

한약 및 천연물의 항암 임상연구 방법론에 대한 고찰

오혜경¹ · 이지영¹ · 류한성¹ · 윤성우¹

¹ 강동경희대학교병원 한방암센터 한방내과

Abstract

Review of Clinical Cancer Research Methodology of Botanical Agents

Hye Kyung Oh¹, Jee Young Lee¹, Han Sung Ryu¹, Seong Woo Yoon¹

¹ Department of Internal Medicine, Korean Medicine Cancer Center, Kyung Hee University Hospital at Gangdong

Received 28 March 2015, revised 19 April 2015, accepted 20 April 2015

Objectives : The cancer incidence and cancer burden is increasing. In addition, the use of botanical agents in cancer care is increasing. This article aims to review a research strategy for botanical agents.

Methods : The clinical studies of anticancer botanical agents and the papers about clinical research methodology of botanical agents were reviewed.

Results : In phase I study, safety confirmation, optimal dose determination and drug interaction study are important. Most botanical agents have low toxicity and some have non-monotone dose response. Therefore, dose-response curve must be evaluated separately from the dose-toxicity curve to determine optimal dose. Although anticancer botanical agents can't shrink tumor size rapidly, they do extend survival. So, in phase II study, response should be evaluated by the survival.

Conclusions : Clinical research of botanical agents in cancer is different from traditional methods and strategies. Considering the characteristics of botanical agents and experimental mechanism is necessary in conducting botanical based clinical trials.

Key words : botanical agents; Phase I; phase II; research design; clinical cancer research methodology

서론

보건복지부의 국가암등록통계¹⁾에 의하면 2011년 암 발생자수는 218,017명(남자 110,151명, 여자 107,866명)으로 1999년 암 발생자수에 비교하여 남자는 91.3%, 여자는 148% 증가를 보였다. 통계청에서 발표한 사망원인 통계 결과²⁾에 따르면 2000년도 이후 2013년도까지 암으로 인한 사망률은 28.3%로 뇌혈관질환 9.6%, 심장질환 9.5%에 비교해 가장 높을 뿐 아니라, 2013년 사망원인별 통계를 보면 암으로 인한 사망률은 2003년 대비 13.6% 상승하였고, 전년 대비 1.7%로 꾸준한 증가를 보이고 있어 암에 대한 사회적 관심이 증가하고 있다.

WHO의 한 역학 보고에 따르면 집단별로 상이하나 암 환자들의 상당수인 31.4%의 환자군에서 한약 및 천연물을 포함한 대체의학 치료를 이용하고 있다고 밝혔으며³⁾ 또한 유럽의 한 연구⁴⁾에 따르면 암 환자의 대체의학 이용률은 35.9%에 달하고, 그 중 한약 및 천연물 이용은 13.9%로 가장 많았다. 특히 암 진단 전 5.3% 정도이던 한약 및 천연물 이용이 암 진단 후 13.3%로 약 3배가량 증가하여 암 진단 후 한약 및 천연물에 대한 관심이 높아짐을 알 수 있으며, 최근까지 개발된 항암제 중 Vinca alkaloids, Paclitaxel, Etoposide 등 60% 이상이 천연물 기원으로⁵⁾ 항암 약물 개발에 있어서 천연물의 중요성이 적지 않음을 알 수 있다. 그러나 한약 및 천연물을 대상으로 한 임상 연구는 매우 드문 실정으로서 이는 받아들일 수 있는 독성 수준에서 유효성을 나타내는 효과적인 용량을 결정하는 임상 I상과 생존율(survival), 재발률(recurrence rate), 암 반응률(tumor response) 등 효능을 평가하는 임상 II상의 순차적 연구전략이 항암제 개발에 필요한 과정인 반면, 한약 및 천연물의 경우 단일 성분이 아니며 독성을 갖지 않는 경우가 많아 전통적 의미의 항암제로의 성격을 지니지 않으므로 지금의

임상연구 방법을 그대로 적용하기에는 어려움이 따르기 때문으로 생각된다. 또한 기존의 항암제와 더불어 사용했을 때의 상호작용 역시 고려되어야 할 부분으로 기존 항암제 개발을 위한 임상연구와는 다른 연구 전략이 한약 및 천연물에 있어 필요할 것으로 사료된다.

따라서 본 연구에서는 미국 뉴욕의 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center의 임상연구 방법론자인 Andrew J. Vickers가 쓴 논문을 중심으로 한약 및 천연물에 있어 항암 임상연구 방법론에 대해 고찰해보기로 하였다.

본론

1. 한약 및 천연물의 임상 I상 연구방법론

임상연구에 있어 임상 I상은 해당 약물의 인체에 대한 안전성 검증과 받아들일 수 있는 독성(toxicity) 수준에서 유효성을 나타내는 효과적인 용량을 결정하며 약물 상호작용에 대한 조사가 이뤄지는 중요한 과정이다. 그러나 한약 및 천연물의 경우 "known to be safe"라는 사회적 믿음 하에 사용되고 있기 때문에 안전성 연구가 생략되는 경우가 많다. 실제 한약 및 천연물의 항암 임상연구 논문 중 임상 III상에 비해 임상 I상 연구는 1/5 수준으로 낮았고 특히 적정 용량에 대한 고찰을 한 연구는 극히 드물었다.⁶⁾ 그러나 한약 및 천연물 역시 고용량에서의 안전성을 보장 할 수 없으며, 다른 약물과 복합적으로 사용되어졌을 때의 안정성 및 유효성에 대한 검증 역시 반드시

전통적인 항암제의 경우 용량에 따른 투여시의 독성 및 효능 반응은 Figure 1과 같이 단조(monotonic)의 양상을 보이는데, 이는 약물의 효능과 독성은 비례관계에 있는 것으로 항암제가 종양세포를 공격함으로써 효능을 얻지만 이에 따라 정상 세포에서 독성이 나타나기 때문이다.

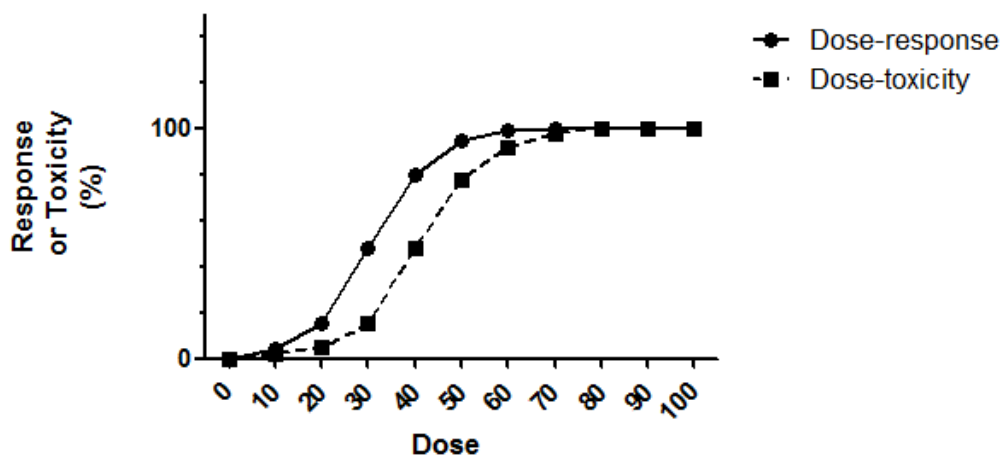


Figure 1. Dose-response (solid line) and Dose-toxicity (dotted line) curves for a typical cytotoxic drug.⁷⁾

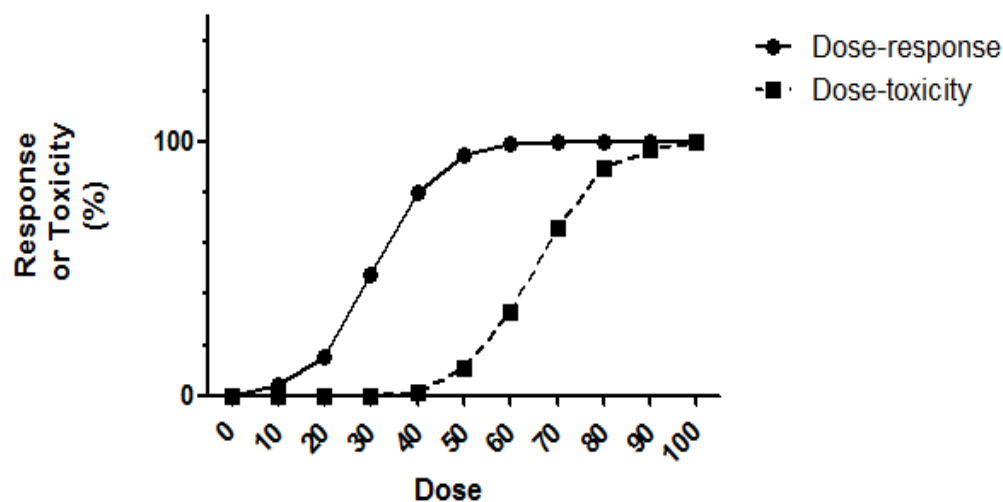


Figure 2. Dose-response (solid line) and Dose-toxicity (dotted line) curves for a low-toxicity agent.⁷⁾

독성에 대한 평가는 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)를 참고하여 환자의 33%에서 Grade 3 이상의 독성을 경험할 때까지 용량을 올리며 반응을 관찰하고, 효

능과 독성은 비례 관계에 있으므로 감내할 수 있는 독성 수준에서의 치료에 효과적인 용량을 적정 용량으로 결정하는 것이 일반적이다.

그러나, 한약 및 천연물의 경우 Figure 2와

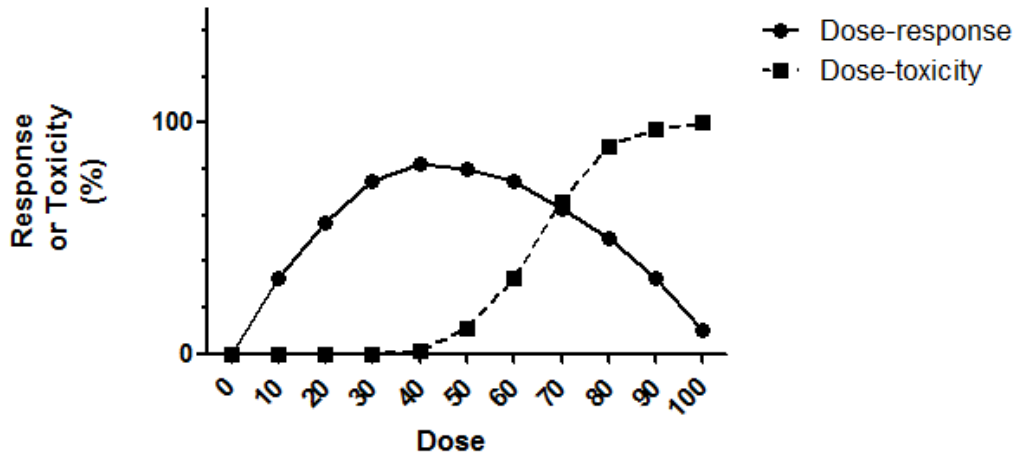


Figure 3. Dose-response (solid line) and Dose-toxicity (dotted line) curves for an agent with non-monotone dose response⁷⁾

같이 독성이 낮아 환자의 33%에서 독성을 보이는 용량을 찾기 위해 시험이 반복된다면 시험적 과다 복용 및 실질적 복용용량이 고려되지 않을 수 있다. 또한 Figure 3과 같이 한약 및 천연물은 단일 성분이 아니므로 독성과 효능이 단조롭지 않은(non-monotone) 경우가 있어 적정 용량을 결정함에 있어서도 다른 전략이 필요하며 이를 Vickers⁷⁾가 제시한 바를 참고하여 각기 안전성 검증, 적정 용량 결정, 약물상호작용 조사 단계로 나누어 기술해보기로 하였다.

1) 안전성 검증

한약 및 천연물의 임상 1상 연구에 있어 중요한 것 중 하나는 시험 용량의 단계적 확대 계획(dose-escalation schedule)을 세우는 것이다. 첫 번째로 우선 현재 통용되는 용량에 근거하여 안전하게 여겨지고 효과가 있다고 받아들여질 수 있는 가능성이 있는 용량 중 최저 용량

을 선택한다. 그리고 두 번째로 약의 제형(pill, capsules, vials, volume 등)을 경구 복용하는 용량에 근거하여 섭취가 가능한 최대 용량을 정한다. 그리고 그 다음으로 이 두 용량간 사이 용량을 정하는데 로그스케일(logarithmic scale)로 같은 간격이 되게 2가지 용량을 선정한다. 각각의 용량에 6명의 환자를 투입하여 해당 용량을 복용하여 독성반응이 나타나는지 관찰하여 단계적 확대 계획(dose-escalation schedule)을 결정한다. 만약 6명의 환자 중 2~3명 이상의 환자에서 Grade 3이상의 독성이 관찰되면 연구를 중단하고 그렇지 않다면 다음 용량으로 진행한다. 마지막 용량에 도달하거나 독성으로 연구가 중단될 때까지 지속한다.

2) 적정용량 결정

효능과 관련된 반응 종말점(response endpoint)을 정하고 이에 따라 최적화된 용량(optimal dose)을 결정하는 것 역시 임상 1상에 있어 중

요하며 이것은 추정치가 아닌 평가치로 전문적인 통계학에 기반하여야 한다. 만약 독성과 효능이 비례 관계를 가지지 않는다면 효능이 직접적으로 측정되어야 한다.

반응 종말점(response endpoint)으로 생존율(survival), 암 반응률(tumor response), 약 동학(pharmacokinetics), 생체지표(tumor marker와 같은 biomarker), 혈액검사를 포함한 실험적 지표(cytotoxicity, immune assay 등) 등이 있을 수

있으나, 짧은 기간에 적은 수의 환자를 대상으로 하는 시험단계에서 생존율이나 반응률을 확인하는 적절하지 않으며, 한약 및 천연물의 항암 활성 기전과 환자군의 특징을 고려한 생체 지표와 실험적 지표를 통해 확인하는 것이 바람직하다.

예를 들어 기존의 임상 I상 연구를 살펴보면, 심수에 관한 임상 I상 연구⁸⁾에서 각각의 시험용량은 용량제한독성(Dose Limiting Toxicity,

Table 1. Design for Phase I Trials of Botanicals⁷⁾

<p>STEP 1. Choose the first dose level. This should be a dose that is highly likely to be safe, based on current human use, and has a reasonable possibility of being effective.</p>
↓
<p>STEP 2. Choose the final dose level. This should be the highest dose that it is feasible to take. Likely considerations include the number of pills, capsules or vials, or volume of an oral agent.</p>
↓
<p>STEP 3. Choose two intermediate dose levels. Intermediate dose levels are normally chosen so that they are equally spaced on a logarithmic scale; that is, the percent increase is the same from dose level to dose level.</p>
↓
<p>STEP 4. Accrue six patients on the first dose level. Document the toxicity and measure the response endpoint.</p>
↓
<p>STEP 5. Decide on the dose escalation. If two or more patients experience grade 3 or higher toxicities, stop the study; otherwise, continue to the next dose.</p>
↓
<p>STEP 6. Accrue six patients on the next dose level. Document the toxicity, measure the response endpoint, and decide on dose escalation.</p>
↓
<p>STEP 7. Repeat step 5 and 6 until the final dose level is reached or the trial is stopped for toxicity.</p>
↓
<p>STEP 8. Determine the optimal dose. In some cases, it may be possible to choose a dose on a simple eyeballing of the data, for example, if response is far superior in the highest dose compared with that in the lower doses. However, in many cases, a more formal statistical analysis may be required.</p>

DLT)을 나타내지 않았으나, 효능에 대한 평가를 암 반응률로 보아 반응률이 높은 용량 중 적은 용량을 적정용량으로 결정하였는데, 이는 적은 수의 환자를 대상으로 짧은 기간에 도출된 결과인 만큼 적정용량으로 결정짓기에는 한계가 있다. 또한 반지련의 유방암에 대한 임상 연구에 따르면⁹⁾ 실험적으로 반지련이 유방암세포의 사멸을 유발한다는 것에 근거하여 효능에 대한 평가를 암 반응률로 보았고, 최대내성용량(Maximum Tolerable Dose, MTD)을 적정용량을 결정하였으나, 이 역시 반지련이 단일 성분의 화학물이 아니므로 항암활성에 대한 다양한 기전의 이해 없이 독성에 근거한 적정용량 결정은 한계가 있을 것으로 사료된다. 그 외 *Grifola frondosa*(Maitake mushroom) 추출물의 유방암 환자를 대상으로 한 연구¹⁰⁾에서는 면역증진 효능의 실험적 근거를 바탕으로 피험자들의 혈액검사 상 싸이토카인(cytokines) 등의 면역학적 지표를 효능을 평가하여 단조롭지 않은(non-monotonic) 효능 평가 모형(efficacy curve)을 얻어 최대내성용량이 아닌 적정 용량을 도출한 바 있으며, 이는 단일 성분이 아닌 한약 및 천

연물의 효능 평가에 적합한 종합적인 평가를 통한 적정용량 도출로 보여진다.

이상에서 임상 I상 연구의 순차적 흐름은 다음 Table 1에 명시한 바와 같으며 안전성 검증과 적정용량 결정 이후 약물 상호작용에 대한 조사 역시 필요하다.

3) 약물상호작용 조사

한약 및 천연물은 다양한 다른 방식으로 약물과 상호작용을 한다.¹¹⁾ 예를 들어 St. John's wort는 수천년간 안전하게 사용되어져 왔지만 Irinotecan의 혈중 농도를 떨어뜨린다고 밝혀졌고, 특히 이는 Cytochrome P450을 통해 대사되는 다양한 약물(cyclophosphamide, vincristine, vinblastine, vinorelbine, paclitaxel 등)과도 상호작용이 있을 것으로 추정되며¹²⁾ 따라서 약물간의 상호작용을 조사하는 것은 매우 중요하다.

다음 Table 2에 정리한 바와 같이 환자의 동의를 얻어 첫 번째 항암화학요법을 시행한 직후에 혈액검사를 통해 약동학(drug pharmacokinetics)을 조사하고 이후 한약 및 천연물 복용을 한

Table 2. Design for Testing Metabolic Interactions⁷⁾

Day 0	STEP 1. Patient registered and Consent Consent is obtained from the patient before he or she starts a new chemotherapy regimen.
↓	
Day 7	STEP 2. Blood test Blood is sampled regularly immediately after the first infusion to determine drug pharmacokinetics.
↓	
Day 10	STEP 3. Botanicals start A few days later, the patient starts taking the botanical.
↓	
Day 14	STEP 4. Blood test Pharmacokinetics is repeated for the second infusion: blood levels of the chemotherapy agent before and after botanical use are then compared to determine whether the botanical affects pharmacokinetics.

후 다음 차의 항암화학요법을 시행한 직후에 혈액검사를 통해 약동학을 비교하여 약물간의 상호작용에 대한 조사가 필요하다.

2. 한약 및 천연물의 임상 II상 연구방법론

전통적인 임상 II상 연구는 세포독성이 있는 약물이 암을 감소시켜 환자의 생존율에 영향을 끼친다고 보아 25~60명의 환자를 대상으로 임상학적 검사를 통해 종양 크기의 50% 이상의 감소를 이룬 경우에 반응(response)이라 정의하고 이 비율을 계산하여 목표치보다 높을 경우 임상 III상으로 진행하는 것이 일반적이다. 혹은 "Simon two-stage design" 방법과 같이 18명의 환자를 대상으로 시행하되 2명 이하의 환자에서 반응을 보인다면 가치가 없다고 판단하고 연구를 종료하며 3명 이상의 환자에서 반응을 보일 경우 추가적으로 25명의 환자를 모집하여 총 43명의 환자 중 8명 이상의 환자에서 반응을 보인 경우 의미 있다고 판단하여 추가적으로 임상 III상 연구를 진행하며 7명 혹은 그 이하에서 반응을 보인 경우 기각하는 방식으로 진행해왔다. 그러나 이러한 연구방법을 직접 한약 및 천연물에 적용시키기 어려운 점은 대부분의 한약 및 천연물은 생존율을 연장시킨다고 하더라도 세포독성으로 인한 암의 감소 효과가 없기 때문이다. 따라서 이러한 한약 및 천연물의 임상연구 전략은 달라야 하며 특히 종양 크기의 감소보다는 생존율을 중심으로 효과를 평가하여야 하는데, 이를 단계적으로 살펴보고자 한다.¹⁴⁾

1) 기각 값(null)의 결정

기존자료를 분석하여 조사하고자 하는 분야의 같은 병기의 암종 치료에 관하여 유사한 연구를 바탕으로 기존 치료제의 1년 생존율을 조

사하여 이를 기각 값(null)으로 정한다. 본 연구가 이 값을 초과한다면 III상으로의 진행의 의미 있다고 판단할 수 있다.

기각 값은 가급적 범위로 표기하는 것은 피하도록 하는데, 이는 기존 자료를 통해 얻은 값에 대한 유의 구간 설정으로 추정치가 넓어져 새로운 한약 및 천연물이 이 추정치를 넘어서지 못해 기각될 가능성을 피하기 위해서이다. 기각 값을 설정함에 있어 치료제의 성격 역시 고려되어야 하는데, 일반적으로 독성이 적거나 치료법이 편리한 치료제의 경우 기각 값은 기존 반응을보다 다소 낮게 잡는 것이 바람직하며, 또한 기각 값은 최소 10% 이상이 되어야 한다.

그러나 기존 연구의 방법론 및 기각 값에 대해서 명확히 제시되더라도 기존 연구와의 모집단 간의 차이, 대상자간의 활동수행능력 차이로 반응률이 다를 수 있다는 한계가 있다.

2) 종말점(endpoint) 및 반응률(response)에 대한 정의

한약 및 천연물은 암세포를 줄이는 효과는 적더라도, 혈관신생 억제, 면역기능 활성화 등을 통해 암세포의 성장을 느리게 하거나 타 합병증 병발을 지연해 궁극적으로 생존율 연장에 기여할 수 있다. 그러므로 임상 시험의 반응률(response)에 대한 정의는 생존율과 관련된 지표로 평가하는 것이 바람직할 것이다. 1년간의 생존율, 6개월간의 무진행생존율(progression free survival), 18개월 이내의 재발률(recurrence within 18 months) 등과 같이 시험 기간을 고려하여 평가하도록 하며 한약 및 천연물 중 종양 크기 감소 효과가 있거나 삶의 질 향상에 도움이 된다면 해당 지표도 함께 측정되는 것이 바람직할 것이다. 다만, 이 때 임상학적 검사 및 혈액학적 검사가 뒷받침 되어야 한다.

Table 3. Design for Phase II Trials of Botanicals¹⁴⁾

STEP 1. obtain raw data from the historical cohort and set the null
↓
STEP 2. determine the endpoint and response
↓
STEP 3. Phase II Clinical trials
↓
STEP 4. Statistical considerations

3) Phase II 임상 시험 시행 및 통계학적 검증

고정된 일정 수의 환자를 모집하고, 한약 및 천연물을 투여하고, 종말점(end-point)에서 결정된 평가지표로 평가한다. 그 후 사전에 정의된, 결정된 방법에 따라 결과를 분석하여 결론을 도출하며 “bootstrapping” 등의 기술을 이용해 통계학적 검증을 시행하도록 한다. 이상의 과정을 Table 3에 도식화하였다.

기존의 한약 및 천연물 단독으로 진행된 임상 II상 연구는 부족한 실정으로 황금탕(PHY 906)과 Capecitabine 병용투여로 Advanced pancreatic cancer에 치료 가능성을 살펴보고자 한 연구에서¹⁵⁾ 생존율, 혈액검사를 통한 면역학적 지표 개선, 삶의 질향상에 대해 두루 고찰하였으나, 황금탕 단독 사용 연구가 아니었다는 한계를 지닌다. 또한 섬수와 Gemcitabine 병용투여와 Advanced pancreatic adenocarcinoma에 관한 연구¹⁶⁾에서도 생존율, 반응률, 삶의 질 향상을 평가함으로써 효능에 대해 고찰하였으나, 이 역시 섬수 단독의 연구가 아니라는 한계를 가진다. 그 외 뇌종양의 방사선 치료 후 Ginkgo biloba를 통해 인지기능 개선 및 삶의 질 향상을 위한 연구¹⁷⁾가 있었으나, 삶의 질이나 기능적 지표만을 분석 대상으로 하였다.

이러한 한계들을 극복하고 위의 임상연구 방법을 기반으로 한 임상 II상 연구가 진행되어 확정적 근거로 평가받을 수 있는 임상 III상의 후보들을 추리는 과정이 필요하다.

결론 및 제언

암이라고 하는 특수한 질환은 타 질환과는 다르게 주관적인 평가지표로 치료율을 결정할 수 없고, 실제 환자의 생존율을 얼마만큼 연장시킬 수 있는지가 중요하기 때문에 그 치료적 효용성을 평가하기에 쉽지 않다. 따라서 이러한 체계적인 임상연구를 통하여 암 치료에 활용될 수 있는 근거가 뒷받침 되어야 한다.

그러나 현재까지 한약 및 천연물을 대상으로 한 종양학 분야의 임상연구가 드물어 관련 연구가 시급히 필요한 실정이다. 특히 비용과 시간 등의 소모가 큰 임상연구를 시행하기 앞서 가능한 유력한 연구대상(promising candidate)을 결정하는 것 역시 중요한 과정으로 이 역시 실험실 단위의 연구를 바탕으로 후보를 결정할 수 있으며, 임상연구에 앞서 진행되어야 할 실험실 단위의 연구의 목적 및 방향은 다음과 같다.¹⁸⁾

우선, 항암활성 한약 및 천연물 중 가장 효과적인 종류 및 구체적인 종에 관해 선행 연구가 시행되어야 하며 이때의 구체적인 항암활성의 근거로 제시될 수 있는 기전에 대한 연구 역시 반드시 필요하다. 예를 들어 글루칸을 포함하는 한약 및 천연물(glucan-containing botanicals)은 항체(antibodies)를 증폭시킴과 동시에 보체 수용체(complement receptor)에 관여함으로써 항암활성을 가진다고 알려져 있다.¹⁹⁾ 이

러한 방식으로 Trastuzumab, Rituximab 과 같은 항암제가 개발된 것이다. 또한 안전성에 대한 연구 역시 임상연구 전 세포단위에서 연구되어야 하는데, 그동안의 한약 및 천연물 사용은 주로 암 환자에 비해 상대적으로 건강한 사람을 대상으로 사용되어져 왔으며, 항암제와 병용될 경우 항암제의 농도에 영향을 끼침으로 인해 생존율을 줄일 가능성이 있으므로 반드시 시행되어야 한다. 예를 들어 St John's wort은 Irinotecan의 농도를 낮추고²⁰⁾ 에스트로겐과 유사성이 있는 경우에는 Tamoxifen과 같은 항암제 작용에 영향을 끼칠 수 있다.²¹⁾ 마지막으로 이러한 연구를 통해 한약 및 천연물에 대한 올바른 정보를 제공하고 의미 있는 치료방향의 가이드라인을 제시하여 선별적으로 임상연구 후보를 결정하는 것이 필요하다. 이상을 정리하면 Table 4와 같다.

Table 4. Laboratory Study from Botanicals before Clinical Trials¹⁸⁾

1)	Choosing the agents
2)	Mechanism of action
3)	Safety confirm
4)	Discard ineffective agents

임상 I상에서는 안전성 검증, 적정용량 결정 및 약물 상호작용 연구가 중요하다. 안전성 확인 후 적정 용량을 구함에 있어 한약 및 천연물은 기존의 항암제와는 다르게 독성과 효능이 비례하지 않으므로 일반적으로 용량제한독성이 적정용량이 되지 못하고 단일 물질이 아니므로 임상 I상에서 적정용량을 결정함에 있어 안전성 검증과 별도로 효능 평가가 이루어져야 하는데, 이때의 효능 지표는 면역학적 개선 등 실험적인 항암 활성의 기전을 확인하여 결정하여야 한다. 독성이 적을지라도 암환자를 대상으로 사

용되며 기존의 항암제와의 상호작용의 문제가 생길 수 있으므로 임상 1상 연구는 매우 중요하다.

임상 II 상에서는 생존율의 개선을 확인하는 것이 중요한데, 한약 및 천연물의 경우 암 환자의 종양을 빠르게 감소시키지는 못하기 때문에 효능지표로 생존율을 중심으로 살펴보면, 그 외 암 반응률 및 삶의 질 향상 등의 지표를 확인할 수 있겠다. 기존의 연구를 분석하여 기각 값을 설정하여 의미 있는 결과가 도출된다면 임상 III상 연구가 진행될 수 있을 것이다.

끝으로 이러한 연구를 시행함에 앞서 반드시 한약 및 천연물의 항암활성에 대한 기전에 대한 이해가 반드시 필요하며 실험실 단위의 연구가 선행되어야 한다. 이러한 체계적인 연구 방법을 바탕으로 더욱 많은 한약 및 천연물의 항암 임상연구가 시행되기를 기대하는 바이다.

참고 문헌

1. 보건복지부 중앙암등록본부, 2009년 국가 암등록통계, 2011 (<http://www.cancer.go.kr>)
2. 통계청, 2013년 사망원인통계 결과, 2014 (<http://www.kostat.go.kr>)
3. Ernst E, Cassileth BR. The prevalence of complementary/alternative medicine in cancer: a systematic review. *Cancer*. 83(4):777-82, 1998
4. Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, Margulies A, Browall M, Magri M, Selvekerova S, Madsen E, Milovics L, Bruyns I, Gudmundsdottir G, Hummerston S, Ahmad AM, Platin N, Kearney N, Patiraki E, Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey, *Ann Oncol*. 16:655-663, 2005

5. Cragg GM, Newman DJ, Plants as a source of anti-cancer agents, *J Ethnopharmacol.* 100:72-79, 2005
6. Vickers AJ, Kuo J, Cassileth BR. Unconventional anticancer agents: a systematic review of clinical trials. *J Clin Oncol.* 24(1):136-40, 2006
7. Vickers AJ, How to design a phase I trial of an anticancer botanical, *J Soc Integr Oncol.* 4(1):46-51, 2006
8. Meng Z, Yang P, Shen Y, Bei W, Zhang Y, Ge Y, Newman RY, Cohen L, Liu L, Thornton B, Chang DZ, Liao Z, Kurzrock R, Pilot Study of Huachansu in Patients With Hepatocellular Carcinoma, Non-small-Cell Lung Cancer, or Pancreatic Cancer, *Cancer.* 115:5309-5318, 2009
9. Perez AT, Arun B, Tripathy D, Tagliaferri MA, Shaw HS, Kimmick GG, Cohen I, Shtivelman E, Caygill KA, Grady D, Schactman M, Shapiro CL, A phase 1B dose escalation trial of *Scutellaria barbata* (BZL101) for patients with metastatic breast cancer, *Breast Cancer Res Treat.* 120:111-118, 2010
10. Deng G, Lin H, Seidman A, Fornier M, Andrea G, Wesa K, Yeung S, Cunningham-Rundles S, Vickers AJ, Cassileth B, A phase I/II trial of a polysaccharide extract from *Grifola frondosa* (Maitake mushroom) in breast cancer patients: immunological effects, *J Cancer Res Clin Oncol.* 135:1215-1221, 2009
11. McCune JS, Hatfield AJ, Blackburn AA, Leith PO, Livingston RB, Ellis GK, Potential of chemotherapy-herb interactions in adult cancer patients. *Support Care Cancer.* 12:454-62, 2004
12. Mathijssen RH, Verweij J, de Bruijn P, Loos WJ, Sparreboom A, Effects of *St. John's wort* on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst.* 94:1247 - 1249, 2002
13. Cassileth BR, Rizvi N, Deng G, Yeung KS, Vickers A, Guillen S, Woo D, Coleton M, Kris MG, Safety and pharmacokinetic trial of docetaxel plus an *Astragalus*-based herbal formula for non-small cell lung cancer patients, *Cancer Chemother Pharmacol.* 65:67 - 71, 2009
14. Vickers AJ, Phase II designs for anticancer botanicals and supplements, *J Soc Integr Oncol.* 7(1):35-40, 2009
15. Saif MW, Li J, Lamb L, Kaley K, Elligers K, Jiang Z, Bussom S, Liu SH, Cheng YC, First-in-human phase II trial of the botanical formulation PHY906 with capecitabine as second-line therapy in patients with advanced pancreatic cancer, *Cancer Chemother Pharmacol.* 73:373 - 380, 2014
16. Meng Z, Garrett CR, Shen Y, Liu L, Yang P, Huo Y, Zhao Q, Spelman AR, Ng CS, Chang DZ, Cohen L, Prospective randomised evaluation of traditional Chinese medicine combined with chemotherapy: a randomised phase II study of wild toad extract plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinomas, *Br J Cancer.* 107:411-416, 2012
17. Attia A, Rapp SR, Case LD, D'Agostino R, Lesser G, Naughton M, McMullen K, Rosdhal R, Shaw EG, Phase II study of *Ginkgo biloba* in irradiated brain tumor patients: effect on cognitive function,

- quality of life, and mood, *J Neurooncol.* 109:357-363, 2012
18. Vickers AJ, Which botanicals or other unconventional anticancer agents should we take to clinical trial? *J Soc Integr Oncol.* 5(3):125-129, 2007
 19. Cheung NK, Modak S, Vickers A, Knuckles B. Orally administered beta-glucans enhance anti-tumor effects of monoclonal antibodies. *Cancer Immunol Immunother.* 51(10):557-564, 2002
 20. Vickers AJ, How to design a phase I trial of an anticancer botanical, *J Soc Integr Oncol.* 4(1):46-51, 2006
 21. Ju YH, Doerge DR, Allred KF, Allred CD, Helferich WG. Dietary genistein negates the inhibitory effect of tamoxifen on growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) cells implanted in athymic mice. *Cancer Res.* 1;62(9):2474-2477, 2002