프구의 활성화, 항체생산능의 증강작용이 실험에서 인정되며 림포카인 생산이 중요한 인자이다^{13, 14)}.

폐암에 관한 면역요법은 대식세포(macrophage)를 활성화하는 BCG 투여로 수술치료 병용군에서 생존기간의 연장이 보고되고 있다¹⁵⁾. 다른 종류의 면역자극요법은 levamisole을 면역자극효과를 기대하여 폐암치료에 사용한 효과가 보고되었고¹³⁾ 일명 transfer factor를 주사하여 세포면역을 증강시키는 면역요법은 술후 장기 생존례에서 효과보고가 있다¹⁶⁾. 임상효과의 판정은 기존의 항암요법과 병용군과 대조군에서 판정하는데, 직접 항종양효과를 보이는 것은 적고 그 효과는 일정치 않으나 수술후, 화학제와 병용, 방사선치료 후의 담암 상태가 적은 경우 장기생존에 향상이 있다고 보고하였다^{13, 15, 16)}.

식물성 단백 다당물질인 polysaccharide-K (PS-K)는 실험암에서 암병소 및 전이암의 축소로 항암효과가 증명되었으며, 그 기전은 suppressor세포에 대한 림프구의 수용체를 차단하여 suppressor 인자와 림프구의 결합을 저해로 면역억제 회복, NK 세포, 대식세포, 생산 활성화로 알려져 있으나, 그 작용과정이 아직 충분히 밝혀지지 않았다^{14, 17)}. PS-K는 위암을 비롯한 고형암에서 병용요법으로 유용성이 보고되었다¹⁷⁾. PS-K의 폐암에 대한 임상적용으로는 원발성 폐암 절제후 경구투여로 안정된 효과와 장기 생존이 보고되었고 화학요법 및 방사선치료중 PS-K의 병용투여가 세포면역의 회복과 항종양효과가 보고¹⁸⁾가 있으나 효과 판정에 통계적 검토가 필요하다. 저자들은 국내에서 추출하여 항암효과 및 면역조절 능력이 입증된^{19, 20)} PS-K (Copolang)을 폐절제후 치유절제례에 장기간 경구투여하였다. 각치료군중 술후 PS-K 단독투여군 과 면역요법 병용군에서 장기 생존률이 증가가 있고, 비소세포암중 편평상피 및 선암에서 공히 의의있게 면역치료군에서 수술단독군에 비해 장기 생존률이 증가되었다. 본 보고에는 면역 단독치료군에 비해 복합치료군에서 술후 재발례가 포함되어 있어 장기생존에 영향이 있을 것이나, 수술단독군에 비해 의의있게 장기생존이 향상되었다. 본 보고는 후향적 분석으로 비교적 중례수가 적고 수술후 관찰기간이 짧아 면역치료에 대한 명확한 결론을 내리기 어렵다. 현재 면역치료에

대한 기전 및 효과에 대해 확립되지는 않았지만 저자들의 임상분석 결과를 미루어 볼때 PS-K(Copolang)면역요법은 폐암의 절제수술후 단일투여 및 항암제, 방사선과의 병용에서 장기 생존률 향상효과가 있다. 면역치료 효과를 발전시키고 확립하기 위한 치료방법과 효과판정에 대한 지속된 연구와 개발이 필요하다.

References

1. Bailey A. *The epidemiology of bronchia carcinoma*. In: Bates M eds. *Bronchial carcinoma*. New York:Springer-Verlag, 1984:11-4
2. Boring CC, Squires T, Tong T. *Cancer statistics, 1991*. CA Cancer J Clin 1991;41:19-36
3. Ries LAG, Hankey BF, Miller BA, Hartman AM, Edwards BK. *Cancer statistics review 1973-1988*. Bethesda, Md.: National Cancer Institute, 1991
4. Ihde DC, Minna JD. *Non-small cell lung cancer. I. Biology, diagnosis, and staging*. Curr Probl Cancer 1991;15:61-104
5. The Lung Cancer Stud Group. *The benefit of Adjuvant treatment for resected locally advanced non-small cell lung cancer*. J Clin Oncol 1988;6:9-17
6. Feld R, Rubinstein LV, Weisenberger TH. *Sites of recurrence in resected stage I non-small cell lung cancer:a guide for furture studies*. J Clin Oncol 1984;2:1352-8
7. The Lung Cancer Study Group. *Effects of postoperative mediastinal radiation on completly resected Stage II and Stage III epidermoid cancer of the lung*. N Engl J Med 1986;315:1377-81
8. Gray MS, Mark PL, Anthony DE, Arthur TS, David JS. *Multimodality treatment of stage IIIA non-small-cell lung carcinoma:a critical review of ihe literature and strategies for furture research*. J Clin Oncol 1992;10:829-38
9. Martini N, Flehinger BJ, Zaman MB, Beattle EJ Jr. *Results of resection in non-oat cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastses*. Ann Surg 1983;198:386-97
10. Ota DM, Copeland EM, Corriere JN, Dudrick SJ. *The effects of nutrition and treatment of cancer on host immunocompetence*. Surg Gynecol Obstet 1979;148:104-11
11. Holmes EC, Golub SH. *Immunologic defects in lung cancer patients*. J Thorac Cardiovasc Surg 1976;71:161-3
12. Olkowski ZL, McLaren JR, Mansour KA. *Immuncompetence of patients with bronchogenic carcinoma*. An Surg 1976;21:546-9
13. Amery WK. *Final results of a multicenter placebo-controlled levamisole study for resectable lung cancer*. Cancer Treat Rep 1978;62:1677-83
14. Usui S, Urano M, Koike S, Kobayashi Y. *Brief communication: effect of PS-K, a protein polysaccharide, on pulmonary metastases of a C3H mouse squamous cell carcinoma*. J Nati Cancer Inst 1976;56:185-7
15. Miyazawa N, Suemasu K, Ogata T, Yoneyama T, Naruke T, Tsuchiya. *BCG immunotherapy as an adjuvant to surgery in lung cancer:a randomized prospective clinical trial*. Jpn J Clin Oncol 1979;9:19-26
16. Richard IW, M Anthony S, Herbert S, Mark BO, Marvin MK. *Adjuvant treatment using transfer factor for bronchogenic carcinoma:long-term follow-up*. Ann Thorac Surg 1992;35:391-6
17. Tsukagoshi S, Hashimoto Y, Fujii G, Kobayashi H, Nomoto K, Orita K. *Krestin (PSK)*. Cancer Treatment Reviews 1984; 11:131-55
18. 池田高明. 非小細胞癌術後 免疫化學療法 意義. 癌 化學療法 1986;13:1044-9
19. 문창규, 이수환, 목명수, 김대욱. 구름버섯의 항암성 다당류 분획(Copolang)이 마우스의 면역기능에 미치는 영향에 관한 연구. 약학회지 1987;2:126-32
20. 조성기, 김성호, 윤택구. Copolang의 항암효과 및 면역기능에 미치는 영향. 대한암학회지 1987;1:25-32