

췌장암 간전이 환자의 통합 암 치료에 대한 증례보고

고은주^{1*} · 명지수^{1*} · 김종희¹ · 박지혜² · 박소정¹ · 이연월¹ · 유화승^{1,2,**}

¹대전대학교 대전한방병원 동서암센터

²대전대학교 서울한방병원 동서암센터

Abstract

A Case Report of Pancreatic Cancer with Liver Metastasis Patient Treated with Integrative Cancer Treatment

Eun-ju Ko^{1*}, Ji-soo Myong^{1*}, Jong-hee Kim¹, Ji-hye Park², So-jung Park¹, Yeon-weol Lee¹, Hwa-seung Yoo^{1,2,**}

¹East West Cancer Center, Daejeon Korean Medicine Hospital of Daejeon University

²East West Cancer Center, Seoul Korean Medicine Hospital of Daejeon University

Received 15 Nov, Revised 10 Dec, Accepted 16 Dec

Objective: The purpose of this study is to report effects and potential of Integrative Cancer Treatment (ICT) on metastatic pancreatic cancer patient.

Methods: A 79-year-old pancreatic cancer patient diagnosed with metastasis on liver visited the Daejeon Korean medicine hospital of Daejeon university East West Cancer Center (EWCC) on May 2021. The patient has been received chemotherapy (gemcitabine plus abraxane) and concurrently treated with ICT since May 2021. The clinical outcomes were measured by computed tomography, laboratory findings including tumor markers (CEA, CA19-9) and numeric rating scales (NRS). Laboratory analysis and National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), version 5.0 were used to evaluate the safety of ICT.

Results: After treatment, constipation was relieved from NRS 5-6 to 2, both leg numbness was improved from NRS 9 to 2. Tumor size was generally decreased accompanying by reducing the

*These authors contributed equally to this work

**교신저자 : 유화승(Hwa-seung Yoo)

서울 송파구 법원로 11길 32, 대전대학교 서울한방병원

동서암센터 Tel : 02-2222-8106, Fax : 02-2222-8111, E-mail : althys@dju.kr

levels of tumor markers. There were no severe adverse events induced by ICT based on NCI CTCAE version 5.0.

Conclusion: This case study suggests that ICT in combination with chemotherapy may help in the treatment of patients with metastatic pancreatic cancer.

Key words: Pancreatic cancer, Liver metastasis, Gemcitabine, Abraxane, Integrative Cancer Treatment

I. 서론

췌장선암(pancreatic adenocarcinoma) 환자의 예후는 매우 나쁘다¹⁾. 췌장선암 치료기법의 지속적인 발전에도 불구하고 지난 40년간 생존율 개선에 한계가 있었고 5년 생존율은 9% 미만에 머물고 있다²⁾. 췌장선암은 공격적인 전이 특성으로 인해 가장 치명적인 암 중 하나로 남아 있다³⁾. 외과적 절제는 현재 완치 가능성을 제공하는 유일한 치료법이다. 그러나 진단 당시 환자의 약 80-85%가 절제 불가능 또는 전이 상태로 발견된다²⁾. 간은 췌장암의 원격 전이가 가장 흔한 부위이며 췌장선암 환자의 절반 이상이 간 전이로 진단된다⁴⁾. 이런 환자에게 수술을 받든 받지 않든, 항암화학요법 또는 방사선 요법이 1차 치료 옵션으로 간주된다. 특히, gemcitabine/capecitabine 또는 mFOLFIRINOX(수정된 FOLFIRINOX, oxaliplatin, irinotecan, fluorouracil, and leucovorin 구성된 FOLFIRINOX 요법에서 5-fluorouracil bolus를 제거함)로 대표되는 보조 항암화학요법의 발전은 현재 췌장암 환자의 장기 생존 결과를 개선했다^{5,6)}. 그러나 gemcitabine 치료에 대한 췌장암의 전체 반응률은 20% 미만이다⁷⁾. 그리고 항암화학요법의 가장 큰 문제는 빠르게 내성을 획득한다는 것이다. 고부적으로 이러한 치료 후 몇몇 장기 생존자가 관찰되기 시작했지만 췌장암 환자의 5년 생존율은 점차 개선되고 있음에도 불구하고 여전히 8% 정도이다⁸⁾. 대전대학교 한방병원 동서

암센터에서 시행하는 한의 통합 암치료는 암세포를 특이적으로 치료 목표로 삼는 기존의 치료와는 달리 한의약물치료, 항암식이치료, 대사활성치료 등을 통하여 암환자의 면역활성을 극대화하는 치료로, 여러 암종에 대해 암환자의 삶의 질을 개선시키고 종양을 휴면상태로 유지하는 데 대하여 유의성을 가진다는 연속 증례 연구 결과가 보고되어 있다⁹⁾.

본 증례는 2021년 5월에 췌장암 간전이 진단을 받고 2021년 5월 28일부터 항암화학요법(gemcitabine + abraxane)을 받은 후 항암 부작용 관리 및 항종양 치료를 위하여 본원에 내원한 환자에게 통합암치료를 통해 증상 호전과 항종양 효과를 보였기에 이를 보고하고자 한다.

II. 증례

본 증례의 연구를 위해 환자동의서 및 대전대학교 대전한방병원 기관생명윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심의면제(DJDSKH-21-E-31-1)를 획득하였다.

1) 환자

김OO, 만 79세 남성

2) 한의 치료기간

2021년 5월 21일~2021년 10월 02일(약 135일)

3) 최초진단

- (1) 최초 진단 : 2021년 5월 18일
- (2) 조직검사 및 병기 : Adenocarcinoma, Stage IV

4) 과거력, 가족력 및 사회력

- (1) 과거력 : 고혈압, 전립선비대증, 위암, 방광암
- (2) 가족력 : 별무

5) 현병력

상기 환자는 2021년 4월 O병원에서 복부 컴퓨터 단층 영상검사(Computed Tomography, CT) 상 췌장암 의심소견 듣고 2021년 5월 18일 양전자 방출 컴퓨터 단층 촬영기(Positron emission tomography - computed tomography, PET-CT) 검사상 췌장암 간전이, adenocarcinoma, stage IV 진단받았다(Figure 1, p.12). 항암 6차 시행한 이후 수술을 하는 선행항암화학요법(neoadjuvant)

치료방법으로 치료할 예정이었다. 2021년 5월 28일 항암치료(gemcitabine + abraxane) 1차 예정된 상태로 증상 개선 및 통합암치료를 위하여 2021년 5월 21일 대전대학교 서울한방병원 동서암센터에 입원하여 치료를 시작하였다.

6) 주소증 및 변증 소견

변비, 양쪽 다리 저림, 식사량(밥 1공기, 3끼/일), 소화양호, 대변(소량 2회/일, 변비경향), 소변(5-6회/일, 야간뇨 3-4회/일), 수면(8-9시간/일, 천면 경향, 중도각성 4-5회), 舌紅薄苔, 脈沈細, 氣血兩虛

7) 임상병리검사 결과

본원 치료 기간 중 aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) 등의 간기능 수치와 blood urea nitrogen (BUN), creatinine 수치가 정상범위로 유지되어 치료 중간독성 및 신독성이 나타나지 않았다고 판단된다. 치료기간 동안 white blood cell (WBC), c-reactive protein (CRP) 등 염증과 관련된 수치의 상승이 없었다. 처음 입원시 종양표지자는 carcinoembryonic antigen (CEA) 4.5 ng/ml,

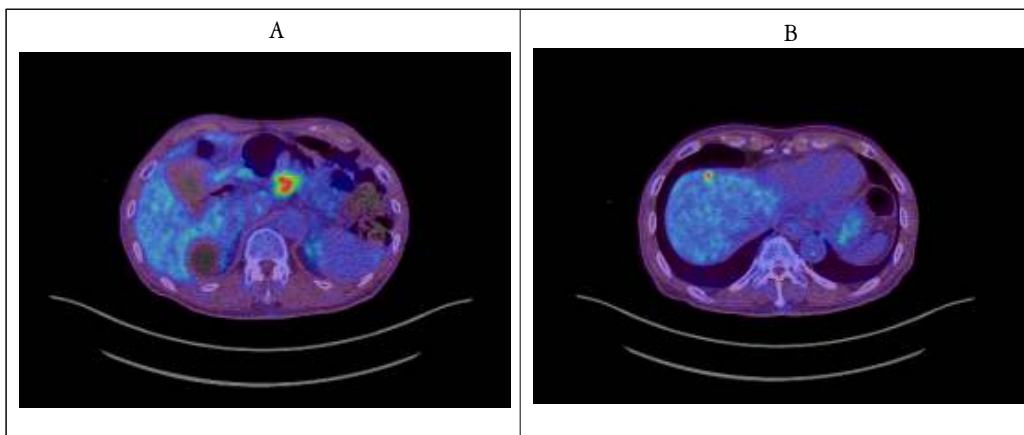


Figure 1. Positron emission tomography-computed tomography (2021/05/17)

A : Seeding tumor in pancreas
 B : Metastatic tumor in liver

carcinoma antigen19-9 (CA19-9) 181 U/ml 이었는데 치료 후 CEA 5.3 ng/ml, CA19-9 9.8 U/ml 로 감소하였다.

8) 복용약물

- (1) 베라스트정(pc1-0-1): Beraprost Sodium 0.02 mg, 혈관확장제
- (2) 하루날디정0.2 mg(hs1): Tamsulosin hydrochloride 0.2 mg, 비뇨생식계 평활근 이완제
- (3) 모티리톤정(ac1-0-1): 현호색:견우자(5:1) 50% 에탄올 연조엑스(9.5~11.5→1) 30 mg, 위장운동조절 및 진경제
- (4) 가나칸정50 mg(pc1-1-1): Itopride HCl 50 mg, 위장운동조절 및 진경제
- (5) 노자임캡슐40000(pc1-1-1): pancreatin enteric coated pellets 440 mg, 소화제
- (6) 마그밀정(pc1-0-1): Magnesium Hydroxide 500 mg, 기타 위장관계 약물
- (7) 듀과락이지시럽(ac1-0-1): lactulose concentrate 1.34 g, 변비약, 완화제
- (8) 실콘정(pc1-0-1): polycarbophil calcium 625 mg, 변비약, 완화제
- (9) 모비졸로정1mg(prn): prucalopride succinate 1.321 mg, 변비약, 완화제
- (10) 아락실큐정(prn): Bisacodyl 6.0 mg, Calcium pantothenate 7.0 mg, Docusate sodium 20.0 mg, paeoniae radix(paeony root) extract powder 50.0 mg, pyridoxine hydrochloride 12.0 mg, Ursodeoxycholic acid 10.0 mg, 변비약, 완화제

9) 치료내용

(1) 한의치료

환자는 2021년 5월 21일부터 2021년 까지 입원 기간 동안 종양 크기 축소 및 면역력 강화를 위해 이뮤노 Rg3를 1일 3회 경구 복용하였다. 또한 2021년 5월 21일부터 대사 활성 요

법인 침 치료와 뜸, 수족욕, 반신욕을 시행하였다. 침 치료는 1일 1회 비복근, 경외기혈인 팔풍혈(발등 쪽 좌우 열 개의 발가락 사이에서 척골 소두 사이에 있는 8개혈)에 15분간 유침 및 전침을 하였고 내관(PC06), 합곡(LI04), 태충(IR03), 족삼리(ST36) 등에 15분간 유침(동방매디컬, 0.20 mm x 0.30 mm. 1회용 스테인리스 호침 사용)하였다. 뜸 치료는 1일 2회로 1회는 중완(CV12), 관원(CV04), 신궐(CV08) 부위에, 1회는 수심 및 족심 부위에 황토뜸을 간접구 방식으로 각 30분간 시행하였다. 수족욕은 1일 1회 30분간 당귀, 천궁, 홍화 약재를 사용하여 42 °C 온도로 습식으로 시행하였고, 반신욕은 1일 1회 30분간 애엽, 상백피, 박하, 마황, 관동화, 계지, 창이자, 세신, 정향 약재를 사용하여 55 °C 온도로 건식으로 시행하였다.

그리고 항암효과를 위해 1일 1회 미슬토 약침 2 ml를 복부에 주입하였다.

또한 항암 부작용 관리를 위해 변비 증상에는 장쾌환(송기생, 송화분, 프로폴리스), 대승기환(대황, 망초, 후박, 지실), 윤장환(마인, 후박, 지실, 작약, 행인, 대황), 다리 저림 증상에는 계지가출부탕(계지, 작약, 백출, 대추, 감초, 건강, 부자), 계지가작약탕(감초, 대조, 생강, 백작약, 육계)을 경구 복용하였다.

(2) Zadaxin®(Thymosin alpha 1) 주사 요법

면역력 증진을 위해 인체에서 분비되는 thymosin과 유사한 3차원 입체구조인 thymosin alpha 1으로 구성된 주사액을 2-3일 간격으로 주 2회 피하 주사하였다.

(3) 고주파 온열치료 : 0.46 MHz의 양방향 통전형 방식의 고주파 온열치료를 1회 60분간 주 2-3회 시행하였다.

(4) 항암화학요법

gemcitabine+abraxane을 1주 간격으로 3번 시행 후 2주 휴약기를 두고 주입하는 cycle을 2021년 5월 28일부터 2021년 9월 23일까지 4 cycle 시행하였다.

Table 1. Tumor Marker Follow-up

	2021/05/22	2021/06/17	2021/08/10	2021/10/02
CEA (ng/ml)	4.5	4.9	5.3	4.3
CA19-9 (U/ml)	181.0 ↑	81.9 ↑	9.8	4.0

CEA : carcinoembryonic antigen, CA19-9 : carcinoma antigen 19-9

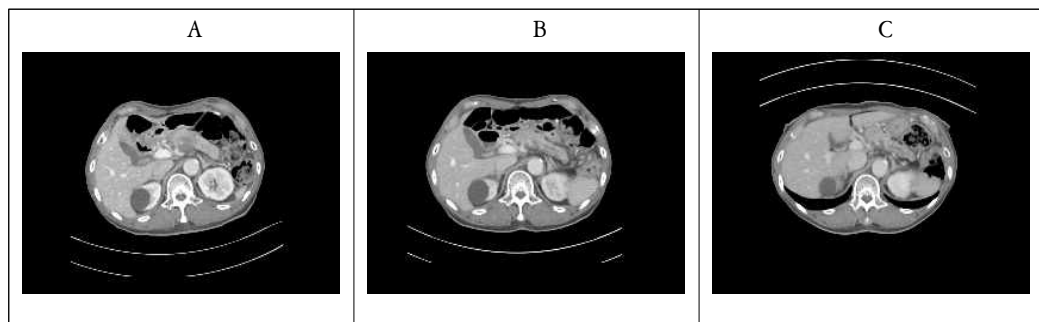


Figure 2. Comparison of abdomen computed tomography

A : Pancreatic cancer meta to liver (2021/05/18)

B : Decreased pancreas and liver tumor (2021/07/17)

C : Stable disease in pancreas and cancer free in liver (2021/09/14)

10) 평가도구

(1) Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) : 고형 종양에서 치료반응을 평가하는 객관적인 평가기준으로 본 연구에서는 RECIST 1.1에 근거하여 종양에 대한 치료반응을 평가하였다¹⁰⁾.

(2) National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event (NCI-CTCAE) : NCI-CTCAE는 암 치료에 사용되는 약물의 부작용의 표준화된 분류기준이다¹¹⁾.

(3) 혈액검사 : 치료의 안정성을 검사하기 위하여 입원시와 치료 후 신장 검사 및 간 기능 검사를 시행하였고 WBC와 CRP 수치 등 염증반응과 관련된 항목의 변화를 관찰하였다. 또한 종양표지자인 CEA와 CA19-9을 측정하여 병용투여 시작 전과 후의 변화를 관찰하였다.

(4) Numeric Rating Scale (NRS) : 환자의 주관적 고통 정도를 0~10까지의 숫자로 계량화하여 객관적 지표로 나타내는 수치평가척도이다. 본 증례에서는 주 증상인 변비와 양쪽 다리 저림 증상에 대한 평가에 사용되어 매일 측정하였다.

11) 치료경과

(1) 종양의 변화

2021년 05월 28일부터 항암치료를 시작한 이후 2021년 07월 17일 촬영한 복부 CT 상 췌장 및 간에 전이된 종양의 크기가 많이 감소하여 수술이 불필요하다는 소견을 들어서 RECIST에 근거할 때 호전 소견을 받았으며 2021년 09월 14일에 촬영한 복부 CT 상 췌장의 병소는 진행 없이 유지되고 있다는 소견을 들었고 간에는 종양이 남아있지 않다는 소견을 받았다

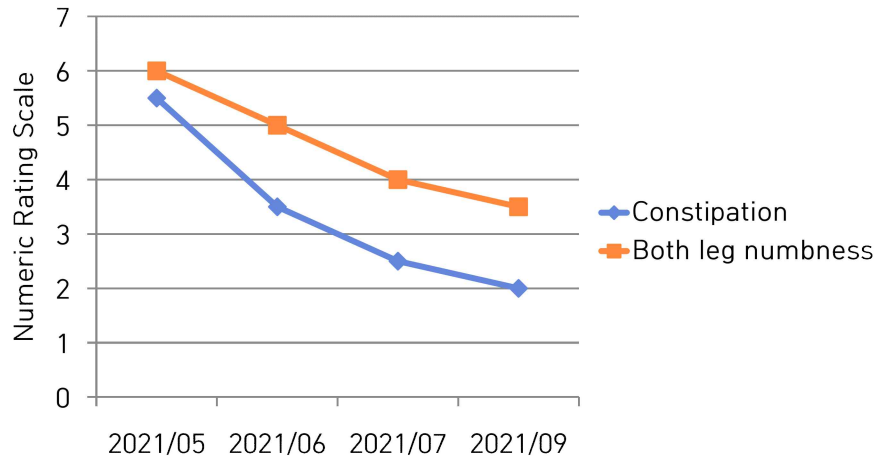


Figure 3. Changes of numeric rating scale on clinical symptom

(Figure 2, p.13). 종양표지자인 CEA와 CA19-9는 2021년 05월 진단 시 각각 4.5 ng/ml, 181 U/ml로 CA19-9가 정상범위보다 훨씬 상승되어 있었고 2021년 06월 CA19-9는 81.9 U/ml로 감소하였고 2021년 08월 9.8 U/ml로 크게 감소하여 2021년 10월 각각 4.3 ng/ml, 4.0 U/ml로 정상범위 내로 들어왔으며 꾸준히 감소 경향을 유지하고 있다(Table 1, p.11).

(2) 독성 및 부작용

치료 기간 중의 AST, ALT 등의 간 기능 수치는 정상 범위를 유지하였으며, BUN, creatinine 수치도 정상 범위 안에서 유지되었다. 치료기간 중의 WBC, CRP 등 염증 관련 수치의 상승은 보이지 않았으며, 또한 NCI-CTCAE version 5.0으로 평가했을 때 치료로 인한 부작용 발생은 없었다¹¹⁾.

(3) 주소증의 변화

환자의 주요 주소증은 2021년 05월 28일부터 시작한 항암화학요법 부작용인 변비, 양쪽 다리 저림 증상이었다. 변비 증상은 2021년 05월부터 06월까지 하루 두 번 듀과락이지시럽 1

포씩, 마그밀정 하루 세 번 1알씩 복용하였고 환자가 느끼는 배변의 불편감의 정도는 약을 복용하지 않으면 NRS 5-6이고 약 복용 후 NRS 3-4 정도로 낮아졌는데, 한방 변비약 복용과 더불어 치료를 받으면서 2021년 7월부터 양약 복용을 중지하였음에도 NRS 2-3정도를 유지하였다. 양쪽 다리 저림 증상은 2021년 5월 NRS 6에서 2021년 9월 NRS 3-4로 항암 주기에 따라 호약은 반복하였으나 전반적으로는 점진적인 호전을 보였다(Figure 3, p.14).

III. 고찰 및 결론

췌장암이란 췌장에 생긴 암세포로 이루어진 종양으로, 예후가 좋지 않아 전 세계적으로 남성과 여성 모두에서 암 관련 사망의 7번째 주요 원인이다¹²⁾. 심지어 2030년까지 암 관련 사망의 두 번째 주요 원인으로 부상하고 있다^{2,13)}. 췌장암은 다른 많은 암과 달리 지난 수십 년 동안 전체 5년 생존율은 약간 향상되었지만 여전히 9% 미만이다¹⁴⁾. 종종 췌장암 환자는 진행 단계로 발전하기 전에 거의 증상을 일으키

지 않아서 대부분의 췌장암 환자는 진행성이며 수술 가능한 환자의 20~25 %가 재발한다. 전이성 환경에서, 발전에도 불구하고 결과는 여전히 좋지 않으며 이 환자들의 5년 생존율은 3%에 불과하다^{15,16}. 췌장선암은 가장 흔하게는 간으로 전이되는데¹⁷ 간 전이가 가장 빈번한 상황이고 주로 췌장암의 높은 사망률에 대한 책임이 있다는 점을 감안할때¹⁸, 간 전이의 관리는 생존 이점을 제공할 수 있다.

본 증례는 췌장암 간전이 환자로 처음 진단 시부터 간으로 전이된 stage IV 상태였고 항암 화학요법을 먼저 시행하여 어느 정도 종양 크기를 줄인 후 수술을 하는 것으로 예정되어 있었다. 2021년 5월 28일 항암 1차를 시작하기 전 2021년 5월 21일 본원에 내원하여 항암효과의 강화와, 항암화학치료로 인한 부작용 완화, 전반적인 컨디션 관리를 위해 통합암치료를 시행하였다.

한의 약물치료는 항암 및 면역 증진 약물인 이뮤노 Rg3와 주증상인 변비 증상 완화를 위해 장쾌환, 대승기환, 윤장환을 복용하였고 양쪽 다리 저림 증상 개선을 위해 계지가출부탕과 계지가출약탕을 복용하였다. 이뮤노 Rg3는 인삼 유래 ginsenoside 중 Rg3를 추출하여 compound K와 혼합한 약물로 폐암, 간암 및 유방암과 같은 여러 암 모델에서 항종양 효과를 나타내는 약물이다¹⁹.

한의 약침 치료로는 항종양효과를 위해 1일 1회 미슬토 약침 2 ml를 복부에 주입하였다. 미슬토 약침은 우수한 항종양 작용과 면역조절 작용을 가진 한약재인 상기생에 함유된 각종 성분 중 인체 내 면역 관련 물질인 사이토카인 (cytokine)의 분비를 촉진하며 수지상 세포의 활성을 증대시키는 성분인 렉틴을 추출하여 만든 경혈주입용 약침으로 최근에는 상기생의 항암 효과에 대한 실험은 세포사멸의 유도 및 유발 효과, 면역 강화 기능으로 종양 억제 효과 등이 보고되었다²⁰.

이 외에도 통합암치료로 Zadaxin 주사, 고주파 온열암치료 등을 병용하였다. Zadaxin 주사는 흉선에 존재하는 강력한 면역조절 펩타이드인 thymosin alpha 1을 1.6 mg 함유한 주사제로, 인체 내에 Natural killer (NK) Cell, T cell 등의 활성을 촉진시켜 면역 기능을 활성화하고, 종양 세포 자멸사를 돕는 것으로 알려져 있다²¹. 고주파 온열치료는 열 발생으로 암세포에 손상을 주거나, 표준 항암 치료와 병용하여 혈류를 증가시킴으로써 항암 작용을 상승시키기 위한 목적으로 사용되었다²².

또한 다리 저림 호전을 위해 다리쪽으로 침 치료와 더불어 진침치료를 병행하였다.

현대의학적 항암화학요법제인 gemcitabine + abraxane 치료를 받으면서 본원에서 통합 암치료를 받으신 환자분으로 gemcitabine은 나노입자 결합 파클리탁셀(nPTX)과 함께 사용할 때 진행성 췌장암 환자의 생존율을 향상시키며 췌장암 수술 전 항암 및 수술 후 항암요법에서 일반적으로 사용된다²³. 암세포의 증식을 억제하거나, 통증을 경감시켜서 췌장암 환자의 삶의 질을 향상시킬 수 있음이 밝혀졌다. 이와 같이 gemcitabine과 다른 화학요법제의 조합은 치료의 효능을 증가시키는 더 효과적인 결과를 제공할 수 있다고 언급되고 있다. 그러나 병용요법에서 높은 독성으로 인해 회복에 대한 유의한 영향은 관찰되지 않는 실정이다²⁴. 위장독성, 미각저하, 피로 등 항암화학요법의 부작용은 삶의 질을 떨어뜨릴 수 있으며 한 연구에 따르면 항암화학요법을 받은 환자 중 Partial Response (PR) 반응을 보인 40-46 %의 환자군에서 치료 이후 신체기능, 식욕증가 등 삶의 질이 다소 향상되었으며 Stable Disease (SD) 반응을 보인 0-12 %의 환자군만이 항암화학요법 이후 삶의 질 개선을 보였다²⁵. 따라서 췌장암 치료를 위한 새로운 전략 및 한의 통합 암치료가 필요하다.

본 증례에서 환자가 주로 호소하였던 주소증

인 변비, 양쪽 다리 저림 증상은 발생 시기나 호악정도를 봤을 때 gemcitabine + abraxane 항암화학요법의 부작용으로 추정된다. 항암화학요법을 지속적으로 시행한 기간동안 주소증의 NRS가 점진적으로 감소되어(Figure 3, p.14) 한의 약물치료, 침, 뜸, 수족욕, 반신욕 등의 대사활성요법을 포함한 통합암치료가 증상 감소와 환자의 전체적인 상태 호전에 도움을 준 것으로 판단된다.

종양표지자인 CEA와 CA19-9는 처음 진단 이후 치료기간 동안 유의한 수준으로 지속적으로 감소되었으며 영상 의학적 소견에서도 췌장의 병소는 진행 없이 유지되고 있고 간에는 종양이 남아있지 않다는 소견을 받아서 통합암치료가 기존 표준항암치료의 효과를 방해하지 않으면서 부작용을 경감시키고 전반적인 삶의 질을 높이는 효과가 있다는 것을 알 수 있다. 또한 입원기간동안 시행한 혈액검사를 봤을 때 통합암치료로 인한 간독성 및 신독성은 관찰되지 않았다.

다만 본 증례는 환자 한 명의 치료 경과보고이며, 종양표지자인 CEA와 CA19-9의 감소와 영상 의학적 호전이 gemcitabine + abraxane의 단독효과일 가능성이 있고 다소 기간적인 모자람이 있으며, 상기 환자의 증상과 삶의 질이 모두 개선되었지만 항암을 계속 진행중이기 때문에 지속적으로 유지가 될 수 있는지 확인이 되지 않았다. 하지만 본 증례에서 활용한 증재법들 역시 기존 연구 결과 항종양 효과 및 증상 완화 효과, 삶의 질을 제고하는 데 효과적인 치료법이므로, 이러한 치료법과 항암화학요법이 결합된 통합 암치료가 유효한 치료법으로써 가능성을 제시하는 증례로 보이며, 향후 추가적인 연속 증례 보고와 대규모 연구 및 장기간의 관찰이 요구되는 바이다.

IV. 감사의 글

이 연구는 보건복지부와 한국 보건산업진흥원 한의약선도기술개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호 : HI19C1046).

V. 참고문헌

1. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J. Clin.* 69:7 - 34, 2019.
2. R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal, Cancer statistics, 2020, *CA: a cancer journal for clinicians* 70:7 - 30, 2020.
3. Roe, J. S. et al. Enhancer Reprogramming Promotes Pancreatic Cancer Metastasis. *Cell.* 170:875 - 888 e820, 2017.
4. Makohon-Moore, A. P. et al. Limited heterogeneity of known driver gene mutations among the metastases of individual patients with pancreatic cancer. *Nat. Genet.* 49:358 - 366, 2017.
5. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *Lancet.* 395:2008 - 2020, 2020.
6. Leonhardt CS, Traub B, Hackert T, Kläiber U, Strobel O, Büchler MW, et al. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Pancreatol.* 3:1 - 11, 2020.
7. D.V. Catenacci, M.R. Junttila, T. Karrison, N. Bahary, M.N. Horiba, S.R. Nattam, R. Marsh, J. Wallace, M. Kozloff, L. Rajdev, D. Cohen, J. Wade, B. Sleckman, H. J. Lenz, P. Stiff, P. Kumar, P. Xu, L. Henderson, N. Takebe, R. Salgia, X.

- Wang, W. M. Stadler, F.J. de Sauvage, H.L. Kindler, Randomized phase Ib/II study of gemcitabine plus placebo or vismodegib, a hedgehog pathway inhibitor, in patients with metastatic pancreatic cancer, *J. Clin. Oncol.* 33:4284 - 4292, 2015.
8. Siegel, R.L. et al. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J. Clin.* 67:7 - 30, 2017.
 9. Park BK, Yoo HS, Lee YW, Han SS, Cho JH, Son CG, Cho CK. Retrospective cohort analysis for lung cancer patients treated with Wheel Balance Therapy (WBT). *Korean J Orient Int Med.* 19(2):45-56, 2009.
 10. Schwartz LH, Litie`re S, de Vries E, et al: RECIST 1.1: Update and clarification –From the RECIST committee. *Eur J Cancer* 62:132-137, 2016
 11. 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/.
 12. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021.
 13. Crawford HC, Pasca di Magliano M, Banerjee S. Signaling Networks That Control Cellular Plasticity in Pancreatic Tumorigenesis, Progression, and Metastasis. *Gastroenterology.* 156:2073 - 2084, 2019.
 14. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 71(1):7-33, 2021.
 15. Walter, F. M. et al. Symptoms and patient factors associated with diagnostic intervals for pancreatic cancer (SYMPTOM pancreatic study): A prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 1, 298 - 306, 2016.
 16. United States National Cancer Institute. Pancreatic cancer: statistics. <https://www.cancer.net/cancer-types/pancreatic-cancer/statistics>, 2018.
 17. Saad AM, Turk T, Al-Husseini MJ, Abdel-Rahman O. Trends in pancreatic adenocarcinoma incidence and mortality in the United States in the last four decades; a SEER-based study. *BMC Cancer.* 18:688, 2018.
 18. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic Adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 371:1039 - 1049, 2014.
 19. Joo EJ, Chun J, Ha YW, Ko HJ, Xu MY and Kim YS: Novel roles of ginsenoside Rg3 in apoptosis through downregulation of epidermal growth factor receptor. *Chem Biol Interact.* 233:25 - 34, 2015.
 20. Sriramulu Elluru, Jean-Paul Duong Van Huyen, Sandrine Delignat, Fabienne Prost, Jagadeesh Bayry, Michel D. Kazatchkine, Srinivasa Kaveri, *Arzneimittelforschung.* 56(6):461-466, 2006
 21. E. Giacomini, M. Severa, M. Cruciani, M.P. Etna, F. Rizzo, M. Pardini, C. Scagnolari, E. Garaci, E.M. Coccia, Dual effect of Thymosin α 1 on human monocyte-derived dendritic cell in vitro stimulated with viral and bacterial toll-like receptor agonists, *Expert Opin. Biol. Ther.* 15:S59 - S70, 2015.
 22. Zee J. Heating the patient: a promising

- approach. *Ann Oncol* 13(8):1173-1184, 2002.
23. Y. Miyasaka, T. Ohtsuka, R. Kimura, R. Matsuda, Y. Mori, K. Nakata, D. Kakihara, N. Fujimori, T. Ohno, Y. Oda, M. Nakamura, Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus nab-paclitaxel for borderline resectable pancreatic cancer potentially improves survival and facilitates surgery, *Annals of Surgical Oncology*. Springer New York LLC March. 1528 - 1534, 2019.
24. Zhao T, Ren H, Jia L, Chen J, Xin W, Yan F, et al. Inhibition of HIF-1 by PX-478 enhances the anti-tumor effect of gemcitabine by inducing immunogenic cell death in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncotarget*. 6(4):2250-2262, 2015.
25. Renia M, Bonetto E, Cordio S, Passoni P, Carlo Milandri C, Cereda S, et al. Quality of life assessment in advanced pancreatic adenocarcinoma: results from a Phase III randomized trial. *Pancreatology*. 6(5):454-463, 2006.