

한방 단독치료로 전이 대장암의 반복적인 재발을 억제한 장기 생존 치험 1례

김은혜, 윤성수, 이지영, 윤성우
강동경희대학교 한방암센터 한방내과

A Case of Long-term Survival with Traditional Korean Medicine Alone for Recurrent Metastases of Colorectal Cancer

Eun-hye Kim, Sung-soo Yoon, Jee-young Lee, Seong-woo Yoon

Dept. of Korean Internal Medicine, Korean Medicine Cancer Center, Kyung Hee University Hospital at Gangdong

ABSTRACT

Objective: This study was aimed at reporting on a patient with repeated recurrence of metastatic colorectal cancer treated with traditional Korean medicine (TKM) alone after operation and chemotherapy.

Method: The patient with metastatic colorectal cancer received tumor resections four times and perioperative chemotherapy for repeated recurrence from February 2013 until March 2015. TKM, which included *Gunchil-dan* and *Haeam-dan*, was administered until June 2019 to prevent additional relapses.

Results: After 49 months of TKM treatment, there was no tumor recurrence. A no evidence of disease (NED) state was maintained from March 2015 to June 2019. Recurrence-free survival (RFS) was shown for 49 months and overall survival (OS) for 78 months. Serious adverse events evaluated according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 were not identified. This study suggested that TKM with herbal medicine including aRVS might prolong survival and inhibit recurrence of tumors in patients with metastatic colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, recurrence, *Gunchil-dan*, *Haeam-dan*, traditional Korean medicine, herbal medicine

1. 서론

2019년에 발표된 중앙암등록본부의 통계 자료에 의하면 우리나라에서 대장암은 발생률 12.3%로 전체 암 중에서 2위를 차지하는 다빈도 암이다. 사망률은 3.7%로 전체 3위에 속하며 생활 습관의 서구화에 따라 발생률 및 사망률이 꾸준히 증가하는 추

세를 보이고 있다¹.

대장암 환자의 19-31%가 전이 대장암으로 진단되며 그 중 50% 이상이 간과 폐에 전이가 되는 것으로 보고되고 있다². National Comprehensive Cancer Network(NCCN) 가이드라인에 따르면 전이 대장암에서 절제 가능한 위치에 간과 폐의 전이가 진단될 경우, 종양이 존재하는 모든 부분에 절제 수술을 시행 및 수술 전후 FOLFOX 또는 FOFIRI로 복합항암화학요법을 투여하는 것이 카테고리 2B로 권고되는 치료이다³. 그러나 전이 대장암 환자의 중앙 생존기간은 36개월로, 67%가 5년 이내 재발되며 재발된 전이 대장암 환자의 33%가 10년 이내

· 투고일: 2019.07.18, 심사일: 2019.09.28, 게재확정일: 2019.09.28
· 교신저자: 윤성우 서울시 강동구 동남로 892
강동경희대학교병원 한방암센터 한방내과
TEL: 02-440-7279 FAX: 02-440-7287
E-mail: stepano212@hanmail.net

사망하는 것으로 알려져 있다⁴.

한약은 대장암, 간암, 유방암을 포함한 다양한 암에서 암세포 성장 억제, 세포자멸사 억제, 전이 억제의 효능이 연구되었다⁵. 그 중 산자고(山慈菇), 계내금(鷄內金), 건칠(乾漆) 등은 표준 치료가 종료된 암 환자의 무재발 생존기간을 연장하며, 재발 예방을 목적으로 시행되는 다른 치료와 비교해서도 동등하거나 연장된 장기 생존의 효과를 기대할 수 있는 보고도 있다⁶. 그러나 전이 대장암에 대한 한약 치료 효과는 특정 한약 또는 암 억제에 대한 세포, 동물 실험 연구에 국한되어 있으며 완전 관해 후 재발 방지를 위한 한약 단독치료에 대한 임상적 근거는 부족한 현황이다⁷.

본 증례는 반복적으로 폐 전이부 재발이 나타난 전이 대장암 환자에서 4차례의 수술 및 항암화학요법 시행 후 완전 관해를 진단받고, 이후 49개월 동안 한방 단독치료를 시행하여 종양의 재발 없이 잔존암이 없는 상태를 유지하였고 78개월의 생존을 보였으며 중증 부작용은 관찰되지 않았기에 보고하고자 한다.

II. 증례

1. 환 자 : 강○○ (68/M)
2. 진 단 : ascending colon cancer with liver, lung metastases
3. 최초 진단일 : 2012년 12월 경
4. 주소증 : 수술 부위 통증, 숨참
5. 과거력 : 고혈압, 전립선 비대증
6. 가족력 : 간암(父)
7. 현병력

상기 68세 남환은 2012년 12월 경 American Joint Committee on Cancer(AJCC) Cancer Staging Manual 8판⁸기준 임상적 4 병기의 상행 결장암으로 진단 받았으며, 간의 2번엽 및 4번엽에 2개의 간 전이와 우측 폐의 중엽과 하엽에 3개의 폐 전이로 총 5개의 원격 전이가 나타났다.

최초 진단 시 수술이 적합하지 않은 것으로 판

단되어 2013년 2월 4일부터 3월 20일까지 수술 전 복합항암화학요법으로 FOLFOX를 투여 후 2013년 5월 16일 복강경 유도 하의 우측 반결장 절제술, 2번엽의 간에 췌기절제술 및 4번엽에 고주파 절제술을 받고, 2013년 6월 20일까지 수술 후 FOLFOX를 시행하였다.

폐 전이부에 대해서도 2013년 11월 5일 우측 하엽 및 중엽의 췌기절제술을 받았으나 2013년 12월에 시행한 검사 상 좌측 상엽 2개의 전이와 우측 하엽의 재발이 확인되어 각각 폐엽절제술과 냉동제거술을 시행하였다. 이후 2014년 2월 시행한 검사 상에서도 우측 중엽 종양의 재발 소견이 나타나 2014년 2월 28일부터 2014년 4월 28일까지 FOLFIRI를 투여 받은 후 2014년 6월 2일 냉동제거술을 받았고, 수술 후 FOLFIRI를 12회차 투여 예정이었으나 호중구감소증 및 폐렴으로 2014년 8월 19일 10회차까지 시행 후 중단하였다. 그러나 2014년 9월에 시행한 검사 상 우측 폐 중엽의 재발이 다시 나타났으며 2015년 3월 2일 우측 중엽의 재발 부위와 상엽의 미세 잔존암을 위한 절제술을 받았다.

2015년 4월 17일 시행한 검사 상 종양이 모두 제거된 것으로 나타나 임상적으로 NED(no evidence of disease)로 진단 받았으며 반복되는 재발의 억제와 생존기간 연장을 위해 한방 단독치료를 희망하여 2015년 3월 16일부터 2019년 6월 12일까지 강동경희대학교병원 한방암센터에서 외래와 입원을 통해 치료를 시행하였다(Fig. 1).

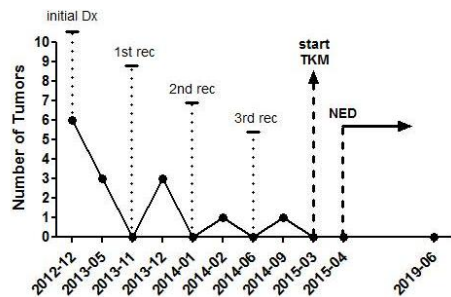


Fig. 1. Number of tumors.

Dx : diagnosis, rec : recurrence

8. 초진 시 이상 검사소견 : 혈액 검사 상 이상 소견 없음.

9. 최초 진료 소견(2015년 3월 16일)

- 1) 수면 : 별무, 8시간
- 2) 식사 : 식욕 저하, 1/2공기-2/3공기 3끼
- 3) 소화 : 식후 더부룩함
- 4) 대변 : 무른변, 3-4회/1일
- 5) 소변 : 빈뇨, 야간뇨 6-7회
- 6) 한출 : 별무
- 7) 한열 : 야간 오한
- 8) 체격 : 165.8 cm 76.5 kg
- 9) 기타 : ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 2, 기침, 가슴 통증, 활동 시 숨참

10. 한방치료

침과 뜸을 포함한 한방치료는 2015년 3월 16일부터 2019년 6월 12일까지 총 48개월의 기간 동안 지속적으로 시행되었다. 2015년 3월 16일부터 2016년 7월 26일까지는 평균 38일의 입원 치료를 6차례 반복하였으며, 이후부터 2019년 6월 12일까지는 외래를 통하여 평균 16일을 주기로 총 66차례 치료하였다.

침과 뜸은 입원 기간 동안 매일 하루에 한 번 및 외래 치료에서는 본원 내원 시에만 1회씩 시행하였다. 足三里(ST36), 曲池(LI11), 陽谷(SI5), 陽谿(LI5)을 위주로 中脘(CV12), 關元(CV4), 脾俞(BL20), 胃俞(BL21), 太白(SP3) 등의 혈위와 환자가 통증을 호소하는 부위에 쑥뜸으로 직접구를 시행하고 동일한 부위에 일회용 stainless steel 멸균 호침(직경 0.20 mm, 길이 4 cm, 동방침구사)을 사용하여 자침 및 약 30분간 유침하였다.

한약 치료는 입원 기간 동안 매일 하루 2-3회 시행되었으며, 외래 치료에서는 매 방문 시마다 평균 16일치의 한약을 처방하여 지속적인 한약 복용을 유지하였다. 첩피 6 g으로 구성된 건칠단(乾漆丹)과 해암단(解癌丹)을 기본으로, 변증과 체질에 따라 일시적으로 십이미지황탕

(十二味地黃湯) 등을 처방하였다. 건칠단과 해암단은 1캡슐을 하루 2회씩, 탕약은 2첩 3팩 하루 3회씩 복용하였다(Table 1).

Table 1. Prescription of Herbal Medicine

Date (YYYY/MM/DD)	Prescription (Chinese name)	Dose (g)
<i>Gunchil-dan</i>		
2015/03-2019/06	Allergen-removed <i>Rhus Verniciflua Stokes</i> (漆皮)	6
<i>Haeam-dan</i>		
	<i>Orostachys Herbá</i> (瓦松)	4
	<i>Coicis Semen</i> (薏苡仁)	4
	<i>Sophorae Tonkinensis Radix</i> (山豆根)	4
	<i>Cremastrae Tuber</i> (山慈姑)	4
	<i>Citri Unshius Pericarpium Immaturus</i> (青皮)	4
2015/10-2019/06	<i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> (甘草)	4
	<i>Sparganii Rhizoma</i> (三稜)	2
	<i>Zedoariae Rhizoma</i> (莪朮)	2
	<i>Artemisiae Annuae Herba</i> (青蒿)	2
	<i>Foeniculi Fructus</i> (茴香)	2
	<i>Corydalis Tuber</i> (玄胡索)	2
	<i>Cyperi Rhizoma</i> (香附子)	2
	<i>Amomi Fructus</i> (砂仁)	2
<i>Sibimijihwang-tang</i>		
	<i>Rehmanniae Radix Preparata</i> (熟地黃)	16
	<i>Corni Fructus</i> (山茱萸)	12
	<i>Poria</i> (白茯苓)	8
	<i>Alismatis Rhizoma</i> (澤瀉)	8
2015/03-2016/07	<i>Rubi Fructus</i> (覆盆子)	4
	<i>Plantaginis Semen</i> (車前子)	4
	<i>Lycii Fructus</i> (枸杞子)	4
	<i>Schizonepetae Herba</i> (荊芥)	4
	<i>Scrophulariae Radix</i> (玄參)	4
	<i>Lycii Radicis Cortex</i> (地骨皮)	4
	<i>Moutan Cortex</i> (牡丹皮)	4
	<i>Ledebouriellae Radix</i> (防風)	4

11. 양방치료

간헐적으로 진해거담제를 복용하였으며 중양을

위한 기타 치료는 시행 받지 않았다.

12. 한방 치료 기간

2015년 3월 16일부터 2019년 6월 12일까지 약 49개월의 기간 동안 지속적인 한방 치료를 시행하였다.

13. 평가 방법

2015년 1월 13일에서 2019년 6월 12일까지 3개월 간격으로 복부와 흉부의 전산화 단층 촬영 (Computed Tomography, CT) 및 혈액 검사를 시행하여 치료반응을 평가하였다. 환자의 신체 활동도는 ECOG으로 평가하였다.

1) 영상검사 소견 : 대장암의 치료 반응 평가는 종양의 재발 여부와 위치에 따라 NED, LR (local recurrence), DR(distant recurrence)로 구분하였다. NED는 임상적으로 잔존암이 없는 상태로 종양이 재발하지 않는 것이며, LR은 제거되었던 원발 종양과 동일한 위치 혹은 결장 근처의 지방조직, 인접 장간막 및 림프절이나 수술 봉합 부위에 종양이 재발하는 것으로, DR은 종양이 전신 림프절이나 간, 폐, 복막, 뼈, 뇌에 재발하는 것으로 정의하였다².

2) 종양표지자 : 대장암에 있어서 예후 인자로 유의한 민감도를 가지는 종양표지자인 carcinoembryonic antigen(CEA)와 carbohydrate antigen 19-9(CA19-9)의 혈액 검사 상 수치로 치료 반응을 평가하였다⁹.

3) ECOG : ECOG은 0-4로 구성되어 정상적 활동도를 가지면 0으로 평가되어 활동도가 불량할수록 점수가 높아진다⁹.

4) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0¹⁰ : 병행 치료 기간 중 부작용은 CTCAE에 근거하여 평가하였다.

14. 연구 윤리

본 연구는 치험 1례 보고로 임상연구심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인 면제 대상으로 해당되었다(IRB No. 2019-09-015).

15. 치료 경과

1) 종양의 경과 : 한방 단독치료를 시행한 2015년 3월부터 약 49개월의 기간 동안 2015년 1월 13일의 복부 CT 및 2015년 4월 17일의 흉부 CT와 2019년 6월 12일의 흉부, 복부 CT를 비교했을 때, 종양의 재발 없이 2019년 6월 현재까지 NED 상태를 유지하고 있다(Fig. 2, 3). 이에 생존기간은 2012년 12월부터 2019년 6월까지 78개월로 나타났다.

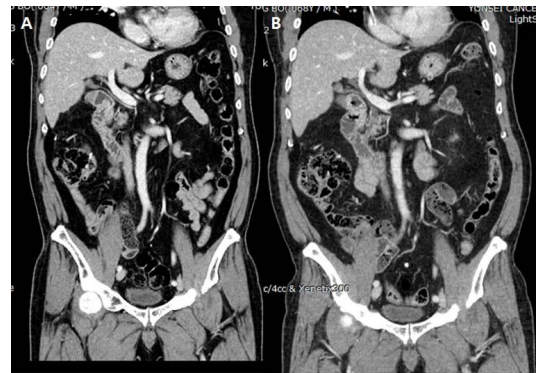


Fig. 2. The abdomen-pelvis computed tomography before and after traditional Korean medicine treatment.

No evidence of newly recurrence or metastasis of tumor between A (2015.01.13.) and B (2019.06.12.)

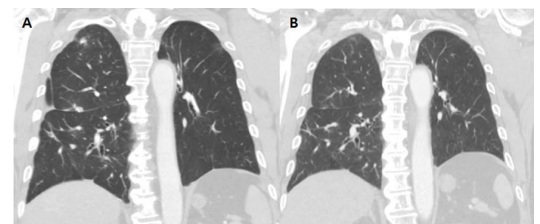


Fig. 3. The chest computed tomography before and after traditional Korean medicine treatment.

There are only post operative changes at both lungs. No evidence of newly recurrence or metastasis of tumor between A (2015.04.17.) and B (2019.06.12.)

2) 종양표지자 CEA와 CA 19-9 수치 변화 : 2015년 3월 16일부터 2018년 12월 11일까지 약 3개

월 간격으로 시행한 혈액검사 결과 CEA와 CA 19-9 두 종양표지자 모두 각각의 참고치인 0-5.0 ng/ml, 0-27 ng/ml 범위 내의 수치를 유지하였다.

- 3) 신체활동도 : ECOG은 2에서 1로 호전되었으며 초진 시 호소하였던 기침과 가슴 통증은 모두 소실되었다.
- 4) 부작용 : 한방 단독치료를 시행한 약 49개월 동안 시행한 혈액검사 수치는 모두 참고치 범위 내에 있었고 체중은 76.5 kg에서 78.3 kg로 증가하였으며, CTCAE 기준 상 3등급 이상의 중증 부작용은 관찰되지 않았다. 2등급 이하의 부작용으로 환자는 폐 절제술 후부터 나타난 증상인 활동할 때만 나타나는 숨참을 호소하였다.

III. 고 찰

상기 전이 대장암 환자는 2012년 12월부터 28개월 동안 3번의 재발과 전이로 4차례의 절제 수술 및 복합항암화학요법을 종료한 후 2015년 4월 잔존암이 없는 상태로 진단받고 전철단, 해암당 등의 한방 단독치료를 시행한 결과 약 49개월 동안 재발 없이 완전 관해 상태를 유지하였으며 전체생존기간은 78개월로 나타났다. 전이 대장암의 중앙 생존기간이 36개월이며 5년 이내 재발률은 67% 및 중앙 재발시기가 NED 진단 후 8.1개월인 것과 비교했을 때¹¹ 한방 치료가 중앙 재발 억제에 대한 긍정적인 반응을 보였으며 중증 부작용은 나타나지 않았다.

NCCN 가이드라인에 따르면 의학적으로 절제 가능한 부위에 간과 폐 전이가 있는 전이 대장암의 표준 치료는 중앙이 위치하고 있는 대장, 폐, 간을 일부 또는 전체의 절제 수술이다. 더불어 수술 후 2-3개월 간 복합항암화학요법을 시행하게 되며 권고되는 약물은 2가지로 Leucovorin, 5-Fluorouracil (5-FU), Oxaliplatin으로 구성된 FOLFOX 또는 Leucovorin,

5-FU, Irinotecan으로 구성된 FOLFIRI를 투여한다. 수술 후의 FOLFOX 항암화학요법은 단일 간 전이 병소를 가진 전이 대장암 환자에서 중앙 생존기간 63.7개월(95% confidence interval(CI) 52.7-87.3, p=0.35) 및 무진행생존기간 20.9개월(95% CI 17.1-28.9, p=0.035)로 수술만 받은 환자에 비해 연장된 수치를 보였으나, 생존기간의 경우 통계적으로 유의하지 않으며 이에 NCCN 가이드라인 상 카테고리 2B로 권고되고 있다¹².

한약의 성분 중 커큐민(curcumin), 알리신(allicin), 카테킨(epigallocatechin gallate), 게니스테인(genistein), 탄시논(tanshinones) 등은 중앙 유전자 발현에 관여하는 matrix metalloproteinase(MMPs), 프로테아좀(proteasome)을 억제하며 세포 주기 진행에 필요한 신호 분자를 변경함으로써 암세포의 사멸과 분열 정지를 유도하여 암의 재발 방지와 전이 억제 효능의 가능성이 보고되었다¹³. 전이 대장암 환자에서 수술과 항암화학요법 종료 후 재발 방지를 위한 한약 단독치료에 대한 보고는 드물지만, 임상적 병기 2 또는 3의 대장암 환자에 대한 연구는 존재한다. 표준 치료 후 잔존암이 없는 101명의 2, 3기 대장암 환자를 대상으로 시행한 3년간의 코호트 연구 결과 인삼(人蔘), 복령(茯苓), 백출(白朮), 감초(甘草)로 구성된 사군자탕(四君子湯) 기반의 16가지 한약 추출물이 평균 재발 기간 26.2개월±4.5개월로 경과관찰 군의 14.2±4.2개월에 비해 유의하게 중앙의 재발을 억제하였다(p<0.05). 이러한 결과에 대한 연장선으로 본 증례에서는 임상적 병기 4기 대장암 환자에서 한방 단독치료가 장기 생존의 효과를 보였기에 대장암 환자에게 한방 치료가 긍정적인 예후를 기대할 수 있는 근거가 되며 향후 전이암에 대한 대규모 임상 연구의 발판이 된다.

전철단(乾漆丹)은 옷(乾漆) 추출물(Rhus verniciflua Stokes extract)에서 알레르기 유발 물질인 우루시올(urushiol)을 제거하여 복용에 용이하도록 제형을 캡슐화한 한약이다. 주요 성분은 푸스틴(fustin)과

피세틴(fisetin), 부테인(butein), 설푸레틴(sulfuretin)으로 세포자멸사 유발, 종양 성장 억제 등의 기전을 통한 항암 효과가 보고되었다¹⁴. 간 전이 바터팡 대부암에서 표준 항암화학요법 중에 발생한 혈소판감소증과 말초신경병증의 부작용으로 치료를 중단한 후, 옷 추출물 단독치료를 시행한 결과 3개월 뒤 종양 소실 및 10개월 이상 완전 관해 상태를 유지한 증례가 보고되었다¹⁵. 뿐만 아니라 36명의 전이 대장암 환자에서도 1캡슐 당 450 mg 씩 하루 2-3번 중앙기간 2.7개월 동안 경구 복용한 결과 1차 항암화학요법을 실패한 군에서는 중앙 생존기간 14.6개월(95% CI 9.0-20.1), 3차 항암화학요법 실패 및 옷 추출물 단독치료 군에서는 중앙 생존기간 8.1개월(95% CI 5.9-10.3)으로 표준 치료와 비교하여 연장되거나 유사한 수준의 결과를 보였다¹⁶. 본 증례는 49개월 간의 건칠단 복용이 5개의 원격 전이 종양 및 2개의 장기에 전이가 있었으며 3차례의 재발을 반복한 대장암 환자에서 부작용 없이 완전 관해를 유지하고 78개월의 장기 생존이 나타났기에 선행 연구에서 제시된 생존기간 보다 더 연장된 효과를 보였다.

해암단(解癌丹)은 1990년대에 출간된 한의양방 선과 암보감에서 유래된 해암환의 응용방으로 와송(瓦松), 현호색(玄胡索), 청호(靑蒿), 사인(砂仁) 등 세포자멸사를 유도하고 종양의 증식을 억제하는 천연 항암 활성 약제와 파이지제(破瘀之劑)인 삼릉(三稜), 봉출(蓬朮) 및 배농(排膿)의 효과를 가지는 의이인(薏苡仁) 등으로 구성된 캡슐 제형의 한약이다. 생쥐의 복강에 복수암을 유발시켜 시행한 in vivo 연구에서는 해암단을 1 g/kg의 농도로 경구투여한 후 4주간 생존율을 조사한 결과, 평균 생존일 21.1 ± 0.3 일로 생리식염수를 투여한 대조군과 비교하여 평균 3.6일 생존이 연장되었으며 약 20.6%의 개선 효과가 유의하게 나타났다($p < 0.05$). in vitro 연구에서도 대장암, 유방암, 위암, 복강암, 폐암, 백혈병 세포에 대하여 해암단 1 mg/mL 이하의 농도에서 50% 이상의 암세포 성장 억제 효과가

나타났다¹⁷. 그러나 현재까지 해암단에 대한 선행 연구는 실험 연구에서 그친 반면, 본 연구는 해암단의 종양 절제술 후 부작용 완화, 종양 및 전이 억제와 생존기간 연장의 효과를 보고한 임상 증례 논문인 점에서 의의를 가진다.

본 증례는 표준 치료 종료 후 완전 관해로 진단된 전이 대장암 환자에서 건칠단과 해암단을 포함한 한방 단독치료를 약 49개월 간 유지하여 재발 없이 78개월의 전체생존기간을 보였으며 이는 수술 및 항암화학요법 종료 후 경과와 비교해서 연장된 생존기간을 보였으며 중증 부작용은 관찰되지 않았다. 또한 전이 대장암의 중앙 재발시기가 치료 종료 후 8.1개월인 것을 고려했을 때, 한방 단독치료가 전이암의 재발 방지 및 생존 연장을 위한 안전한 치료법이 될 수 있는 가능성을 보여준다.

한계점으로는 단일 증례 보고로써 향후 기타 전이암 및 각 암 종 별 표준 치료 종료 후 재발 방지, 전이 억제 및 생존 연장에 있어 어떤 한방 치료가 유효한지에 대한 전, 후향적 임상연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. The Korea Central Cancer Registry, National Cancer Center. Annual report of cancer statistics in Korea in 2016, Ministry of Health and Welfare, 2019.
2. Carpizo DR, Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol* 2009;16(9):2411-21.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Colon cancer. Version 2. 2019. Available from: <http://www.nccn.org/>
4. Leung U, Gönen M, Allen PJ, Kingham TP, DeMatteo RP, Jarnagin WR, et al. Colorectal Cancer

- Liver Metastases and Concurrent Extrahepatic Disease Treated With Resection. *Ann Surg* 2017; 265(1):158-65.
5. McCulloch M, Ly H, Broffman M, See C, Clemons J, Chang R. Chinese Herbal Medicine and Fluorouracil-Based Chemotherapy for Colorectal Cancer: A Quality-Adjusted Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Integr Cancer Ther* 201;15(3):285-307.
 6. Zhai XF, Liu XL, Shen F, Fan J, Ling CQ. Traditional herbal medicine prevents postoperative recurrence of small hepatocellular carcinoma: A randomized controlled study. *Cancer* 2018;124(10):2161-8.
 7. Kang YH, Hong MN, Han CW, Choi JY, Park SH, Kim SY. Review on Clinical Studies of Traditional Herbal Medicine and Acupuncture Treatments for Colorectal Cancer Patients. *J Physiol & Pathol Korean Med* 2016;30(4):219-28.
 8. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th Edition. New York: Springer International Publishing; 2017.
 9. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, Mcfadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology* 1982;5(6):649-56.
 10. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 5.0, revised March, 2018. Available from: URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
 11. Leung U, Gönen M, Allen PJ, Kingham TP, DeMatteo RP, Jarnagin WR, et al. Colorectal Cancer Liver Metastases and Concurrent Extrahepatic Disease Treated With Resection. *Ann Surg* 2017; 265(1):158-65.
 12. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1208-15.
 13. McCulloch M, Ly H, Broffman M, See C, Clemons J, Chang R. Chinese Herbal Medicine and Fluorouracil-Based Chemotherapy for Colorectal Cancer: A Quality-Adjusted Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Integr Cancer Ther* 201;15(3):285-307.
 14. Kim JH, Go HY, Jin DH, Kim HP, Hong MH, Chung WY, et al. Inhibition of the PI3K-Akt/PKB survival pathway enhanced an ethanol extract of *Rhus verniciflua* Stokes-induced apoptosis via a mitochondrial pathway in AGS gastric cancer cell lines. *Cancer Lett* 2008;265(2):197-205.
 15. Choi WC, An SM, Kwon EM, Eo WK, Lee SH. Impact of Standardized Allergen-Removed *Rhus verniciflua* Stokes Extract on Advanced Adenocarcinoma of the Ampulla of Vater: A Case Series. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013.
 16. Lee SH, Choi WC, Yoon SW. Impact of standardized *Rhus verniciflua* stokes extract as complementary therapy on metastatic colorectal cancer: a Korean single-center experience. *Integr Cancer Ther* 2009;8(2):148-52.
 17. Lee JY, Oh HK, Ryu HS, Kim NJ, Jung WY, Oh HA, et al. Anti-tumor Activities of Haeamdan on Various Cancer Cells. *J of Kor Traditional Oncology* 2015;20(2):5-11.