

한약을 사용한 암환자 대상 임상시험에서의 항암 효능 평가변수 고찰

전천후^{1)*} · 강민준²⁾ · 신원빈²⁾ · 송진영²⁾ · 박현석²⁾ · 양운호²⁾ · 여운석²⁾

¹⁾ 경희대학교 한의과대학 예방의학교실 조교수

²⁾ 경희대학교 대학원 한의학과 대학원생

A Review of Anticancer Efficacy Outcome Measures in Clinical Trials of Herbal Medicine for Cancer Patients

Chunhoo Cheon^{1)*}, Min Jun Kang²⁾, Wonbin Shin²⁾,
Hyunsuk Park²⁾, Unho Yang²⁾, & Unseog Yeo²⁾

¹⁾ Assistant professor, Department of Preventive Medicine, College of Korean medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

²⁾ Graduate student, Department of Korean Medicine, Graduate School, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Abstract

Objectives : The objective of this review is to examine the variety of evaluation parameters utilized in clinical trials that assess the anticancer efficacy of herbal medicine, focusing on the importance of including both symptomatic management and direct anticancer effectiveness.

Methods : A detailed literature review was conducted across PubMed, Embase, and the Cochrane Library to identify clinical trials investigating the antitumor efficacy of herbal medicine. The search was performed on February 22, 2024. This review specifically examined the employed outcome measures, which were then categorized and analyzed to understand their relevance and application in evaluating the anticancer properties of herbal medicine.

Results : From an initial search of 900 records, 15 clinical trials were selected for in-depth analysis after deduplication and screening. These studies evaluated the efficacy of herbal medicine across various cancers, including hepatocellular carcinoma, colorectal cancer, and breast cancer, using outcome measures such as survival rates, disease control rates, and quality of life improvements. The research spanned multiple countries, primarily in East Asia and the United States, reflecting a global interest in herbal medicine as a complementary approach to cancer treatment. The present study demonstrated that herbal medicine, especially when used alongside standard treatments, potentially improved clinical outcomes and patient well-being.

Conclusions : The findings of this review highlight the need for a broader focus on the full range of therapeutic capabilities of herbal medicine, including its direct anticancer effects, in the management of cancer patients. Future oncology research involving herbal medicine should integrate a wide spectrum of clinical endpoints to fully ascertain its impact on cancer treatment and patient health.

• 접수 : 2024년 3월 22일 • 수정접수 : 2024년 4월 5일 • 채택 : 2024년 4월 14일

† This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (No. 2020R1A5A2019413).

*교신저자 : 전천후, 02447 서울특별시 동대문구 경희대로26, 경희대학교 한의과대학 예방의학교실
전화 : 02-961-2382, 전자우편 : allweather@khu.ac.kr

Key words : Herbal medicine, Cancer, Clinical trial, Antitumor efficacy, Outcome measures

I. 서론

암은 비정상적인 세포의 통제되지 않은 성장과 확산을 특징으로 하는 질병으로 전 세계적으로 주요 사망 원인 중 하나로 2020년에는 약 1,000만 명이 암으로 인해 사망한 것으로 추정된다.¹⁾ 암 발생은 계속 증가 추세에 있으며 2040년에는 전 세계 암 발병 건수가 2020년 대비 47% 증가하여 2,840만 건에 달할 것으로 예상된다.²⁾ 암 연구와 치료를 위한 광범위한 노력과 막대한 자원 투입에도 불구하고 암은 여전히 전 세계적으로 큰 건강 문제로 남아 있다. 이러한 암 발생률의 증가와 화학요법과 방사선 요법과 같은 전통적인 치료 방법의 한계와 부작용에 대한 인식이 증가하면서 한약과 천연물에 대한 관심이 증가하고 있다.³⁾ 한약은 다양한 생리활성 화합물을 포함하고 있으며, 이러한 다중 성분-다중 표적 접근 방식은 점점 더 많은 연구에서 그 잠재력을 인정받고 있다.^{4,5)}

암 치료에 있어 한약과 천연물의 활용은 지역에 따라 다양한 연구 접근 방식을 보여준다. 동아시아 지역에서는 주로 전통적으로 사용되어 온 한약 복합물에 대한 연구가 활발히 이루어져 왔다.^{6,7)} 이 지역의 연구들은 한약 복합물의 항암 효능, 특히 암 환자의 동반 증상과 항암 치료 부작용 경감에 초점을 맞춰왔다. 이와 대조적으로, 미국과 유럽에서는 주로 새로운 천연물과 그 활성 성분에 대한 항암 효능 연구가 진행되어 왔다. 이러한 연구들은 대부분 세포실험 및 동물실험 단계에서 천연물의 항암 효능을 탐색하는 데 집중되어 있다. 이들 모두 항암 신약 개발을 목표로 하는 연구가 증가하고 있으며, 일부는 임상시험 단계에 이르러 주목을 받고 있다.

본 연구는 한약의 항암 효능 평가 임상시험에 사용된 다양한 평가 변수들을 체계적으로 고찰함으로써, 기존 항암 치료와는 다소 다를 수 있는 평가 방식의 다양성에 주목하고자 한다. 한약의 복합 성분과 그에 따른 다중 작용 메커니즘을 고려할 때, 이러한 접근은 전통적인 항암 치료법과 비교하여 암 치료 연구에서 더 넓

은 시각을 제공할 수 있다. 본 연구의 결과는 한약을 이용한 암 치료 임상시험에서 고려될 수 있는 다양한 평가 변수들을 이해하는 데 도움을 주며, 이는 향후 한약 임상시험 방향성에 대한 통찰력을 제공할 것이다.

II. 대상 및 방법

1. 문헌검색

본 연구는 다양한 종류의 암을 가진 환자들을 대상으로 한의학적 치료 효과를 평가한 임상시험을 분석 대상으로 하였다. Pubmed, Embase, Cochrane Library에서 검색을 진행하였다. 검색일은 2024년 2월 22일이었으며, 연구발표 기간과 발표 언어에는 제한을 두지 않고 검색하였다. 다음과 같은 검색연산을 활용하여 제목과 초록을 대상으로 검색을 수행하였다. ('neoplasms' or 'cancer' or 'tumor') and 다음과 같은 검색연산을 활용하여 제목과 초록을 대상으로 검색을 수행하였다. ('Medicine, East Asian Traditional' or 'herbal medicine' or 'natural product' or 'oriental medicine' or 'kampo' or 'herbal drug' or 'herbal remedy' or 'herbal formula') and ('clinical trial')

2. 선정기준 및 배제기준

포함된 연구는 암환자에게 한약을 투여하고 항암효능을 평가한 임상시험을 선정하였다. 한약의 항암 효능 평가여부는 논문의 초록과 본문의 연구방법과 결과를 검토하여 파악하였다. 양방 항암치료를 병용한 임상시험은 포함하였으며, 항암효능에 대한 평가 없이 동반 증상만 평가한 논문은 제외하였다. 고형암이 아닌 경우, 체계적 문헌고찰, 프로토콜 논문, 한약을 경구투여하지 않은 연구는 제외하였다. 문헌검색과 문헌선정은 2명의 연구자(CC, HP)가 독립적으로 수행하였으며, 일치하지 않는 문헌에 대해서는 토론을 통하여 상호 합의하였다.

3. 데이터 추출

최종 선정된 논문으로부터 저자, 출판년도, 수행국가, 암종과 병기, 한약처방, 병용치료와 용량, 대조군, 대상자수, 성별과 연령, 주요 평가변수와 주요 결과를 추출하였다.

4. 평가변수 고찰

선정된 논문에서 사용된 평가 변수들의 특성과 항암 효능 평가에 있어서의 중요성에 대해 고찰을 진행하였다. 평가 변수들의 범주, 사용된 측정 도구 및 방법, 그리고 각 변수가 암 치료 효과 평가에 있어서 갖는 의미를 분석하였다. 이 과정을 통해 한약의 항암 효능 평

가 연구에서 고려해야 할 핵심적인 평가 지표들을 도출하고, 이들 지표가 항암 연구의 방향성을 어떻게 제시할 수 있는지에 대한 통찰을 제공하고자 하였다.

III. 결과

본 연구에서는 한약을 사용한 항암 임상시험의 평가 변수를 고찰하기 위해 Pubmed, Embase, Cochrane library 데이터베이스를 기준으로 문헌 검색을 수행하였다. 검색 결과 총 900건(Pubmed 384, Embas 481, Cochrane library 35)의 문헌이 검색되었으며, 중복 문헌을 제거한 결과 123건이 중복으로 제외되었고 777건이 남았다. 이후 제목과 초록을 통한 1차 선정 작업

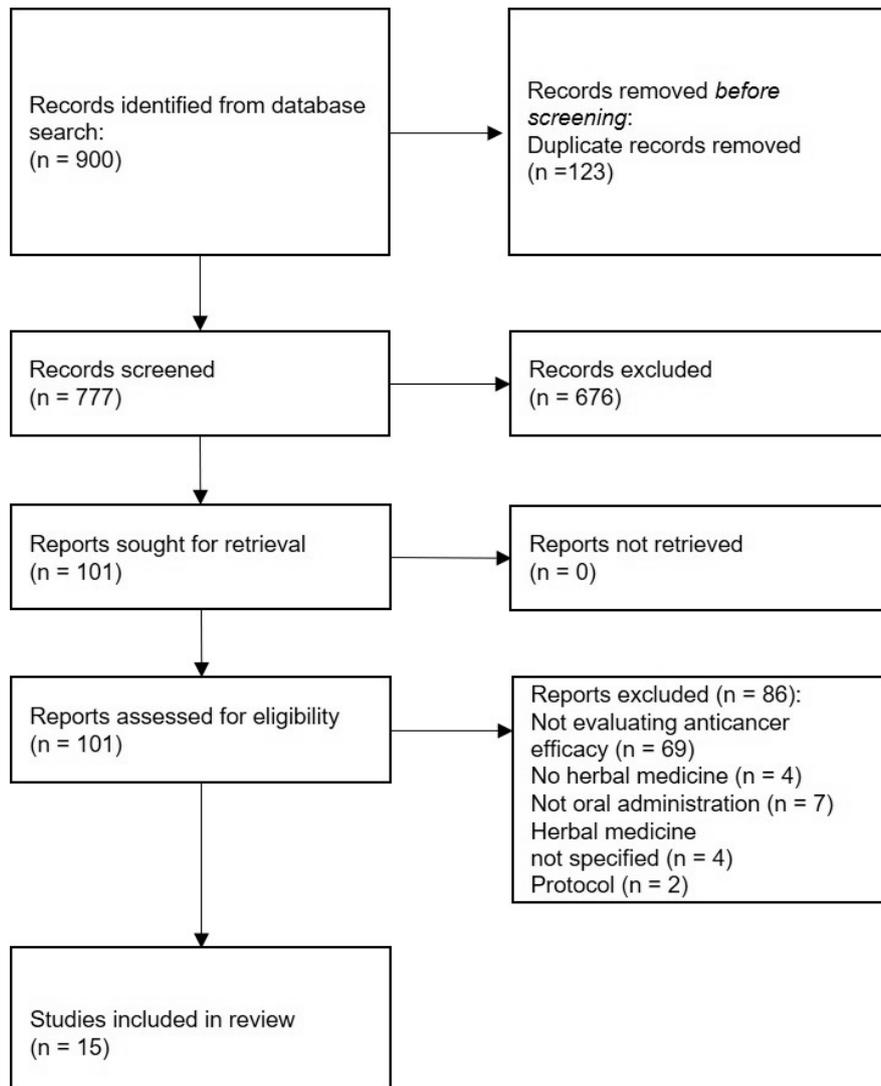


Figure 1. Flow chart of Study Selection Process

을 진행하여 101건을 선정하였고, 이들 문헌의 전문을 검토한 결과, 본 연구의 선정기준에 부합하는 총 15건의 논문이 최종 선정되었다(Figure 1).

이 연구에 포함된 문헌들은 다양한 암 유형에 대한 한약의 항암 효과를 평가한 임상 시험들로 구성되어 있으며, 이들 연구는 간세포암, 대장암, 유방암 등과 같은 주요 암종들을 대상으로 한약을 단독 또는 표준 항암 치료와 결합하여 사용한 경우의 결과를 다루고 있다. 이 연구들에서 사용된 주요 평가 지표는 생존율, 질병 조절률, 무진행 생존기간, 전체 생존기간 등이며, 여러 연구에서 한약 복용이 기존 치료법에 비해 더 나은 임상 결과를 가져온 것으로 보고되고 있다. 전반적으로 이 연구들은 한약이 전통적인 항암 치료와 병행하여 사용될 때 효과적일 수 있음을 제시하고 있다.

1. 선정된 임상시험의 일반적 특성

한약의 항암효능을 평가한 임상시험의 일반적 특성을 Table 1에 제시하였다. 선정된 임상시험들은 주로 동아시아 국가에서 진행되었으며, 중국에서 8건으로 가장 많았고, 한국과 대만에서도 다수 수행되었다. 동아시아 외 국가 중에서는 미국에서 4건의 연구가 진행되었다. 연구 대상 암종은 대장암이 6건으로 가장 많았고 간세포암, 유방암, 비인두암 등이 포함되었으며 여러 암종에 대해서 수행한 임상시험도 2건 있었다. 12건의 연구에서 기존의 항암치료와 한약을 병용투여 하였고, Capecitabine, 5-fluouracil, FOLFOX, irinotecan 등 해당 암종의 주요 항암용법이 사용되었다. 대조군 설정은 위약을 사용한 임상시험이 5건, 항암치료만 한 군이 5건 있었고 대조군 없는 단일군 임상시험이 4건이었으며, 1건의 연구에서는 시험군에 한약만을, 대조군에는 한약과 항암치료를 병행하여 사용하였다. 포함된 임상시험은 11명의 대상자에 대해서 시행된 소규모 연구부터 총 399명이 참여한 대규모 연구까지 규모의 크기는 다양하였으나 9건이 100명 미만으로 비교적 소규모 연구에 해당하였다. 일반적으로, 최대내약용량을 평가하는 1상 임상시험은 주로 건강인을 대상으로 수행된다. 그러나 항암제의 경우, 독성이 높은 점을 감안하여 암환자를 대상으로 진행되며 일부 유효성 평가 변수도 함께 고려된다. 본 연구에서 문헌선정시 한약물을 활용한 1상 임상시험이 암환자를 대상으로 하고 유효성 평가가 이루어진 경우 포함하였다.

2. 사용된 항암 효능 평가 변수

각 연구에서 1차 평가변수와 2차 평가변수를 구분하여 제시하였다(Table 2). 선정된 15개 연구에서 사용된 1차 평가변수는 주로 환자의 생존과 관련된 결과들로 구성되었다. 4건의 연구가 전체 생존기간(Overall Survival)을 평가하였는데 짧게는 6개월의 단기적인 생존 추적을 한 연구도 있고 최대 8년 이상 생존 여부를 확인한 연구도 있었다. 1건의 연구는 사망률을 평가하였다. 종양반응률(Response Rate)은 2건의 연구에서 평가하였다. 안전성을 확인하기 위한 1상 임상시험으로 진행된 연구 4건은 이상반응이 1차 평가변수였다. 무병 생존기간(Disease-free survival), 암세포 증식, 5년 성공률, 주요 임상증상이 1차 평가변수인 연구들이 각각 1건씩 있었다. 2차 평가 변수에는 1차 평가 변수로 사용된 변수들 외에도 무진행생존율(Progression-Free Survival), 질병 조절률(Disease Control Rate), 삶의 질, Karnofsky 점수, 종양진행시간, 암세포의 사멸, 종양의 크기, 환자의 체중 변화, 종양 마커인 CEA (carcino-embryonic antigen)의 수치 등이 사용되었다.

3. 한약 종류

12개의 한약 처방에 대해서 15건의 임상시험이 수행되었다. PHY906은 총 3개의 연구에서 사용되었고, Quxie Capsule은 2개의 연구에서 사용되었다. BZL101은 herba Scutellaria Barbata의 단일 추출물이고 아마인 단일 추출물인 Flaxeed 외에는 모두 복합처방이었다. 복합 처방 한약에 대한 처방구성을 Table 3에 제시하였다.

IV. 고찰

본 연구를 통해 한약의 항암 효능 평가에 사용된 평가 변수들을 포괄적으로 고찰함으로써, 한약이 암 치료 분야에서 어떻게 전통적인 치료법과 다른 접근 방식을 제공할 수 있는지를 탐구하였다. 본 연구에 포함된 15건의 임상시험은 간세포암, 대장암, 유방암 등 다양한 암종에 대한 한약의 항암 효과를 평가하였으며, 이를 위해 생존율, 질병 조절률, 무진행 생존기간, 생존기간 등의 다양한 평가 변수들을 활용하였다. 이러한 변수들은 암 환자의 생존 및 질병의 진행 상태를 정량적으로 평가하

Table 1. Selected Clinical Trials Evaluating the Efficacy of Herbal Medicine in Cancer Treatment

Author	Year	Country	Participants	Intervention	combined treatment	Study design	Comparison	Sample size
Xu et al. ⁸⁾	1988	China	Nasopharyngeal carcinoma (stage 3-4)	Destagnation	Radiation (200 cGy/day)	RCT (8 weeks)	Control treatment only	188 (male 150, female 38)
Thompson et al. ⁹⁾	2005	United States	Breast cancer (Stage 1-3)	Flaxseed	-	RCT (32 - 39 days)	Placebo	32 (female 32) mean age: 68
Yang et al. ¹⁰⁾	2008	China	Colorectal cancer (stage 4)	Quxie Capsule	Chemotherapy / Radiotherapy	RCT 3 months	Control treatment only	37 (male 18, female 19) mean age 62.5
Zhou et al. ¹¹⁾	2009	China	Colorectal cancer (Stage 1-4)	Zhao's Weitiao No. 3	Oxaliplatin 130 mg/m ² Leucovorin 200 mg/m ² 5-fluorouracil 300 mg/m ²	NRCT 180 days	Control treatment only	163 (male 72, female 91)
Perez et al. ¹²⁾	2010	United States	Breast cancer (stage 4)	BZL101	-	Open-label single arm 28 days	-	27 (female 27) median age: 59
Saif et al. ¹³⁾	2010	United States	Pancreas, gastrointestinal cancer (advanced, metastatic)	PHY906	capecitabine (1000 - 1750 mg/m ²)	Open-label single arm until progression median follow-up 4 months	-	24 (male 19, female 5) median age: 67
Kummar et al. ¹⁴⁾	2011	United States	Colorectal cancer (advanced, metastatic)	PHY906	irinotecan (125 mg/m ²) 5-fluorouracil (500 mg/m ²) leucovorin (20 mg/m ²)	RCT 16 days	Placebo	17 (male 13, female 4) median age: 60
Xu et al. ¹⁵⁾	2011	China	non-small-cell lung cancer (stage 3-4)	Kangliuzeng xiao decoction / Feiyanning decoction	Navelbine (25-30 mg/m ²) cisplatin (70-80 mg/m ²)	RCT median follow-up 15 months	Control treatment only	116 (male 68, female 48)
Xu et al. ¹⁶⁾	2013	China	Gastric cancer	TCHM	chemotherapy, supportive care	NRCT 3 months	Control treatment only	399 (male 272, female 127)

Author	Year	Country	Participants	Intervention	combined treatment	Study design	Comparison	Sample size
Chen et al. ¹⁷⁾	2014	Taiwan	Colorectal cancer (Stage 1-4)	MB-6	leucovorin (200 mg/m ²) 5-fluorouracil (400 mg/m ²) oxaliplatin (85 mg/m ²)	RCT 16 weeks follow-up 77 weeks	Placebo	72 (male 44, female 28)
Cheon et al. ¹⁸⁾	2020	Korea	Solid cancer (Stage 4)	SH003	-	Open-label single arm 3 weeks	-	11 (male 3, Female 8)
Jia et al. ¹⁹⁾	2021	China	Colorectal cancer (Stage 3)	PRM1201	FOLFOX or CapeOx	RCT median follow up: 29.6 months	Placebo	370 (male 212, female 158)
Yang et al. ²⁰⁾	2021	China	Hepatocellular Carcinoma Barcelona Clinic Liver Cancer stage B or C	Fuzheng Jiedu Xiaoji	transcatheter arterial chemoembolization therapy	RCT 48 weeks	Control treatment only	291 (male 243, female 48)
Changou et al. ²¹⁾	2021	Taiwan	Hepatocellular Carcinoma (Stage 2-4)	PHY906	Capecitabine (750 mg/m ²)	Open-label single-arm	-	39 (male 32, female 7) Median age: 54
Zhang et al. ²²⁾	2022	China	Colorectal cancer (stage 4)	Quxie Capsule	Conventional therapy (Chemotherapy, radiation therapy, targeted therapy, supportive care)	RCT 3 months	Placebo	54

RCT: Randomized controlled trial, NRCT: Non-Randomized controlled trial, FOLFOX: Folinic acid, fluorouracil and oxaliplatin, CapeOx: capecitabine and oxaliplatin

Table 2. Clinical Outcomes in Herbal Medicine Cancer Trials

Author	Year	Primary outcomes	Secondary Outcome	Major Findings
Xu et al. ⁸⁾	1988	5-year success rate	-	success rate ↑
Thompson et al. ⁹⁾	2005	Tumor cell proliferation (Ki-67 labeling index)	apoptosis	Ki-67 labeling index ↓ apoptosis ↑
Yang et al. ¹⁰⁾	2008	Fatality rate	Survival time Time to progression Quality of life	Fatality rate ↓
Zhou et al. ¹¹⁾	2009	main clinical symptoms (poor appetite, weakness, pain etc.)	tumor mass quality of life body weight CEA	improve the main clinical symptoms and quality of life
Perez et al. ¹²⁾	2010	Adverse events	survival rate	maximul tolerated dose 40 g/day
Saif et al. ¹³⁾	2010	Adverse events	Response rate	maximul tolerated dose: capecitabine 1500 mg/m ² BID PHY906 800 mg BID
Kummar et al. ¹⁴⁾	2010	Adverse events	Response rate	PHY906 may not compromise the clinical activity of anticancer agents
Xu et al. ¹⁵⁾	2011	Response rate	Disease control rate Survival time Karnofsky score	Response rate ↑
Xu et al. ¹⁶⁾	2013	Overall survival	Toxicity Overall survival time	median overall survival ↑
Chen et al. ¹⁷⁾	2014	Response rate	Progression-free survival Overall survival adverse effects	no significant difference
Cheon et al. ¹⁸⁾	2020	Adverse events	Response rate	Maximum tolerated dose 4800 mg/day
Jia et al. ¹⁹⁾	2021	Disease-free survival	Quality of life (EORTC-QLQ-C30) toxicity	Disease free survival ↑
Yang et al. ²⁰⁾	2021	Overall survival	Progression-free survival Progression-free survival	overall survival ↑
Changou et al. ²¹⁾	2021	6-month survival rate	Overall survival Disease control rate safety	6-month survival 51.3%
Zhang et al. ²²⁾	2022	Overall survival	Progression-free survival	overall survival ↑

CEA: Carcinoembryonic antigen

Table 3. Composition of Herbal Medicines

Name	Composition
Destagnation	Radix astragali, Radix paeoniae rubra, Rhizoma ligustici wallichii, Radix aneliacae sinensis, Semen persicae, Flos carthami, Spatholobus suberetus, Radix puerariae, Pericarpium citri, peticulatai, Radix salviae miltiorrhizae
Quxie Capsule	Croton tiglium, Evodia rutaecarpa, Rhizoma zingiberis, Cinnamomum cassia Presl, Radix aconiti, Pinellia ternata, Pericarpium Citri Reticulatae
Zhao's Weitiao No. 3	asiabell root, grifola, prepared white atractylodes tuber, Indian bread, coix seed, pinellia tuber, tangerine peel, loquat leaf
PHY906	Scutellaria baicalensis Georgi, Glycyrrhiza uralensis Fisch., Paeonia lactiflora Pall., and Ziziphus jujube Mill.
BZL101	Scutellaria barbata
Kang Liu Zeng Xia decoction	Gynostemma pentaphyllum, Ganoderma lucidum, Atractylodes chinensis, Ligustrum lucidum, Coptis chinensis, Astragalus mongholicus, Polygonatum sibiricum
Fei Yan Ning decoction	Ganoderma lucidum, Cornus officinalis, Polygonatum sibiricum, Epimedium davidii Franch, Comb, Pseudobulbus Cremastrae seu Pleiones, Toad Skin, Paris polyphylla Smith, Chinese Sage Herb, Ligustrum lucidum, Astragalus mongholicus, Rhizoma Atractylodis Macrocephalae
TCHM	Radix pseudostellariae, Stir-fried Rhizoma atractylodis macrocephalae, Poria cocos, Sargentodoxa cuneata, Concha ostreae, Prunellae vulgaris
MB-6 SH003	fermented soybean, green tea, Antrodia camphoratamycelia, spirulina, grape seed, and curcumin
PRM1201	Astragalus membranaceus, Angelica gigas, Trichosanthes kirilowii
Fuzheng Jiedu Xiaoji	Ligustrum lucidum, Cistanche deserticola, Iphigenia indicab, Vitis quinquangularis, Panax ginseng, Akebia trifoliata, Salvia miltiorrhiza
	Codonopsis pilosula, Poria cocos, Astragalus mongholicus, Atractylodes macrocephala, Angelica sinensis, Adenophora stricta, Ophiopogon japonicus, Rehmannia glutinosa, Paris polyphylla, Curcuma phaeocaulis, Pinellia ternata

는 데 중점을 두었으며, 한약의 안전성 평가를 위한 이상반응과 같은 변수들도 중요한 고려사항으로 포함되었다.

한약을 이용한 암환자 대상 임상시험 동향을 살펴보면, 한약이 암 치료 과정에서 발생하는 동반 증상이나 부작용의 경감에 주로 초점을 맞춘 것을 볼 수 있다.^{23),24)} 본 연구에서 문헌 선택/배제 과정 중 101건의 문헌을 전문 검토하며 15건을 최종 선택하게 된 주된 이유 중 하나는, 많은 연구가 직접적인 항암 효능보다는 이러한 부차적 증상 관리에 주력하고 있었기 때문이다. 이는 한약이 암 치료에 있어서 가질 수 있는 광범위한 잠재력과 다양한 역할에 대한 탐색이 상대적으로 제한적임을 시사한다. 한약의 다중 성분이 암의 복잡한 병리학적 메커니즘에 미칠 수 있는 영향에 대한 심도 깊은 연구의 필요성이 부각되고 있음에도 불구하고, 많은 연구들은 한약의 직접적인 항암 효과보다는 증상 완화와 같은 보조적 역할에 더 중점을 두고 진행되었다. 이는 기존의 연구 방향과 비교할 때 한약의 항암 효능에 대한 관심

을 더욱 확대해야 할 필요성을 강조한다.

본 연구를 통해 분석된 한약의 항암 효능 평가 임상 시험에서는 여러 중요한 평가 변수들이 사용되었다. 특히, 전체 생존기간, 무진행생존율, 종양반응률은 암 연구에서 항암 효능을 평가하는 데 있어 기본적인면서도 핵심적인 지표들이다. 전체 생존기간은 암 치료에서 환자의 생명을 얼마나 연장시킬 수 있는지 직접적으로 보여주는 중요한 평가 지표로, 특정 치료를 받은 환자의 생존 기간을 의미한다. 한약의 항암 효능 평가에서 전체 생존기간이 길다는 것은 그 치료가 환자의 생명을 실질적으로 연장시킬 수 있는 가능성이 높다는 것을 의미한다. 무진행 생존기간은 암 환자가 치료 후 질병의 진행 없이 생존하는 기간을 나타낸다.²⁵⁾ 이 지표는 치료가 암의 진행을 얼마나 효과적으로 억제하는지를 평가하는데 사용된다. 무진행 생존기간이 길다는 것은 치료가 암의 진행을 지연시키는 데 효과적임을 시사하며, 환자의 삶의 질과 직결되는 중요한 요소이다. 한약 치료가 무진행 생존기간을 개선한다는 결과는, 한약이 암

의 진행을 늦추는 데 기여할 수 있음을 나타낸다. 무병 생존율은 수술 등으로 종양 제거 상태에서 환자에게 종양이 재발하거나 사망하는 것을 평가하는 변수로 무진행 생존기간과 유사한 개념이다. 종양진행시간은 종양 진행이 관찰될 때까지의 시간인데 무진행 생존기간과의 차이는 사망을 포함하지 않는다는 것이다. 종양반응률은 치료에 대한 암의 반응 정도를 나타내는 지표로, 치료가 암을 축소시키거나 제거하는 데 얼마나 효과적인지를 보여준다. 이 지표는 일반적으로 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)에 따라 종양의 크기 변화를 측정하여 계산된다.²⁶⁾ 한약 치료에서 높은 반응률을 보인다는 것은 한약이 암세포에 직접적으로 작용하여 종양을 축소시킬 수 있음을 의미한다. 이러한 평가 변수들의 사용은 한약의 항암 효능이 기존에 많이 평가되어온 증상 완화나 삶의 질 개선에만 국한되지 않고, 암의 진행 억제, 생존 기간 연장 등 암 치료의 핵심 목표에 기여할 수 있는 가능성을 탐색하는 데 중요한 역할을 한다. 따라서 이 연구는 한약이 암 치료 분야에서 가질 수 있는 다양한 역할과 잠재력을 이해하는 데 중요한 기여를 하며, 향후 한약의 항암 연구 방향성 설정에 있어 중요한 근거를 제공할 것이다.

삶의 질, Karnofsky 점수는 암 치료 과정에서 환자의 일상 활동 능력과 전반적인 건강 상태에 대한 직접적인 지표로, 한약 치료가 환자의 삶의 질을 어떻게 개선하는지 평가한다. 이러한 개선은 환자가 더 활동적이고 만족스러운 일상을 유지할 수 있게 함으로써, 암 치료의 성공에 기여하는 중요한 요소다. 체중 변화와 임상 증상의 개선은 치료에 따른 환자의 영양 상태와 전반적인 건강의 개선을 나타내며, 암 치료 과정에서 발생할 수 있는 부작용을 관리하고, 환자의 회복력을 강화하는 데 중요하다. 한약 치료가 이러한 영역에서 긍정적인 결과를 보인다면, 암 환자의 삶의 질을 향상시키는 데 기여할 뿐만 아니라, 항암 치료의 부작용을 완화하고 환자의 건강한 생활을 지원하는 방법으로서의 가능성을 시사한다. 이들은 주로 암환자의 동반증상이나 항암제 부작용 치료 목적의 임상시험에서 평가하는 변수들인데 항암 효능을 평가하는 임상시험에서도 이러한 변수들이 사용된 것은 한약의 암환자 치료의 특성을 나타내는 것이라 볼 수 있다. 질병 조절률은 치료를 받은 환자 중에서 완전 관해, 부분 관해, 그리고 안정 병변을 달성한 환자의 비율을 나타낸다.²⁷⁾ 이 지표는

한약 치료가 암의 진행을 관리하는데 얼마나 효과적인지 평가하는 중요한 기준으로 작용한다. 한약이 암 환자의 전반적인 관리 및 치료 계획에 기여할 수 있는 가능성을 보여주는 데 있어 질병 조절률은 항암 효능뿐만 아니라 환자 관리 측면에서도 의미 있는 지표이다.

Thompson et al.의 연구⁹⁾는 세포 증식과 세포 사멸을 평가한 조금 특이한 임상시험이다. 이 연구에서는 유방암 환자들이 진단을 위해 생검을 받은 후, 일정 기간 약물물을 투여받았다. 그리고 유방 절제술을 통해 조직을 확보하여 후속 검사를 진행했다. 이와 같은 방법론은 수술적 개입이 필요하기 때문에, 일반적인 평가에서는 널리 적용하기 어려울 수 있다.

포함된 연구 중 안전성을 평가하기 위한 1상 임상시험은 종양 반응률 등 일부 유효성 평가변수를 관찰하기도 하였으나 대부분 주된 관심 사항은 유효성 평가 임상시험에서 활용할 수 있는 최대내약량을 확인하는 것이었다. 9건의 연구가 무작위배정임상시험이었는데 1차 평가변수와 2차 평가변수에서 생존율 혹은 사망률의 생존기간 관련 변수를 평가하거나 종양반응률 혹은 무진행생존율의 종양 크기 관련 변수를 평가하였다. 이는 항암제로써의 성공 가능성을 평가하기 위한 것으로 보인다. 비무작위임상시험이 2건 있었는데 한 건은 주요 증상의 개선 여부를 평가하였고, 다른 한 건은 평가 변수는 일반적인 항암 효능이었으나 투여한 한약물이 기본 처방을 두고 2주마다 환자의 증상에 따라 가감을 허용하였다. 이 두 건의 비무작위임상시험은 임상 현장을 최대한 반영하기 위한 설계로 판단된다.

사용된 평가변수에 대한 전반적인 검토 결과 대부분 기존의 항암제 연구에서 사용되는 평가변수들과 유사한 것으로 나타나 한약 임상시험만의 특이성은 높지 않은 것을 확인할 수 있었다. 이는 한약을 활용하여 항암제를 개발하기 위하여 항암제 평가의 표준이 되는 평가 변수를 활용하였기 때문으로 보인다. 아직까지는 항암 보조제로써의 한약물 임상연구와 항암제로써의 한약물 임상연구가 대부분 구분되어 수행된 것을 확인할 수 있다. 향후 연구에서는 동반 증상 경감이나 병용 투여시 항암 치료 지속 여부 등도 함께 평가하여 두 역할에 대해서 통합적으로 검토하는 임상시험이 이루어지기를 바란다.

본 연구는 다음과 같은 제한점을 가진다. 체계적 문헌 고찰의 방법론을 적용하였음에도 불구하고, 항암 효능 평가라는 중요한 선정 기준을 연구자의 주관적 판단

에 의존해야 했다는 점에서 한계를 지닌다. 이 과정에서 연구자의 판단이 결과에 영향을 미쳐 중요한 연구들이 누락되었을 가능성을 완전히 배제할 수 없다. 더불어, 천연물 중에서 특히 한약에 중점을 두었기 때문에, 동아시아 지역의 연구가 더 많이 포함된 것은 불가피했다. 이는 연구 결과에 지역적 편향성을 가져올 수 있으며, 한약이 전통적으로 사용되고 연구되는 동아시아 지역의 특성이 결과에 영향을 미쳤을 수 있음을 의미한다.

그럼에도 불구하고, 본 연구는 한약의 암 치료에 있어서 항암 효능에 대한 관심을 재조명하며, 암 환자의 종합적인 관리에 있어 한약의 중요성을 강조한다. 이는 한약이 암 치료에 있어 보조적인 역할 뿐만 아니라, 항암 효능 자체에 대한 실질적인 기여를 할 수 있음을 다시 강조하고자 하는 노력이다.

V. 결론

본 연구를 통해 한약이 암 환자 치료에서 단순히 동반 증상이나 부작용의 관리에 중점을 둔 전통적인 역할을 넘어서, 암의 병리학적 메커니즘에 직접적으로 개입하며 항암 효능을 발휘할 수 있는 잠재력을 평가하는 시도들을 조명하였다. 이는 한약의 복합 성분이 암세포의 성장 억제, 생명 연장 및 질병 진행의 지연 등의 치료 목표에 기여할 가능성이 있음을 시사한다. 앞으로 한약과 관련된 암 치료 연구는 항암 효능에 대한 직접적인 평가를 포함하여, 암 환자의 증상 관리뿐만 아니라 암 치료의 복합적인 목표들을 포괄하는 평가 변수들을 활용해야 할 것이다. 이러한 한약의 항암 효능에 대한 지속적인 탐구와 평가는 암 치료 분야에서 한약의 다양한 역할을 더 명확히 하고, 현대 암 치료에 통합적인 접근법을 제공하는 데 중요한 기여를 할 것이다.

감사의 글

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2020R1A5A2019413).

이해상충

본 논문의 저자들은 이 연구와 관련된 이해상충이 없으며 연구비 지원기간은 연구 설계, 자료 수집과 분석, 출판결정, 원고 작성에 어떠한 영향도 없었음을 밝힙니다.

참고문헌

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. Apr 5 2021.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. May 2021;71(3):209–249.
3. Han Y, Kim HI, Park J. The Role of Natural Products in the Improvement of Cancer-Associated Cachexia. *Int J Mol Sci*. May 15 2023;24(10).
4. Yin SY, Wei WC, Jian FY, Yang NS. Therapeutic applications of herbal medicines for cancer patients. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:302426.
5. Huang G, Yin Z, Wang X, et al. System analysis of Huang-Lian-Jie-Du-Tang and their key active ingredients for overcoming CML resistance by suppression of leukemia stem cells. *Phytomedicine*. Aug 2023;117:154918.
6. Jang S, Kim KH, Sun SH, et al. Characteristics of Herbal Medicine Users and Adverse Events Experienced in South Korea: A Survey Study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017;2017:4089019.
7. Luo X, Wang L, Fang S, et al. Chinese Herbal Medicine for Functional Dyspepsia With Psychological Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurosci*. 2022;16:933290.
8. Xu GZ, Cai WM, Qin DX, Yan JH, Wu XL, Zhang HX, Hu YH, Gu XZ. Chinese herb “destagnation” series I: Combination of radiation with destagnation in the treatment of nasopharyngeal carcinoma (NPC): a prospective randomized trial on 188 cases. *Int J Radiat*

- Oncol Biol Phys. 1989 Feb;16(2):297-300.
9. Thompson LU, Chen JM, Li T, Strasser-Weippl K, Goss PE. Dietary flaxseed alters tumor biological markers in postmenopausal breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2005 May 15; 11(10):3828-35.
 10. Yang YF, Chen ZX, Xu Y. [Randomized controlled study on effect of Quxie capsule on the median survival time and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2008 Feb;28(2):111-4.
 11. Zhou LY, Shan ZZ, You JL. Clinical observation on treatment of colonic cancer with combined treatment of chemotherapy and Chinese herbal medicine. *Chin J Integr Med*. 2009 Apr;15(2):107-11.
 12. 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*. 2010 Feb;120(1):111-8.
 13. Saif MW, Lansigan F, Ruta S, Lamb L, Mezes M, Elligers K, Grant N, Jiang ZL, Liu SH, Cheng YC. Phase I study of the botanical formulation PHY906 with capecitabine in advanced pancreatic and other gastrointestinal malignancies. *Phytomedicine*. 2010 Mar;17(3-4):161-9.
 14. Kummur S, Copur MS, Rose M, Wadler S, Stephenson J, O'Rourke M, Brenckman W, Tilton R, Liu SH, Jiang Z, Su T, Cheng YC, Chu E. A phase I study of the chinese herbal medicine PHY906 as a modulator of irinotecan-based chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2011 Jun;10(2):85-96.
 15. Xu ZY, Jin CJ, Zhou CC, Wang ZQ, Zhou WD, Deng HB, Zhang M, Su W, Cai XY. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer with Chinese herbal medicine by stages combined with chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011 Jul;137(7):1117-22.
 16. Xu Y, Zhao AG, Li ZY, Zhao G, Cai Y, Zhu XH, Cao ND, Yang JK, Zheng J, Gu Y, Han YY, Zhu YJ, Yang JZ, Gao F, Wang Q. Survival benefit of traditional Chinese herbal medicine (a herbal formula for invigorating spleen) for patients with advanced gastric cancer. *Integr Cancer Ther*. 2013 Sep;12(5):414-22.
 17. Chen WT, Yang TS, Chen HC, Chen HH, Chiang HC, Lin TC, Yeh CH, Ke TW, Chen JS, Hsiao KH, Kuo ML. Effectiveness of a novel herbal agent MB-6 as a potential adjunct to 5-fluoracil-based chemotherapy in colorectal cancer. *Nutr Res*. 2014 Jul;34(7):585-94.
 18. Cheon C, Ko SG. A Phase I Study to Evaluate the Safety of the Herbal Medicine SH003 in Patients With Solid Cancer. *Integr Cancer Ther*. 2020 Jan-Dec;19:1534735420911442.
 19. Jia R, Liu N, Cai G, Zhang Y, Xiao H, Zhou L, Ji Q, Zhao L, Zeng P, Liu H, Huo J, Yue X, Zhang Y, Wu C, Sun X, Feng Y, Liu H, Liu H, Han Z, Lai Y, Zhang Y, Han G, Gong H, Wang Y, Li Q. Effect of PRM1201 Combined With Adjuvant Chemotherapy on Preventing Recurrence and Metastasis of Stage III Colon Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Front Oncol*. 2021 Mar 3;11:618793.
 20. Yang X, Feng Y, Liu Y, Ye X, Ji X, Sun L, Gao F, Zhang Q, Li Y, Zhu B, Wang X. Fuzheng Jiedu Xiaoji formulation inhibits hepatocellular carcinoma progression in patients by targeting the AKT/CyclinD1/p21/p27 pathway. *Phytomedicine*. 2021 Jul;87:153575.
 21. Changou CA, Shiah HS, Chen LT, Liu S, Luh F, Liu SH, Cheng YC, Yen Y. A Phase II Clinical Trial on the Combination Therapy

- of PHY906 Plus Capecitabine in Hepato-cellular Carcinoma. *Oncologist*. 2021 Mar;26(3):e367-e373.
22. Zhang T, Xu Y, Sun LY, He B, Hao J, Zhang D, Yang YF. Efficacy of Quxie Capsule in Metastatic Colorectal Cancer: Long-Term Survival Update of A Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Trial. *Chin J Integr Med*. 2022 Nov;28(11):971-974.
23. Lee JY, Kim EH, Yoon JH, Eo W, Yoon SW. Traditional Herbal Medicine, Sipjeondaebotang, for Cancer-Related Fatigue: A Randomized, Placebo-Controlled, Preliminary Study. *Integr Cancer Ther*. 2021 Jan-Dec;20:15347354211040830.
24. Jo HG, Seo J, Choi S, Lee D. East Asian Herbal Medicine to Reduce Primary Pain and Adverse Events in Cancer Patients : A Systematic Review and Meta-Analysis With Association Rule Mining to Identify Core Herb Combination. *Front Pharmacol*. 2022 Jan 17;12:800571.
25. Hess LM, Brnabic A, Mason O, Lee P, Barker S. Relationship between Progression-free Survival and Overall Survival in Randomized Clinical Trials of Targeted and Biologic Agents in Oncology. *J Cancer*. 2019 Jun 9;10(16):3717-3727.
26. Chapter 1 – Guidelines for Radiologic Reporting of Common Cancers. In: Hricak H, Husband J, Panicek DM, eds. *Oncologic Imaging*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2007:2-13
27. Sznol M. Reporting disease control rates or clinical benefit rates in early clinical trials of anticancer agents: useful endpoint or hype? *Curr Opin Investig Drugs*. 2010 Dec;11(12):1340-1.