

비소세포성 폐암환자의 Crizotinib과 삼칠충초정 병용투여 경과관찰 1례

하수정 · 송시연 · 박소정 · 전형준 · 이연월 · 조종관 · 유화승*

대전대학교 둔산한방병원 동서암센터

Abstract

A Case of Patient with Non-Small Cell Lung Carcinoma Treated with Samchilchoongcho-Jung in Conjunction with Crizotinib

Su jeong Ha, Si yeon Song, So-jung Park, Hyung-joon Jeon, Yeon-weol Lee, Chong-kwan Cho, Hwa-seung Yoo*

East West Cancer Center, Dunsan Korean Medicine Hospital of Dae-Jeon University

Received 06 June, Accepted 20 June

Objective: The purpose of this study is to report the case of a patient with non-small cell lung adenocarcinoma (NSCLC) with anaplastic lymphoma kinase (ALK) mutation treated by Samchilchoongcho-Jung in conjunction with Crizotinib.

Methods: An NSCLC patient diagnosed with multiple pleural and lymph nodes metastasis has been taking Crizotinib (500 mg/day) since January 2014. The patient has been treated with Samchilchoongcho-Jung (1,500 mg/day) since June 2014. The tumor size was measured by computed tomography (CT) and laboratory analysis was conducted. Adverse events were evaluated by the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), version 5.0.

Results: After combining treatment, stable disease was shown on CT. The tumor marker (CEA, Cyfra 21-1) levels were maintained. NCI-CTCAE 5.0 showed no adverse events.

Conclusion: This case study suggests that Samchilchoongcho-Jung may contribute to tumor response, in conjunction with Crizotinib on the treatment of patients with NSCLC.

*교신저자 : 유화승, 대전시 서구 대덕대로 176번길 75, 대전대학교 둔산한방병원 동서암센터

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

Key words: Carcinoma, Non-Small-Cell Lung, crizotinib, anaplastic lymphoma kinase, Samchilchoongcho-Jung

서론

폐암은 암으로 인한 사망의 주요 원인으로, 2017년 미국의 통계에 따르면 폐암은 남녀에서 각각 암으로 인한 사망의 27%와 25%를 차지한다.¹⁾ 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.²⁾ 폐암에는 비소세포성 폐암과 소세포성 폐암의 두 가지 유형이 있으며 비소세포성 폐암은 전체 폐암의 약 85%에 해당한다. 초기에 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.³⁾

최근 비소세포성 폐암에서 진단과 치료를 위한 최소 침습 기술의 발전과 방사선 치료의 발달 및 종양의 병리와 분자생물학적 연구의 수행 등과 같은 많은 발전이 이루어졌다. 특히 폐암의 발병 기전에 대한 유전학적 연구가 활발히 이루어지면서 비소세포성 폐암을 유전자 돌연변이 유형에 따라 분류할 수 있게 되었다. 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 비소세포성 폐암의 치료에 획기적인 발전을 가져왔다.⁴⁾

본 증례에서 다루는 ALK 변이는 비소세포

성 폐암의 2%에서 7%를 차지하며 ALK 재배열을 가진 비소세포성 폐암 환자는 남성, 젊은 연령층, 선암 조직, 흡연 미경험자 또는 가벼운 흡연자일 가능성이 높다는 특징을 가진다.⁵⁾ ALK는 막전위 티로신 키나아제 수용체로서 다양한 통로들을 활성화시킴으로써 세포의 성장과 변형, 그리고 항세포사멸 신호에 영향을 준다.⁶⁾ ALK 융합이 발생하면 ALK 단백질산화효소 영역의 활성이 유발되어 종양 형성 과정에 핵심 역할을 한다.³⁾ ALK 티로신 키나아제 억제제인 Crizotinib은 ALK 유전자 재배열을 가진 국소 진행성 또는 전이성 비소세포성 폐암 환자용 치료제이다. 기존 백금기반 화학항암요법과 비교한 3상 시험에서 Crizotinib 복용군의 무진행 생존(Progression-free survival, PFS)은 7.7개월로 항암치료군의 3.0개월보다 높았으며 객관적 반응률(Objective response rate, ORR) 역시 65%로 항암치료군의 20%보다 높게 나타나 기존 화학항암요법보다 뛰어난 치료 성적이 증명되었다.⁷⁾ 실제 임상에서 Crizotinib을 복용하는 ALK 양성 비소세포성 폐암 환자를 대상으로 한 후향적 관찰 연구에서 복용군의 중앙 전체 생존기간(OS, overall survival)은 Crizotinib 복용 시작으로 부터 33.8개월, 치료 실패까지의 시간(TTF, time to treatment failure)의 중앙값은 10.4개월로 보고되었으며 58.7%의 환자가 병의 진행으로 인해 복용을 중단하는 것으로 보고되어 치료를 향상을 위해서는 내성의 출현을 극복하기 위한 연구가 필요하다.⁸⁾

본 증례에서는 비소세포성 폐암 4기를 진단 받고 Crizotinib를 복용하는 환자에게 삼칠충초정을 병용투여 하였다. 삼칠충초정은 삼칠근, 동충하초, 인삼, 유향의 4가지 약제로 구성되어

있으며 전이재발억제 및 항종양제제로 사용되어지던 우황거사단을 폐암치료용 한약제제로 발전시킨 것으로 폐암 Xenograft 동물 모델 실험에서 A549 세포 증식을 억제하여 항 폐암 효능을 가지는 것이 검증된 약물이다.⁹⁾ 또한 삼칠충초정은 A549-Cisplatin 내성 세포의 세포자멸사를 유도하고 세포 주기를 정지시켜 성장을 저해하는 기전이 밝혀졌다.¹⁰⁾ 상기 환자에게 Crizotinib과 삼칠충초정 위주의 한의치료를 병행하여 3년 이상 종양의 불변(Stable Disease, SD) 상태를 유지하고 증상 호전과 삶의 질 개선을 보였기에 보고하는 바이다.

증 례

본 증례의 연구를 위해 환자동의서 및 대전대학교 둔산한방병원 기관생명윤리위원회 (Institutional Review Board, IRB)의 심의면제 (DJDSKH-18-E-02)를 획득하였다.

1) 환자

구OO, 만 38세 여성

2) 병용 치료 기간

2014년 6월 -2018년 3월 (약 3년 10개월)

3) 진단 시 조직검사 및 병기

- (1) 최초 진단 : 2013년 12월 초
- (2) 조직검사 및 병기 : Non small cell lung carcinoma (NSCLC), Stage IV, adenocarcinoma, signet ring cell, Immunohistochemistry 상 ALK protein positive (3+)

4) 과거력 및 가족력

- (1) 과거력 : 2002년, 2004년 제왕절개
- (2) 가족력 : 아버지(고혈압), 어머니(고혈압)

5) 현병력

상기환자는 2013년 11월 OO병원에서 흉부 컴퓨터 단층영상검사(Computed Tomography, CT)와 양전자방출단층촬영(Positron-Emitting Tomography, PET) 상 악성흉수를 동반한 좌측 폐와 늑막의 다발성 악성 종양을 진단받았으며 다발성 림프절 전이(Left hilar, left interlobar, left parasternal, left costophrenic angle lymph nodes)와 좌측 흉추 11번, 12번 주변 공간의 악성 종양이 관찰되었다. 조직검사 상 ALK 양성 (3+) 비소세포성 폐선암 4기 진단을 받았다. △△병원에서 2013년 12월경 Alimta와 Cisplatin 병용 항암치료 2차례 시행하였고 2014년 1월부터 현재까지 Crizotinib을 통한 항암치료를 지속하는 중이며 2014년 6월부터 본원에서 병용 치료를 하였다.

6) 주소증 및 변증소견

흉부 불편감, 전신 쇠약감, 식은땀, 요배통, 식사량(밥 1/2공기, 3끼/일), 소화 불량(오심, 복부 팽만감), 식은땀, 대변(2회/일, 정상변, 간헐적으로 잔변감 있음), 소변(9-10회/일, 잔뇨감 없음, 야간뇨 1-2회), 수면(6-7시간/일, 천면 경향), 舌質淡紅, 薄白苔, 脈弱

7) 임상병리검사 결과

치료 기간 동안 AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine aminotransferase) 등의 간기능 수치는 정상범위를 유지하여 간독성을 보이지 않았으며, BUN (blood urea

nitrogen), Creatinine 수치도 정상범위를 유지하여 신독성 역시 보이지 않았다. 치료 기간 중에 WBC (White blood cell), CRP (C reactive protein) 등 염증관련 수치는 상승되지 않았으며 RBC (Red blood cell), Hb (Hemoglobin)의 경미한 감소가 관찰되었으나 골수 기능이 억제된 소견이라 보기 어려웠다. (Table 1). NCI-CTCAE version 5.0으로 평가했을 때 Crizotinib과 삼칠충초정 병용투여 중 부작용 발생은 없었다.¹²⁾

8) 복용 약물

- (1) 켈코리캡슐 250 mg (pc1-0-1): Crizotinib 250 mg, 표적치료 항암제
- (2) 삼칠충초정 250 mg (pc1-1-1): Panax notoginseng Radix 81 mg, Cordyceps militaris 61.5 mg, Panax ginseng C.A. Meyer 61.5 mg, Boswellia carterii BIRDWOOD 46 mg, 항폐암 한약제제

9) 평가도구

- (1) Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) : RECIST는 고형 종양에서 치료반응을 평가하는 객관적 평가기준이며 본 증례에서는 RECIST 1.1에 근거하여 종양에 대한 치료반응을 평가하였다.¹¹⁾
- (2) National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event (NCI-CTCAE) : NCI-CTCAE는 암치료에 사용되는 약물의 부작용의 표준화된 분류 기준이다. 본 증례에서는 NCI-CTCAE version 5.0에 의해 삼칠충초정의 부작용을 평가하였다.¹²⁾
- (3) 혈액검사 : 삼칠충초정의 안전성을 검사하기 위하여 간기능 검사 및 신장 기능 검사를 시행하였고, 종양표지자인 CEA (Carcinoembryonic antigen)와 Cyfra 21-1

(cytokeratin 19-fragments)을 측정하여 병용투여 시작 전과 후의 변화를 관찰하였다. 또한 WBC와 CRP 수치 등 염증반응과 관련된 항목의 변화를 관찰하였다.

- (4) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) : ECOG는 암환자의 움직임과 활동 정도 파악을 위해 개발된 측정도구로 환자의 상태를 0~5점으로 구분하여 환자의 의학적 상태를 포괄적으로 반영한다. Grade 0은 질병 이전의 상태로 제한 없이 활동할 수 있는 상태, Grade 1은 경미한 증상이 있으나 거의 완전한 거동이 가능한 상태, Grade 2는 낮 시간 동안 50% 미만으로 누워 지내는 상태로 자신을 돌볼 수 있고 직장 생활은 불가능한 상태, Grade 3은 낮 시간 동안 50% 이상 누워 지내는 상태로 최소한의 자신은 돌볼 수 있는 상태, Grade 4는 완전히 누워 지내는 상태로 전혀 자신을 돌볼 수 없는 상태, Grade 5는 사망 상태를 의미한다.¹³⁾

10) 치료경과

- (1) 종양의 변화 : 2013년 11월 chest CT와 PET CT 상 악성흉수를 동반한 좌측 폐와 흉막의 다발성 악성 종양을 진단받았으며 다발성 림프절 전이와 좌측 흉추 11번, 12번 주변 공간의 악성 종양이 관찰되었다. 2013년 12월부터 Alimta와 Cisplatin 병용 항암치료를 2차례 시행하였으나 내성 발생으로 인해 중단하고 2014년 1월부터 Crizotinib을 복용하기 시작하여 현재(2018년 5월 20일)까지 지속적으로 복용하고 있다. 삼칠충초정은 2014년 6월부터 복용하기 시작하였으며 삼칠충초정 투여 시작 직후인 2014년 7월 chest CT 상 좌측의 흉막에 분열성 결절이 남아있어 흉막의 파종성 전이가 경미하게 잔존하고 있는 상태였

으며 나머지 폐와 종격에는 특이 소견이 없었다. Crizotinib과 삼철충초정을 병용투여한지 35개월 이후인 2017년 5월 chest CT에서는 좌측에 경미하게 잔존하는 흉막의 파종성 전이는 변화가 없는 상태였고 나머지 폐와 종격에도 다른 특이 소견 없이 유지되었으며 질병의 진행을 시사할 만한 새로운 병변이 보이지 않아 RECIST 1.1에 근거하여 불변(SD, stable disease)의 상태로 판단되었다.¹¹⁾ (Figure 1) 종양표지자 CEA는 2014년 8월 2.6, 2015년 7월 1.65, 2017년 4월 1.47, 2018년 2월 1.58 ng/ml로 측정되어 정상 범위 내에서 유지되어 있으며, Cyfra 21-1은 2014년 8월 16.7, 2015년 7월 14.6, 2017년 4월

16.5, 2018년 2월 12.3 ng/ml로 측정되어 정상치 보다 상승되어 있지만 유지 또는 감소되는 소견을 보였다(Table 1).

(2) 부작용 또는 독성 : NCI-CTCAE version 5.0으로 평가했을 때 삼철충초정과 Crizotinib의 병용투여로 인한 부작용은 발생하지 않았다.¹²⁾ 치료 기간 중의 AST, ALT 등의 간기능 수치는 정상범위를 유지하여 간독성을 보이지 않았으며, BUN, Creatinine 수치도 정상범위 안에서 유지되어 신독성을 보이지 않았다. 치료 기간 중의 WBC, CRP 등 염증관련 수치의 상승은 관찰되지 않았으며 RBC, Hb 수치는 정상범위 보다 경미한 감소를 보여

Table 1. Laboratory Findings

	2014/08	2015/07	2017/04	2018/02
WBC (x10 ³ /μl)	3.13 ↓	6.3	5.2	3.8 ↓
RBC (x10 ⁶ /μl)	3.60 ↓	4.22	4.08	3.72 ↓
Hb (g/dl)	11.3 ↓	11.3 ↓	10.5 ↓	10.1 ↓
Platelet (x10 ³ /μl)	22.4	33.8	29.7	30.9
CRP (mg/dl)	0.01	0.01	0.01	0.08
Albumin (g/dl)	3.9	3.8	3.5	3.8
Total bilirubin (mg/dl)	0.7	0.4	0.5	0.37
AST (U/l)	28	30	20	20
ALT (U/l)	30	27	13	16
ALP (U/l)	57	56	44	46
r-GTP (U/l)	16	15	13	14
BUN (mg/dl)	12.1	12.9	11.5	12.8
Creatinine (mg/dl)	0.93	0.93	0.9	0.92
INR	1.08	1	1.09	1.1
Cyfra21-1 (ng/ml)	16.7 ↑	14.6 ↑	16.5 ↑	12.3 ↑
CEA (ng/ml)	2.6	1.65	1.47	1.58

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

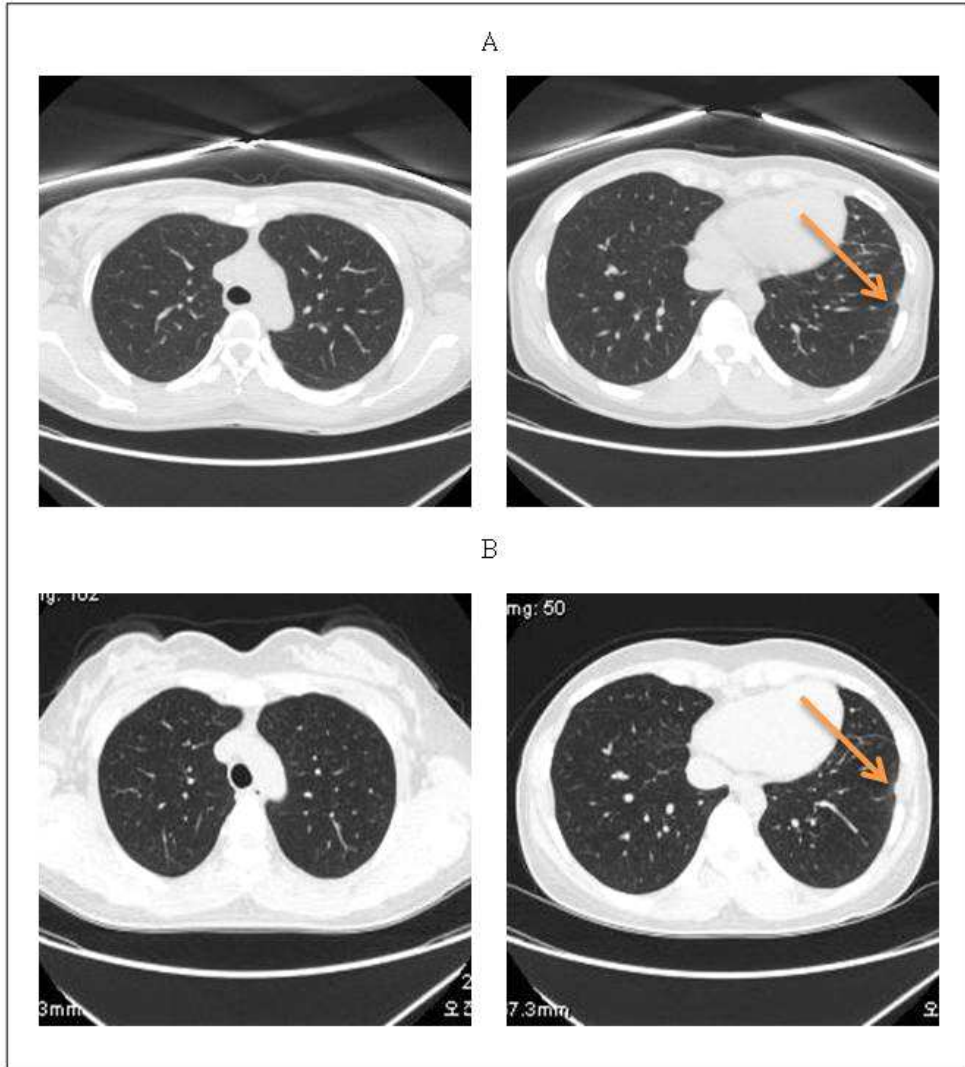


Figure 1. Comparison of chest computed tomography

A: Mild residual pleural and fissural nodularity in left hemithorax (2014/07)

B: No change of pleural seeding in the left hemithorax (2017/05)

골수 기능 억제 소견 역시 보이지 않았다(Table 1).

(3) 삶의 질 : 환자는 2014년 6월 내원 당시

흉부 불편감 및 전신 쇠약감 등의 증상을 호소하며 일상생활에 불편을 겪고 있었으며 ECOG Grade 2에 해당하였다. 2014년 6월 당시 흉부 불편감은 NRS8 으로 일상생활에 심각한 불편

을 초래하였으나 삼칠충초정 투약 위주의 한의 치료를 병행한 후 흉부불편감 증상은 2015년 7월 NRS7, 2018년 3월 NRS4로 개선되어 2018년 3월 내원 당시 ECOG Grade 1 으로 판단되었다.¹³⁾

고 찰

폐암은 전 세계적으로 가장 빈도가 높은 암으로 남성과 여성 모두에서 가장 높은 암 사망의 원인이다.¹⁾ 2017년 시행된 국내 통계에서 폐암은 전체 암 발생률 순위에서 4위를 차지하는 주요 암종이며 국내 폐암 환자의 5년 상대 생존율은 26.7%에 불과하여 예후가 불량한 암에 해당한다.²⁾ 심사평가원의 통계에 따르면 국내 비소세포성 폐암은 전체 폐암의 82.5%를 차지하였고, 43.7%가 진단 시 전이가 진행된 4기로 발견되어 일부 환자에게서만 수술치료가 가능하였다.¹⁴⁾

2000년대부터는 종양의 병리와 분자생물학적 이해를 바탕으로 폐암의 발생을 유발하는 특이 분자 변이를 치료 목표로 하는 표적 치료가 활발히 연구되어 진행성 비소세포성 폐암의 치료에 획기적인 발전이 이루어졌다. 혈관내피성장인자를 차단하는 재조합 단일클론 항체인 Bevacizumab, EGFR의 저분자 억제제인 Erlotinib, Gefitinib 및 Afatinib 그리고 ALK, ROS1 및 MET를 표적으로 하는 저분자 억제제인 Crizotinib 등이 대표적인 표적치료제로 개발되어 있다. 본 증례에서 다루는 Crizotinib은 ALK 변이를 가진 비소세포성 폐암 환자에서 기존 화학항암요법에 비해 PFS, ORR, 폐암 증상 및 삶의 질을 향상시키며 안과 질환, 부종, 신장 기능의 이상과 같은 부작용이 상대적으로 적고 통증, 호흡곤란, 기침 등 증상의 유의한 개선을 보인 연구결과가 보고되어 있다.¹⁵⁾ 하지만 이러한 뛰어난 치료성적에도 불구하고 TTF

의 중앙값이 10.4개월에 불과하며⁸⁾ 오심, 구토, 설사 등의 위장관계 부작용과 경미한 시각장애, 간효소 수치의 상승, 변비, 말초부종, 어지럼증, 식욕저하, 피로 등의 부작용이 있다는 한계가 있다.¹⁶⁾ 시간 경과 후 발생할 수 있는 내성의 출현과 부작용의 극복을 위한 연구가 ALK 양성 비소세포성 폐암의 치료율 향상을 위해 필요한 과제이다.

한의학적 치료는 서양의학의 화학항암치료, 방사선치료 및 수술치료 등의 통상 암 치료와 병행 시 부작용 감소, 면역 기능 증진, 삶의 질 향상 등의 효과를 낼 수 있고 종양의 감소와 생존율 향상에 기여할 수 있다. 본 증례에서 사용된 삼칠충초정은 동충하초, 삼칠근, 인삼, 유향 4가지 약재로 구성되어 우황거사단의 항종양, 신생혈관형성 억제 효능을 폐암치료에 맞게 보강한 한약제제이다. 동충하초는 p53과 p21 농도를 증가시켜 비소세포성 폐암세포주의 성장을 저해하는 기전이 보고되었고¹⁷⁾ 삼칠근의 trilinolein 성분은 A549 비소세포성 폐암세포주의 증식을 억제함이 보고되어 있다.¹⁸⁾ 인삼의 Rg3는 nuclear factor- κ B pathway를 조절하여 비소세포성 폐암세포주의 γ -radiation에 대한 민감성을 증가시키고¹⁹⁾ 유향의 boswellic acid는 caspase를 활성화시키고 Bax 발현을 증가시켜 apoptosis를 유발하며 NF- κ B를 억제하여 염증을 억제함이 보고되었다.²⁰⁾ 삼칠충초정은 A549 폐암세포를 이용한 xenograft 동물모델실험 항폐암 효능이 검증되었으며 이는 STAT3 와 H-Ras 단백질이 감소함으로써 A549 세포 증식이 억제되고, apoptosis가 촉진되는 기전임이 밝혀졌다.⁹⁾ 또한 A549 폐암세포를 이용한 암세포 분화도 시험 결과 inhibitory concentration 50 (IC50) 값보다 적은 농도에서 암세포의 분화를 억제하는 것이 밝혀졌고, 단회 경구 투여 독성시험과 4주 반복 경구 독성시험 결과 독성학적 변화가 발견되지 않았으며 유전독성을 일으키지 않는 것으로 나타났다.²¹⁾ 강 등의 연구에서 삼칠충초정

은 A549-Cisplatin 내성 세포의 세포 자멸사를 유도하고 세포 주기를 정지시켜 성장을 저해한다는 것이 밝혀졌으며¹⁰⁾ 최근 김 등의 연구에서 EGFR 돌연변이 양성인 H1975 폐암세포에 대하여 삼칠충초정과 Afatinib 병용투여는 p16의 발현을 증가시킴으로써 세포주기의 G1-S phase를 정지시킴으로써 세포 증식을 억제하고, ERK1/2 발현 감소 및 caspase 활성화를 통해 세포자멸사를 유도하여 H1975 폐암세포에서 항종양 시너지 효과를 내는 것이 밝혀졌다.²²⁾

상기환자는 2013년 11월 chest CT와 PET CT 상 좌측 폐와 흉막 그리고 림프절에 다발성의 악성 종양이 발견되었으며 조직검사 상 ALK 양성 (3+) 비소세포성 폐선암 4기 진단을 받았다. 2013년 12월경 Alimta와 Cisplatin으로 항암화학요법을 시행하였고 2014년 01월부터 현재까지 Crizotinib을 통한 항암치료를 지속하는 중이며 2014년 06월부터 한의 치료를 병행하였다. 폐암에 대한 치료로 삼칠충초정을 투여하였으며 증상 완화를 위해 소적건비환 등의 대증 한약 투여와 침치료, 뜸치료, 부항, 약침치료 등의 전반적인 치료를 시행하였다. 병용 치료 기간 동안 종양표지자인 CEA는 정상 범위 내의 수치로 유지되며 큰 변화가 없었으며 Cyfra 21-1은 정상치 보다 상승되어 있는 상태로 비슷하게 유지되었다(Table 1). 2014년 7월 삼칠충초정 투여 시작 시기의 chest CT 상 좌측의 흉막의 분열성 결절이 남아있어 좌측에 흉막의 파종성 전이가 경미하게 잔존하고 있는 것으로 판단되는 상태였다. 그 후 2018년 3월 최종 내원시까지 2-3개월 간격으로 촬영한 chest CT에서 좌측의 흉막의 파종성 전이 정도는 변화 없이 유지되었으며 나머지 폐와 종격에도 다른 특이소견 없이 유지되었다(Figure 1). 그러므로 RECIST 1.1에 근거하여 불변(SD, stable disease)의 결과를 확인할 수 있었다. 병용 치료 기간 중에 간독성, 신독성이 나타나지 않았으며 염증수치의 증가도 관찰되지 않았다(Table 1). 그러나 본 증

례에서는 본원 내원 이전에 검사한 chest CT에서도 경미한 흉막의 파종성 전이의 잔존 이외의 폐와 종격에 다른 병변이 보이지 않았으며 종양표지자인 CEA는 병용투여 시작점에서도 이미 정상범위에 있었고, Cyfra 21-1 수치는 정상범위 보다 상승되어 있었지만 뚜렷한 감소를 보이기보다는 큰 변화 없이 유지되고 있다는 점에서 불변(SD)의 결과가 Crizotinib의 단독 효과일 가능성을 배제할 수 없다는 한계가 있다. 하지만 Crizotinib 복용군의 TTF의 중앙값이 10.4개월에 불과한 것에 비해 상기 환자는 Crizotinib과 삼칠충초정 병용 투여 이후 3년 이상 불변(SD)의 상태를 보였으며 제반 호소 증상의 개선을 감안하였을 때 삼칠충초정의 병용투여가 종양 상태의 불변 및 삶의 질 개선에 기여하였다고 판단되어 보고하는 바이다.

요 약

ALK 변이는 비소세포성 폐암에서 차지하는 비율은 높지 않지만 비소세포성 폐암의 발생률이 높기 때문에 환자 수는 적지 않다. ALK 저해제인 Crizotinib은 환자들의 무진행 생존을 평균 대략 4개월 정도 연장시키고 증상을 완화시키며 항암 치료를 받는 것에 비교하여 삶의 질을 향상시키는 치료성적을 거두었다. 하지만 약물 내성 발현은 주요 한계이며 여전히 ALK 변이 비소세포성 폐암 환자의 예후가 불량하므로 내성을 극복하고 지속적인 치료 반응을 유도하여 치료율을 상승시키기 위한 연구가 필요하다. 현재 폐암치료 한약제제인 삼칠충초정과 2세대 EGFR TKI 제제인 Afatinib의 동시 사용 시 상승효과가 나타난다는 연구결과는 보고되어 있지만²²⁾ ALK 저해제인 Crizotinib과의 병용 치료와 관련한 연구는 시행된 바 없었다. 본 증례는 삼칠충초정과 Crizotinib의 병용 투여를 통해 종양 크기의 불변 및 삶의 질 개선과 Crizotinib

의 내성 억제 가능성 등을 보인 점에서 의의가 있으나 대조군이 없는 1례에 불과하여 Crizotinib의 단독 효과일 가능성을 배제할 수 없는 한계를 지닌다. 따라서 향후 삼칠총초정과 Crizotinib의 병용투여에 대한 추가적인 연구 및 임상시험을 통해 더욱 객관적인 효과 판정이 필요할 것으로 사료된다.

This work was supported by a grant of the Traditional Korean Medicine R&D Project, Ministry for Health & Welfare & Family Affairs, Republic of Korea (HI15C0006).

참고문헌

1. American Cancer Society: Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta: American Cancer Society; 2016
Available from :URL: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2016.html>
2. National Cancer Center, Annual report of cancer statistics in Korea in 2015, 2016
Available from :URL: <http://ncc.re.kr/cancerStatsView.ncc?bbsnum=438&searchKey=total&searchValue=&pageNum=1>
3. 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
4. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* 511:543 - 550, 2014
5. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, Solomon B, Stubbs H, Admane S, McDermott U, Settleman J, Kobayashi S, Mark EJ, Rodig SJ, Chirieac LR, Kwak EL, Lynch TJ, and Iafrate AJ. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 27:4247-4253, 2009
6. Stoica GE, Kuo A, Powers C, Bowden ET, Sale EB, Riegel AT, Wellstein A. Midkine binds to anaplastic lymphoma kinase (ALK) and acts as a growth factor for different cell types. *J Biol Chem* 277:35990 - 35998, 2002
7. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, De Pas T, Besse B, Solomon BJ, Blackhall F, Wu YL, Thomas M, O'Byrne KJ, Moro-Sibilot D, Camidge DR, Mok T, Hirsh V, Riely GJ, Iyer S, Tassell V, Polli A, Wilner KD, Jänne PA. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 368:2385 - 2394, 2013
8. Reynolds C, Masters ET, Black-Shinn J, Boyd M, Mardekian J, Espirito JL, Chioda M. Real-World Use and Outcomes of ALK-Positive Crizotinib-Treated Metastatic NSCLC in US Community Oncology Practices: A Retrospective Observational Study. *Journal of Clinical Medicine* 7(6):129, 2018
9. Kang HJ, Park SJ, Park YM, Yoo HS, Kang IC. Inhibitory effects of

- HangAmDan-B1 (HAD-B1) on A549 lung cancer cell proliferation and tumor growth in a xenograft model. *Academia Journal of Scientific Research* 4:187-193, 2014
10. Kang HJ, Park JH, Yoo HS, Park YM, Cho CK, Kang IC. Effects of HAD-B1 on the proliferation of A549 cisplatin-resistant lung cancer cells. *Molecular Medicine Reports* 17:6745-6751, 2018
 11. 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
 12. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) v.5.0, 2017. Available from https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_5.0/
 13. Gwak MD, Suh SY. The assessment tools in palliative medicine. *Korean J Hosp Palliat Care* 12:177-193, 2009
 14. Health Insurance Review & Assessment Service. Third Assessment of Lung Cancer Appropriateness, 2017
Available from :URL:
<https://www.hira.or.kr/re/diag/asmWrptPopup.do?evlCd=21&pgmid=HIRAA030004000000>
 15. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, Riely GJ, Solomon B, Ou SH, Kim DW, Salgia R, Fidias P, Engelman JA, Gandhi L, Jänne PA, Costa DB, Shapiro GI, Lorusso P, Ruffner K, Stephenson P, Tang Y, Wilner K, Clark JW, Shaw AT. Activity and safety of Crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer:updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 13:1011-1019, 2012
 16. Bang YJ. Treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer. *Arch Pathol Lab Med* 136:1201-1204, 2012
 17. Yu X, Ling J, Liu X, Guo S, Lin Y, Liu X, Su L. Cordycepin induces autophagy-mediated c-FLIPL degradation and leads to apoptosis in human non-small cell lung cancer cells. *Oncotarget* 8(4):6691-6699, 2017
 18. Bizarro A, Ferreira IC, Soković. M, van Griensven LJ, Sousa D, Vasconcelos MH, Lima RT. Cordyceps militaris(L.) Link fruiting body reduces the growth of a non-small cell lung cancer cell line by increasing cellular levels of p53 and p21. *Molecules* 20(8):13927-13940, 2015
 19. Khan MA, Ali R, Parveen R, Najmi AK, Ahmad S. Pharmacological evidences for cytotoxic and antitumor properties of Boswellic acids from *Boswellia serrata*. *J Ethnopharmacol* 191:315-323, 2016
 20. Choi YJ, Shin DY, Lee YW, Cho CK, Kim GY, Kim WJ, Yoo HS, Choi YH. Inhibition of cell motility and invasion by HangAmDan-B in NCI-H460 human non-small cell lung cancer cells. *Oncology Reports* 26(6):1601-1609, 2011
 21. Park SJ. Anti-lung cancer effect and toxicological evaluation of Samchilchoongcho-Jung (HAD-B1), Doctor's degree, Daejeon University, Daejeon, 2016
 22. Kim JH, Synergistic antitumor effects of Samchilchoongcho-Jung (HAD-B1) and afatinib on H1975 human lung cancer xenograft mouse model, Doctor's degree, Daejeon University, Daejeon, 2018