

한방치료 후 Gefitinib(Iresa)복용으로 인한 부작용 호전된 비소세포폐암 환자 1례

박재우 · 전형준 · 조종관 · 이연월

대전대학교 둔산한방병원 동서암센터

Abstract

One Case Study of a Non Small Cell Lung Cancer Patient Experiencing Gefitinib Adverse Effects Managed by Traditional Korean Medicine

Jae Woo Park*, Hyung Joon Jun*, Cho Chong-Kwan, Lee Yeon-Weol[#]

East-West Cancer Center, Dunsan Oriental Hospital of Daejeon University

Received 7 June 2012, revised 19 June 2012, accepted 22 June 2012

Objective : The aim of this study is to evaluate the synergistic effects of Traditional Korean Medicine with Gefitinib chemotherapy on a non small cell lung cancer.

Methods : A 61 year-old male patient diagnosed with left non small cell lung cancer stage IIIb (T2aN0M1a) was admitted to East-West Cancer Center (EWCC) on Apr. 2012. He received Gefitinib chemotherapy since 20th June. 2011. He suffered from many complication like as skin toxicities, peripheral neuropathy, lassitude, diarrhea and so on. He was treated with Traditional Korean Medicine consisted of herbal medicine, acupuncture, and moxibustion. The symptoms were measured by Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE version 3.0) and visual analogue scale (VAS). Performance status was measured by Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Results : TKM consisting of acupuncture, moxibustion, herbal medicine significantly alleviated Gefitinib induced complication. Quality of life was also significantly improved.

Conclusion : This case study suggests that TKM would beneficial to adverse effects such as skin toxicities, peripheral neuropathy, lassitude from gefitinib.

Key Words: Non small cell lung cancer, Gefitinib, Traditional korean Medicine, adverse effect

서론

폐암은 2010년 중앙암등록본부 통계에 따른 2008년 발생한 암사망분율에서 남자의 경우 24.9%로 1위를 차지 하는 질환이다¹⁾. 비소세포 폐암은 전체 폐암의 약 80%를 차지하며 가장 효과적인 치료는 외과적 절제술이나 실제로 그 적응증은 1/4이하이며 병기는 1기부터 3기의 일부에 해당 된다²⁾. 비소세포폐암 연구그룹에서 정리한 meta-analysis에 따르면 수술 후 시스플라틴을 근간으로 하는 항암요법을 시행한 경우 사망위험이 감소한 결과가 도출되어 현재에는 시스플라틴을 근간으로 하는 병용항암요법이 표준 치료로 널리 사용되고 있다³⁾. 최근 비소세포폐암에 대해서도 분자표적치료제가 많이 사용되는데 이중 gefitinib은 임상에서 널리 사용되며 매우 효과적인 결과를 보이고 있다⁴⁾. 그러나 Kris 등이 시행한 gefitinib의 용량제한 독성 연구에서 볼 수 있듯이 이 표적치료제의 독성으로 피부 독성으로 인한 발적, 건조감, 여드름 등은 물론 설사를 동반한 부작용이 보고되어 환자의 삶의 질을 떨어뜨린다⁵⁾. 윤 등의 연구에선 gefitinib 으로 인한 피부 부작용에 대해 연구를 하였으며 그 부작용으로 인한 적극적 치료의 필요성을 밝혔다⁶⁾. 그렇기 때문에 현재 이루어지고 있는 비소세포폐암의 치료는 환자와 종양의 특성을 고려하여 치료하되 그 치료의 부작용을 최소화하면서 암을 안정시키거나 무진행 생존기간과 전체 생존기간을 연장시키고 암으로 인한 증상을 완화하고 삶의 질을 향상시키는 것을 목표로 해야 한다. 특히 항암약물치료에 대한 부작용은 인해 삶의 질에 영향을 미쳐 충실한 치료에도 부정적인 영향을 미치게 되며 이러한 다양한 부작용은 서양 의학적 치료만으로는 한계가 있기 때문에 보완대체치료에 대한 연구가 필요하다⁷⁾.

하지만 아직 많은 환자들은 이 증상들로부터 계속하여 고통을 받고 있어 비소세포폐암의 항

암화학치료에 대한 부작용은 서양 의학적 치료만으로는 한계가 있기 때문에 보완대체치료에 대한 연구가 필요하다. Zheng 등은 수레바퀴 암 치료법 (Wheel Balanced Cancer Therapy, WBT)에 대해 근거 중심적 연구에 대해 고찰하였는데 한의학적인 변증론치의 이론체계에 따라 항암화학치료 이후 나타나는 피로감, 식욕감퇴, 등의 증상을 치료하여 삶의 질을 호전시킨다고 하였다⁸⁾. 박 등의 연구에서는 동서암센터에서 시행한 수레바퀴 암치료법을 시행한 비소세포폐암환자에게 있어 종양의 전이 및 재발을 억제하고 삶의 질을 향상 시키는데 도움이 된다고 발표되었다⁹⁾.

이에 저자는 2010년 11월 8일 비소세포폐암 IIIb기 (T2aN0M1a)를 진단받고 2010년 11월 15일부터 Alimta와 Cisplatin 항암치료 이후 2011년 7월 20일부터 gefitinib을 복용하는 환자분으로 그로 인한 부작용으로 두피 및 하지말단 피부건조, 두피 건조로 인한 통증, 상하지 저림, 기력저하, 설사 등으로 인해 입원치료를 하여 부작용이 현저히 감소한 결과를 관찰하였기에 보고하는 바이다.

증례보고

- 1) 환자 : 안 O O, 61세, 남자
- 2) 입원치료기간 : 2012년 4월 19일 ~ 2012년 5월 10일 (23일)
- 3) 진단일 : 2010년 11월 8일
- 4) 진단시 병기 : Stage IIIb (T2aN0M1a)
- 5) 조직검사 : 선암 (adenocarcinoma)
- 6) 과거력 : 2000년, 고혈압 po med(+)

2011년 6월, 대상포진 진단 받고 local 종합 병원에서 입원치료

7) 가족력 : 없음

8) 흡연력 : 없음

9) 현병력

본 환자는 2010년 11월 8일 종합병원에서 좌측 비소세포폐암 stage IIIb (T2aN0M1a)진단을 받고 2011년 11월 15일 항암화학요법으로 Alimta/Cisplatin 4차례 받았으나 종양의 크기가 증가하여 2011년 7월 20일부터 Gefitinib 250mg을 시행한 이후 두피 및 하지말단 부위 피부 건조, 두피 건조감으로 인한 두피통증, 상하지 저림, 전신 쇠약감, 설사 등의 주소증이 발생하였다. 이후 증상 완화 및 직접적인 한방항암치료 위해 2012년 4월 19일부터 입원하여 침치료, 뜸치료, 한약치료를 시행하였다.

10) 주소 : 두피 및 하지말단 피부건조, 건조감으로 인한 두피 통증, 상하지 저림, 전신 쇠약감, 설사, 舌紅苔白, 脈浮緊

11) 변증 : 氣血兩虛

12) 치료경과

본 환자는 평소 별무 흡연하였으나 2010년 11월 8일 좌측 비소세포폐암 병기 IIIb (T2aN0M1a) 진단을 받아 수술이 불가능한 상태로 2010년 11월 15일부터 Alimta/Cisplatin 4차례 고식적 항암화학치료를 받은 이후 종양의 크기가 증가해 2011년 7월 20일부터 gefitinib 250mg를 현재까지 복용 중이다. 환자는 gefitinib을 복용한 이후 두피 및 하지말단부위 피부건조, 두피건조감으로 인한 통증, 상하지 저림, 전신 쇠약감, 설사 등을 호소하였다. 그로 인해 항암치료를 시행한 병원에서 항히스타민제, 외용 스테로이드, 외용 항진균제 등을 처방

Table 1. Composition of Wheel Balanced Therapy (WBT)

Treatment		
Herbal medicine	HangAm-Plus*	3 times/day 3,000mg (8am, 1pm, 6pm)
	Modified Samul-tang†	3 times/day 120cc tid, (9am, 2pm, 7pm)
Electric acupuncture**	駟馬中 : 風市 前 3寸 駟馬上 : 駟馬中 上2寸 駟馬下 : 駟馬中 下2寸	1 times/day (10am), keep 20 minutes
acupuncture	LI4, LI10, LI11, LR3	1 times/day (10am), keep 20 minutes
Moxibustion	ST25, CV4, CV8, CV12	Loess moxibustion, keep 30 minutes
	PC8, KI1	Bamboo salt moxibustion, keep 30 minutes
Metabolism activation therapy	ST25, CV4, CV8, CV12	Soy bean paste pack, keep 20 minutes (8am)
	Both foot	Foot bath herbal-massage, water being heated up to 41°C, keep 20 minutes
	ST25, CV4, CV8, CV12	Charcoal pack, keep 20 minutes (7pm)

* HamAm-Plus : Panax noto-ginseng Radix, Cordyceps Militaris, Cremastrae appendiculata Tuber, Panax ginseng Radix, Bovis Calculus, Margarita, Boswellia carteri, Commiphora myrrha

† Modified Samul-tang : Rehmanniae Radix Preparat 10g, Paeoniae Radix Alba 10g, Angelicae Gigantis Radix 10g, Ligustici Rhizoma 10g, Ophiopogonis Radix 12g Lepidii Semen 12g Cynanchi Wilfordii Radix 12g Adenophorae Radix 8g

** Electric acupuncture : duration for 20 minute (3Hz, low intensity)

받았으나 증상의 개선은 이루어지지 않고 삶의 질이 떨어져 일상생활이 불가능하여 대전대학교 동서암센터에 2012년 4월 19일부터 2012년 5월 10일까지 입원하여 한방치료를 시행하였다. gefitinib 복용으로 인해 나타나는 부작용에 대한 치료와 암의 전이 및 재발억제를 목적으로 수레바퀴 암치료법으로 치료하였다. 수레바퀴 암치료법은 항암치료와 병행하여 항암플러스를 기본으로 환자의 전체적인 상태와 주소증을 변증시 치하여 탕약 치료, 침치료, 뜸치료, 물리치료 등을 포함한 대시활성 치료로 구성되어 있다⁹⁾. 본원에서 사용한 수레바퀴 암치료법은 다음과 같다(Table 1).

(1) Herb-med

120 cc로 전탕하여 1일 3회, 식후 1시간에 복용함. 입원 하는 날부터 四物湯加味方을 처방하였다. 氣血兩虛로 인한 피부 발적, 피부 통증 등을 치료하기 위해 麥門冬, 沙蔘, 白何首烏, 葶藶子를 처방하였다. 2012년 4월 23일부터는 소화불량 증상 호소하여 숙지황을 거하고 생지황을 가하여 처방하였다 (Table2).

(2) 침치료

1일 1회 駟馬穴 (上,中,下) 에는 20분간 3Hz

주파로 전기자극을 주었고, 合谷, 太衝, 手三里, 曲地 혈에는 보사자극 없이 유침 하였다.

(3) 뜸치료

하루에 30분씩 天樞, 中脘, 關元, 神闕穴은 황토흑 및 勞宮, 龍泉穴에는 죽염뜸을 시행하였다.

13) 혈액검사 및 종양표지자 검사

입원후 2012년 4월 21일에 종양표지자를 비롯한 혈액검사를 했다. 과거에 입원하여 시행했던 수치와 비교해서 살펴볼 때 비소세포암중선암의 지표로 쓰이는 CEA는 2011년 11월 18일 387로 높은 수치를 나타내었고, 2012년 2월 24일 557 ng/ml로 Gefitinib을 복용함에도 증가하였으며 2012년 4월 21일에 시행한 검사상에선 558ng/ml 로 나타났다. Cyfra21-1 검사는 2011년 11월 18일 1.4ng/ml 에서 2012년 4월 21일 시행한 검사에선 2.6ng/ml로 증가하였다. 그 밖에 간기능검사, 백혈구, 헤모글로빈, 혈소판 검사는 정상 범위를 유지하였다 (Table2).

14) 증상의 변화

환자가 호소하는 증상으로 두피와 하지말단의 피부건조, 두피 피부건조로 인한 통증, 손발

Table 2. Laboratory and Tumor growth factor

Lab	Normal range	2012-04-21	2012-02-24	2011-11-18
CEA*	0~5 ng/ml	558	557	387
Cyfra21-1	0~2.3 ng/ml	2.6	1.5	1.4
AST	0~40 IU/L	22	21	22
ALT	0~40 IU/L	14	14	17
ALP	30~120 IU/L	93	91	106
γ-GTP	7~32 IU/L	15	13	15
WBC	4000~7200	5920	5070	5190
Hb†	13~17 g/dl	13.5	14.2	14.3
ESR	0~20 mm/hr	6	6	5
Platelet	15~45 10 ⁴ /μl	30	29.8	27.2

* CEA : Carcino-Embryonic Antigen

† Hb : Hemoglobin

저림, 전신 쇠약감, 설사 등이었고 gefitinib을 복용한 이후 증상이 나타났으며 일상생활을 수행하는 정도 및 삶의 질이 떨어졌다 (Table 3). 암환자의 삶의 질 척도인 Eastern Cooperative Oncology Group (이하 ECOG) 점수상에서도 입원 당시엔 ECOG grade 2로 여러 증상으로 인해 정상 활동의 50% 정도였지만, 입원치료를 받은 후에는 ECOG grade 1로 낮아져 정상 활동의 75% 정도 회복하였다¹⁰⁾. 두피 건조감 및 통증, 손발 저림 평가는 Visual Analogue Scale (VAS) 및 National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events 3.0버전 (이하, NCI-CTCAE version 3.0)에 따랐으며 전신 쇠약감, 설사등의 증상은 CTCAE와 그 횟수로 평가하였다^{11),12)}.

고찰 및 결론

비소세포폐암의 치료에 있어 cisplatin 계열 항암화학치료 이후 표적치료 목적으로 치료되는 gefitinib은 사망위험률을 획기적으로 낮추었다. 하지만 gefitinib은 용량에 비례하여 피부 부작용, 설사, 말초 신경병증 등의 부작용을 유발시켜 삶의 질을 떨어뜨렸다¹³⁾. Kris⁵⁾ 등에 따르면 gefitinib을 복용한 비소세포폐암 환자의 62%에서 피부 부작용이 발생하였다고 하였으며, 장¹⁴⁾ 등의 연구에선 gefitinib 250mg를 복용하는 23명의 폐암 환자중에 56%에서 피부 부작용 등이 발생하였다고 보고하였다. Forsythe¹⁵⁾의 gefitinib 250mg 복용에 따른 임상적 관찰에 따르면 가장 많이 나타난 부작용은 피부발진 (skin rash)와 설사라고 밝혔다. 기타 피부 건조감, 여드름, 오심

Table 3. Changes in symptoms (NCI - CTCAE* version 3.0)

Date (yy-mm-dd)	Skin toxicities (VAS**)	Diarrhea (Number of Diarrhea)	CIPN† (VAS)	Lassitude	ECOG‡
2011-04-19	3(VAS9)	2 (5)	3(VAS9)	2	2
2011-04-21	3(VAS7)	2 (4)	3(VAS8)	2	2
2011-04-23	3(VAS7)	2 (4)	3(VAS8)	2	2
2011-04-25	2(VAS6)	1 (3)	3(VAS7)	1	2
2011-04-27	2(VAS5)	2 (4)	2(VAS6)	1	1
2011-04-29	2(VAS6)	1 (3)	2(VAS4)	1	1
2011-05-01	2(VAS4)	1 (3)	2(VAS4)	2	1
2011-05-03	2(VAS4)	2 (4)	1(VAS2)	1	1
2011-05-05	1(VAS3)	1 (3)	1(VAS3)	1	1
2011-05-07	1(VAS3)	2 (4)	1(VAS2)	1	1
2011-05-10	1(VAS3)	1 (3)	1(VAS2)	1	1

* NCI - CTCAE : National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events
 Grade 1- Mild, Grade 2 - Moderate, Grade 3 - Severe, Grade 4 - Life-threatening or disabling, Grade 5 : Death related to adverse event.
 † CIPN : Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy
 ‡ ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
 Grade 0- Fully active, Grade 1- Restricted physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, Grade 2- Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities, Up and about more than 50% of waking hours, Grade 3 - Capable of only limited selfcare, Grade 4 - Completely disabled, Grade 5 - dead
 ** VAS : Visual Analogue Scale

등도 관찰되었다.

이 환자는 2010년 11월 8일에 좌측 비소세포 폐암 stage IIIb (T2aN0M1a)를 진단받고, 2010년 11월 15일부터 4차례에 걸쳐 Alimta와 Cisplatin 항암치료를 2011년 1월 19일 까지 받았으나 종양의 크기 증가하여 2011년 7월 20일부터 gefitinib 250mg를 복용하였다. 표적치료약물을 복용한 이후 환자는 두피 및 하지말단부위 피부 건조감 및 피부건조감으로 인한 두피 통증, 상하지 저림, 전신 쇠약감, 설사 등의 증상 나타나며 서양의학적인 치료로 항히스타민약인 유시락스정 10mg (Hydroxyzine HCl 10mg) 외용 스테로이드제인 에스파손로선 (Desoxymethasone 2.5mg) 및 세비프록스액 (Ciclopirox Olamine 15mg) 등의 외용 항진균제를 처방 하여 치료 하였으나 두피통증, 피부건조감, 상하지 통증은 호전되지 않았고 대전대학교 둔산한방병원 동서암센터에는 2011년 11월부터 치료 하였다. 한의학적 변증에 따라 나타나는 증상들에 대하여 일체의 고혈압 약을 제외한 서양의학적 치료는 배제한 후 한약치료, 침치료, 뜸치료 등의 대사활성치료를 병행하는 수레바퀴암치료법을 시행한 결과 표적치료제 복용후 나타나는 부작용등이 유의할 만한 수준으로 감소되었다.

피부 건조감과 그로인한 두피 통증을 치료시 2011년 11월부터 2012년 1월 까지 하루에 한 번씩 두정부위를 점자출혈을 하였으나 증상 개선에 큰 도움이 되지 않았고, 통증이 완화되는 시간은 3~4시간에 불과하였다. 결과적으로 입원당시와 퇴원당시에 증상의 호전을 보이지 못하였다. 2012년 4월 19일부터 2012년 5월 10일 까지 입원하였을때 駟馬穴 上,中,下를 左右로 취하여 20여분간 3Hz의 전침 자극을 주었다. 치료후 통증으로 인해 머리에 손을 대지 않아도 될 만큼 증상이 호전되었고 처음통증의 30%정도까지 감소하는 결과를 가져왔다. 동서침에서의 駟馬穴은 風市穴 앞 3촌에 위치해 있는 駟馬中 혈을 중심으로 상하 2촌으로 駟馬上, 駟

馬下로 이루어진 혈자리 이며 그 주치는 폐기능이 떨어진 경우나, 肺弱, 肺病, 및 각종 피부병에 쓰인다¹⁶⁾. 따라서 비소세포폐암이면서 Gefitinib 복용이후 두피통증 및 피부건조 증상을 호소하는 환자에게 사마혈을 전침으로 자극을 준 것은 치료에 유의한 효과를 가져온 것으로 사료된다.

또한 환자를 변증한 氣血兩虛의 개선을 위해 血病에 처방하여 피부의 건조감등 보혈 보습시키는 목적으로 四物湯加味方을 처방하였다¹⁷⁾. 또한 益腎養血祛風시켜 피부질화에 효과적인 何首烏를 비롯해 清熱生津하는 목적으로 生地黃을 養陰潤肺시키는 麥門冬, 益氣生津효능의 五味子를 비롯해 肺氣宣通시키는 葶藶子를 을 가감해서 처방을 하였다¹⁸⁾.

기타 전신 쇠약감 및 손발 저림 증상 및 설사증상에 대해서도 침치료 및 뜸치료 대사활성치료등의 수레바퀴암치료법을 통해 암환자의 증상 척도를 나타내는 National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (이하, NCI-CTCAE) 에서도 그 정도가 개선되는 면을 보였다. 설사를 보는 횟수는 3-4회 정도로 치료전과 비교해서 차이는 없었으나 天樞, 關元, 神闕, 中脘穴의 황토뜸치료 등을 통해서 배변시 느껴지는 복부 불편감이나 팽만감이 호전된 것으로 사료된다.

Zheng⁸⁾과 박⁹⁾ 등의 수레바퀴암치료법의 근거 중심적 연구 및 비소세포폐암 환자의 사례에서 살펴보듯이 종양의 성장을 억제할 뿐만 아니라 종양으로 인한 증상을 개선시켜 삶의 질을 높일 수 있다고 보고하였다. 본원에서 시행한 종양표지자 검사상에서는 뚜렷하게 종양의 성장이 억제되었음을 시사하는 결과를 보이지는 않았다. 오히려 2011년 11월 18일 시행한 CEA 검사와 Cyfra21-1 은 387ng/ml, 1.4ng/ml 2012년 4월 20일경 시행한 검사에선 각각 558ng/ml, 2.6ng/ml로 높아졌다. 2011년 11월 18일부터 2012년 4월 19일까지 환자는 Gefitinib 250mg을 복용하

면서 항암플러스를 58일간 복용을 하였으나 이로 인해 Gefitinib의 효과를 떨어뜨렸는지에 대한 여부는 대조군 연구 및 실험등을 통해 추후 연구를 해야 할 것으로 사료된다. 종양 표지자 수치가 떨어지지 않았음에도 한방치료를 통해 Gefitinib으로 인한 부작용의 감소로 삶의 질은 크게 개선된 것으로 보인다. 환자의 변증에 맞춘 한약치료, 침치료, 뜸치료, 대사활성치료로 이루어진 수레바퀴암치료법이 gefitinib 복용으로 발생한 피부건조, 피부건조로 인한 두피 통증, 상하지 저림, 전신 쇠약감, 설사 등의 환자의 증상을 개선시키고 삶의 질을 향상시킨 것을 알 수 있으며 향후 더 많은 임상 보고를 통해 그 치료효과를 증명하는 연구가 이루어져야 할 것이다.

참고문헌

1. 2008 National Cancer Registry statistics, Korea Central Cancer Registry Division, 2-24, 2010
2. 종양학, 일조각, 284-312, 2003
3. Yoon T, Targeted therapy and tailored chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer, Korean J Med. 77(1):9-17, 2009
4. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 350(21):2129-2139, 2004
5. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ Jr, Prager D, Belani CP, Schiller JH, Kelly K, Spiridonidis H, Sandler A, Albain KS, Cella D, Wolf MK, Averbuch SD, Ochs JJ, Kay AC. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. JAMA 290(16):2149-2158, 2003
6. Yoon SJ, Lee JB, Kim KS, Kim YC, Cutaneous Adverse Reactions Induced by Gefitinib (Iressa) in Lung Cancer Patients. Tuberculosis and Respiratory Diseases; 61(2):150-156, 2006
7. Dodd MJ, Miaskowski C, Paul SM. Symptom clusters and their effect on the functional status of patients with cancer. Oncol Nurs Forum. 28(3):465-470, 2001
8. Zheng HM. Evidence Based Approach of Wheel Balance Cancer Therapy; A Review. 대전대학교 석사학위논문 2011.
9. Park HM, Kim SY, Jung IC, Lee YW, Cho CK, Yoo HS. Integrative tumor board: a case report and discussion from East-West Cancer Center. Integr Cancer Ther 9(2):236-245, 2010
10. Giantonio BJ, Forastiere AA, Comis RL, The role of the Eastern Cooperative Oncology Group in establishing standards of cancer care: over 50 years of progress through clinical research. Semin Oncol. 35(5):494-506., 2008
11. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, Langer C, Murphy B, Cumberlin R, Coleman CN, Rubin P. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. Semin

- Radiat Oncol. 13(3):176-181, 2003
12. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0 2006. Available at: URL:http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf Accessed May 12, 2010.
 13. Ranson M, Wardell S. Gefitinib, a novel, orally administered agent for the treatment of cancer. J Clin Pharm Ther 29(2):95-103, 2004
 14. Jang YH, Choi JH, Lim YH, Lee ES. Study of clinical features of cutaneous side effects associated with ZD 1839. Korean J Dermatol 43(1):22-28, 2005,
 15. Forsythe B, Faulkner K. Overview of the tolerability of gefitinib (IRESSA) monotherapy: clinical experience in non-small-cell lung cancer. Drug Saf. 27(14):1081-1092, 2004
 16. 楊維傑編著, 董氏奇穴鍼灸學, 志遠書局, 105-107, 1988,
 17. 黃度淵原著, 辛民教, 新增方藥合編, 영림사 157-160, 2003
 18. 전국한외과대학 공동교재편찬위원회, 본초학, 영림사, 231-233, 519-520, 635-637, 644-645, 682-684, 2008