

중의학 논문에 나타난 유방암의 연구 동향에 대한 고찰 - 중의학 논문을 중심으로 -

¹경희대학교 한의과대학 내과학교실, ²경희대학교 동서신의학병원 M· μ 통합암센터
정의민^{1,2}, 정종수^{1,2}, 박재우¹, 정현식², 윤성우^{1,2}

ABSTRACT

Recent Studies of Breast Cancer in Traditional Chinese Medicine Journals

Ui-Min Jerng^{1,2}, Jong-Soo Jeong^{1,2}, Jae-Woo Park¹, Hyun-Sik Jung², Seong-Woo Yoon^{1,2}
¹Dept. of Oriental Internal medicine, College of Oriental medicine, Kyung Hee University
²M· μ Integrative Cancer Center, Kyung Hee University East-West Neo Medical Center

Purpose: The purpose of this study is to research trends in the study of breast cancer in Traditional Chinese Medicine (TCM) and to establish the further direction for its study.

Methods: We reviewed TCM papers published in the last 29 years (1979-2008).

Results:

1. We researched 49 papers and the patterns of study were as follows: *in vitro* studies were 27 papers (55.1%), *in vivo* studies were 9 papers (18.4%) and clinical studies were 19 papers (38.8%).
2. *In vitro* studies on breast cancer research in TCM were focused on cytotoxicity (17 papers) and apoptosis (8 papers). Most of *in vivo* studies (6 papers) were done for the purpose of inducing growth suppression of tumor cell after administration of the test drug. Each drug acted on this effect through various types of mechanism.
3. Unlike *in vitro* and *in vivo* studies, clinical studies on growth suppression of tumor cell were rare (4 papers). Most of the studies were focused on reduction of side effect of chemotherapy or synergistic effect with chemotherapy (7 papers), immune regulation (7 papers), and improvement of quality of life (6 papers).
4. Among the treatment method we reviewed, 'Runing II (乳宁II號方)' was the only medication that further studied as clinical trial after experimental study.
5. Since almost all studies have defects like poorly designed model or insufficient data description, it was difficult to make any definite conclusion about these studies.

Conclusion: More subsequent clinical studies based on experimental study will be needed afterwards. Strict and high-level study design with detailed description will be needed in further study.

Key Words: Breast cancer, Traditional chinese medicine (TCM).

I. 서 론

유방암은 여성에게서 발생하는 암중 가장 빈번히 나타나는 암(23%)으로, 남녀를 통틀어서도 2번째로 많은 암으로 보고되었다¹⁾. 한국에서도 2003년도 한국 중앙암등록연례보고서에 의하면 한국 여성의 암 발생률중 16.8%로 1위를 차지하고 있다²⁾.

서양의학에서 유방암은 여러 가지 방법(수술, 방사선 치료, 항암화학요법, 호르몬요법 등)을 이용하여 관리하고 있다. 최근 이러한 치료 기술의 발전으로 유방암 환자의 사망률이 감소하였다. 그러나 국소적으로 발현되어있던 유방암을 치료하였더라도 그 중 절반가량은 진행되어 전이가 발생한다³⁾. 원격 전이가 있는 유방암의 경우에는 5년 생존율이 27.1%로 국소적으로 있는 유방암(98.1%) 및 국소적 전이가 있는 유방암(83.8%)보다 현저히 낮다⁴⁾.

이에 보완대체의학으로 치료하고자 하는 유방암 환자들이 점점 증가하고 있다⁵⁾. 중의학(한의학)은 보완대체의학의 많은 부분을 차지하고 있으며 중국에서는 유방암 환자들이 실제로 중의학적 치료를 자주 접한다.

저자들은 최근 유방암에 대한 중의학적 연구의 경향을 파악하고자 중국학술정보원(China National Knowledge Infrastructure, 이하 CNKI)에 등재된 논문을 바탕으로 정리·분석하여 향후 관련 연구에 도움이 되고자 이 연구를 수행한 바이다.

II. 대상 및 방법

1. 연구대상

중국학술정보원에서는 중국에서 간행된 저널들 내 논문을 1994년부터 database화하여 제공하고 있다. 현재 제공되고 있는 중의학 논문 database중에서 'breast cancer'를 검색어로 하여 1979년부터 2008년 10월까지 검색된 논문 10,102개중 중의학과 관련성이 있는 논문 49편을 대상으로 연구하였다.

2. 연구방법

검색된 논문은 다음과 같은 분류방법에 의해 크게 분류하였다.

- 1) 유방암에 대한 *in vitro* 실험연구 논문
- 2) 유방암에 대한 *in vivo* 실험연구 논문
- 3) 유방암 환자를 대상으로 한 임상적 연구 논문

이 중 1)항에 대해서는 breast cancer cell line별로 다시 나누어 분류하였으며, 임상적 연구는 case study를 제외하고 'Jadad score'를 통해 연구의 질을 평가하였다.

III. 결 과

1. 유방암에 대한 *in vitro* 실험연구 논문

49편의 논문 중 27편(중복포함)이 *in vitro* 실험연구에 해당하였다. 다양한 cell line이 사용되었는데, MCF-7 cell이 14편, MDA-MB-231 cell이 4편, MDA-MB-435 cell이 3편, T47D cell이 2편, Bcap-37 cell이 5편, SK-BR-3 cell이 1편으로 나타났다. 각 논문의 주요내용은 Table 1과 같다.

Table 1. *In vitro* studies on breast cancer research in TCM.

Author	Cell line	Medication	Result
韓 et al ⁶⁾ .	MCF-7	silymarin (水飛薊 extract)	① growth suppression (IC ₅₀ <0.02%)
張 et al ⁷⁾ .	MCF-7	tetrahydropalmatine (玄胡色 extract)	① the multidrug resistance (MDR) reversion of MCF-7 /adreamycin ② the expression decrement of Pgp ③ the expression increase of TopoII
高 et al ⁸⁾ .	MCF-7	dioscin (薯蕷 extract)	① growth suppression (IC ₅₀ : 11.85±0.63μg/ml)
張 et al ⁹⁾ .	MCF-7	ethyl acetate (香加皮 extract)	① antiproliferative activity (IC ₅₀ : for 48hours of 0.943 ±0.005μg/ml) ② morphological changes of apoptosis ③ apoptotic rate : 30.24±1.26% (2.0μg/ml) ④ the expression decrement of survivin mRNA ⑤ the expression increase of bax mRNA
陳 et al ¹⁰⁾ .	MCF-7	alcohol extract (淫羊藿)	① antiproliferative activity (100~800μg/ml of 95% alcohol extract)
陳 et al ¹⁰⁾ .	MCF-7	alcohol extract (秦皮)	① antiproliferative activity (50~400μg/ml of 95% or 70% alcohol extract)
尹 et al ¹¹⁾ .	MCF-7	red clover isoflavones	① antiproliferative activity (25~200μg/ml) ② proliferative activity (<25μg/ml) ③ apoptosis and inhibition induction in G ₂ /M phase
劉 et al ¹²⁾ .	MCF-7	cordyceps sinensis (冬蟲夏草)	① growth suppression (dose and time dependent manner) ② notable apoptosis induction ③ increase of the Bax protein and decrement of the Bcl-2 protein (more obvious in 10~50μg/ml)
劉 et al ¹³⁾ .	MCF-7	cordyceps sinensis (冬蟲夏草)	① growth suppression (more obvious from 1.0μg/ml to 50 μg/ml during 24~96 hours) ② apoptosis induction (more obvious in 10μg/ml, 20μg/ml, 50μg/ml for 48hours)
尹 ¹⁴⁾ et al.	MCF-7	Radix Ranunculi Ternati extract (猫爪草)	① antiproliferative activity
河 et al ¹⁵⁾ .	MCF-7	Genistein and Daidzein(main substance of 大豆)	① antiproliferative activity ② the effects of genistein were better than those of daizein ③ the effects on MCF-7 were stronger than those on MDA-MB-231
吳 et al ¹⁶⁾ .	MCF-7	Ru-ning II (黃芪, 太子參, 仙靈脾, 菝葜, 露蜂房 等)	① growth suppression ② blocking the synthesis of DNA, retaining cell in G ₀ -G ₁
韓 et al ¹⁷⁾ .	MCF-7	Proan thocyanidin (Seed of Vitis vinifera extract)	① induction of apoptosis of suspended MCF-7 cancer cells (0.01 mmol/L)
張 et al ¹⁸⁾ .	MCF-7 ^{adr} (adreamycin-resi- stant MCF-7)	Rhizoma chuanxiong, Rhizoma zedoariae, Caulis spatholobi extract(川芎, 菝葜, 鷄血藤 extract)	① sensitivity of MCF-7 ^{adr} to adreamycin increase ② resistance to adreamycin of MCF-7 ^{adr} reversion

郭 et al ¹⁹⁾	MCF-7 ^{adr}	Kanglaite (薏苡仁 extract)	① inhibiting effect on adreamycin resistant MCF-7 ^{adr} (IC ₅₀ : 26 μl/ml) ② apoptosis and cell cycle arrest(G ₀ /G ₁ and G ₂ /M phase) induction ③ enhanced expression level of p53 protein, p21 ^{WAF1/CIP1} mRNA and protein
陳 et al ¹⁰⁾	MDA-MB-231	alcohol extract (淫羊藿)	① no significant antiproliferative activity
陳 et al ¹⁰⁾	MDA-MB-231	alcohol extract (秦皮)	① antiproliferative activity (50~400μg/ml of 95% or 70% alcohol extract)
河 et al ²⁰⁾	MDA-MB-231	Genistein (main substance of 大豆)	① antiproliferative activity (dose dependent manner) ② genisteins antiproliferation of MCF-7 was stimulated by ectogenesis estrogen but proliferation of MDA-MB-231 inhibited by genistein was not related to estrogen
宋 et al ²¹⁾	MDA-MB-231	Garlic-derived diallyl disulfide (大蒜 extract)	① anchorage-independent growth suppression ② suppression of invasion and saturation density ③ transcriptional inhibition of COX-2 gene expression
朱 et al ²²⁾	MDA-MB-231	Baicalin (黃芩 extract)	① antiproliferative activity (dose and time dependent manner, IC ₅₀ : 151μmol/L) ② the apoptotic rate increased significantly at 48 hours. ③ induction of arrest in the G ₂ /M phase ④ up-regulation of the expression of bax ⑤ down-regulation of the expression of bcl-2
朱 et al ²³⁾	MDA-MB-435	water extracts of Angelica sinensis (當歸 extract)	① proliferative activity
朱 et al ²³⁾	MDA-MB-435	essential oil of Angelica sinensis (當歸 oil)	① antiproliferative activity (dose dependent manner : 50~250μg/ml), inhibitory rate : >50%
戚 et al ²⁴⁾	MDA-MB-435	rhodiola (紅景天 extract)	① down-regulation of VEGF mRNA after 44 hours treatment ② up-regulation of DARC mRNA after 24 hours treatment and up-regulation of DARC expression ③ reduction of the proportion and intensity VEGF expression ④ fewer newly formed vessels
闕 et al ²⁵⁾	MDA-MB-435	Runing II (黃芪, 太子參, 仙靈脾, 枸杞子, 生米仁, 露蜂房 等)	① apoptotic effect ② growth suppression
朱 et al ²⁶⁾	T47D	ginsensodie-Rh ₂ (人蔘 extract)	① antiproliferative activity (dose and time dependent manner, IC ₅₀ : 21.6μg/ml) ② arresting the cell cycle at G phase ③ up-regulation of the expression of Caspase-3 protein
趙 et al ²⁷⁾	T47D (ER _α & ER _β)	isopsoralen (補骨脂)	① proliferative activity (10-6mol/L) ② improvement of the expression of ER _α and ER _β mRNA
趙 et al ²⁷⁾	T47D (ER _α & ER _β)	ecdysterone (川牛膝extract)	① proliferative activity (10-7mol/L) ② improvement of the expression of ER _α mRNA
孫 et al ²⁸⁾	Bcap-37	saponins (刺蒺藜 extract)	① antiproliferative activity (dose dependent manner) ② morphological alteration of the cell (cells got round and shrunk, nuclei contracted)
馮 et al ²⁹⁾	Bcap-37	Baicalin extract (黃芩 extract)	① growth suppression and antiproliferative activity

馮 et al ²⁹⁾	Bcap-37	Asparagus extract (天門冬 extract)	① a tendency of recovering Bcap-37 growth
章 et al ³⁰⁾	BCap-37	Flavonoids from seed residues of Hippophae Rhamnoides L. (沙棘籽 extract)	① Regulation of the expression of 32 apoptosis-related genes
徐 et al ³¹⁾	BCap-37	Flavonoid extract of wheat germ (麥胚 extract)	① Growth suppression (dose and time dependent manner) ② Reduction of colony and ³ H-thymiding incorporation in DNA of BCap-37
趙 et al ³²⁾	BCap-37	Genistein (main substance of 大豆)	① Growth suppression (dose and time dependent manner) ② Reduction of colony and ³ H-thymiding incorporation in DNA of BCap-37
韓 et al ¹⁾	SK-BR-3	silymarin (水飛薊 extract)	① growth inhibition (less sensitive than MCF-7 cell lines)

2. 유방암에 대한 in vivo 실험연구 논문

49편의 논문 중 9편(중복포함)이 in vivo 실험연구 논문에 해당되었다. 모두 쥐를 대상으로 실험을 시행하였으며, 단일 유효성분을 사용한 연구가 3편, 단일 본초를 사용한 연구가 1편, 복합 처방을

사용한 연구가 5편에 해당되었다. 주사를 통해서 약물을 주입한 경우가 3편, 경구로 투여한 경우가 6편(복강 내 주사와 함께 연구된 논문 1편 포함), 명시되어 있지 않은 논문이 1편으로 나타났다. 각 연구의 주요 내용은 Table 2와 같다.

Table 2. In vivo studies on breast cancer research in TCM.

Author	Animal	Medication	Pathway	Result
薛 et al ³³⁾	7, 12-Dimethylbenzanthracene induced-tumor in Wistar rats	Taurine	oral medication	① inhibiting effect on tumor in rats ② The antioxidation, immunomodulation, enhancement of DNA repair and inhibition of cell proliferation are the possible mechanisms.
谷 et al ³⁴⁾	TA2 mice	Astragalus polysaccharides (黃芪 extracts)	subcutaneous injection	① tumor-inhibiting rate : 13.56 % (no significant difference) ② significantly improved the immunological function ③ markedly decreased the expression of Bcl-2, VEGF and HSP70
陳 et al ³⁵⁾	BALB/C mice	Dioscin (薯蕷 extract)	intraperitoneal injection & oral medication	① inhibiting effect on tumor (the intraperitoneal injection group had better effect)
尹 et al ¹⁴⁾	mice	Radix Ranunculi Ternati extract (猫爪草)	oral medication	① strengthening the non-special immune function of the normal mice through proliferative of lymphocyte and NK cell activities
陳 et al ³⁶⁾	Mice (trans-planted Ca761)	Runing Recipe II (黃芪, 枸杞子, 仙靈脾, 菝葜 等)	oral medication	① effect inhibiting growth of Ca761 ② controlling the cell cycle of the transplanted tumor ③ markedly decreased the expression of p53 and ras oncogene protein

關 et al ²⁵⁾	BALB/C mice (transplanted MDA-MB-435)	Runing II (黃芪, 太子參, 仙靈脾, 枸杞子, 生米仁, 露蜂房等)	oral medication	① growth suppression rate : 53.64% ② lung metastasis inhibiting rate : 27% ③ no statistical difference than the effect of cyclophosphamide(CTX)
吳 et al ³⁷⁾	BALB/cA mice (transplanted MCF-7)	Ru-ning II (仙靈脾, 菝葜, 山慈菇, 露蜂房等)	oral medication	① effect inhibiting growth of the transplantation tumor of MCF-7 ② smaller cancerous tubercle, large patches of necrosis of cancer cell, less cleavage appearance of vacuoles in cytoplasm or insignificant or calcifying cancer with less necrosis, large amount of lymphocyte and plasmacyte infiltration ③ reduction of the expression of CTCLIN-D1, C-FOS, C-JUN in the cancerous tissue
吳 et al ¹⁵⁾	BALB/cA mice (transplanted MCF-7)	Ru-ning II (黃芪, 太子參, 仙靈脾, 菝葜, 露蜂房等)	oral medication	① depression of growth of MCF-7 ② blocking the synthesis of DNA ③ retained cells in G ₀ ~G ₁
沈 et al ³⁸⁾	Wistar rats given diethylstilbestrol	CY-1 (柴胡, 白芍藥, 當歸, 南沙參, 白朮, 丹參, 赤芍藥, 海藻, 昆布, 香附子, 鬱金, 麥芽)		① increasing the serum level of progesterone ② inhibiting diethylstilbestrol caused quantitative change of DNA and AgNOR(Argyrophilic nucleolar organizer region) ③ blocking the abnormal hyperplasia of mammary epithelial cells

3. 유방암에 대한 임상실험 논문

49편의 논문 중 19편(중복포함)이 임상논문에 해당되었다. 그중 실험-대조군 연구가 14편, case study가 4편으로 나타

났다. 주사제를 투여한 경우가 7편, 경구 투여인 경우가 11편, 투여경로가 불명확한 경우가 1편으로 나타났다. 각 연구의 주요 내용은 Table 3과 같다.

Table 3. Clinical studies on breast cancer research in TCM.

Author	Subject	Medication	Pathway	Result	Jadad score
劉 et al ³⁹⁾	postoperative patients of breast cancer	Shenmai (參麥注射液)	Injection	① Reduction of the wound healing time ② Reduction of the postoperational complication ③ The recovery of hemoglobin which comes to be quicker ④ Elevated the NK cell, CD ₄ and CD ₄ /CD ₈ ratio level	1
代 et al ⁴⁰⁾	breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy	Shenqifuzheng (參芪扶正注射)	Injection	① Significantly overall effective rate : 69.2% ② Significantly elevated NK cells level ③ Relatively mild adverse reactions	1
陳 et al ⁴¹⁾	breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy	ShenqiFuzheng (參芪扶正注射)	Injection	① Improved symptoms and quality of life ② Low WBC count	1

黃 et al ⁴² .	Advanced breast cancer patients receiving chemotherapy	ShenqiFuzheng (參芪扶正注射)	Injection	① The short-term remission rate : 50.0% ② The improvement rate of clinical syndrome : 70.0% ③ The improvement rate of quality of life : 76.7% ④ lower occurrence of adverse reaction ⑤ Increased CD ₃ ⁺ , CD ₄ ⁺ level and CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺ ratio and decreased CD ₈ ⁺ level	1
李 et al ⁴³ .	Breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy	Shenqi Fuzheng (參芪扶正注射)	Injection	① Significantly decreased CD ₃ , CD ₄ , CD ₈ , NK cells level ② Significantly increased CD ₄ /CD ₈	0
勞 et al ⁴⁴ .	Breast cancer patients receiving chemotherapy	Matrine (苦蔞 extract)	Injection	① The levels of ALT(Alamine aminotransterase), AST(Aspartate aminotransferase), GGT (γ-glutamyl transferase), STB(Serum total bilirubin) increased in both group (control group and treatment group). But the level of ALT and AST in control group were higher than that in treatment one.	1
劉 et al ⁴⁵ .	Breast cancer receiving adjuvant chemotherapy	Matrine (苦蔞 extract)	Injection	① Increased leukocytes level ② No apparent adverse reactions	1
劉 et al ⁴⁶ .	Postoperative breast cancer patients	Ruyiping (乳移平) or Runing II	Oral medication	① No statistically significant recidivation and metastasis rates(Ruyiping : 5.41%, Runing II : 7.89%)	3
張 et al ⁴⁷ .	Postmenopausal breast cancer patients receiving chemotherapy	Yiqiyangxue Herbs (益氣養血顆粒方)	Oral medication	① Yiqiyangxue herbs could exert synergistic effects to chemotherapy in regulating the endocrine system.	0
王 et al ⁴⁸ .	Bone metastasis in the advanced breast cancer	A variety of herb decoctions	Oral medication	① Significant analgesic effect ② Improved survival quality	.
梁 et al ⁴⁹ .	Breast cancer receiving adjuvant chemotherapy	A variety of herb decoctions based on Sheng Xue He Zhong Tang(升血和中湯)	Oral medication	① Increased WBC and hemoglobin level ② Lesser peptic symptoms	0
翁 et al ⁵⁰ .	Breast cancer patients receiving chemotherapy	A variety of herb decoctions based on Ruanfang (乳安方)		① Significantly decreased nausea and vomiting ② Significantly less decreased leukocytes level ③ Significantly increased CD ₄ ⁺ , CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺ and NK cells	0
万 et al ⁵¹ .	Postoperative breast cancer patients	Ru'aishuhou herbs (乳癌術後方)	Oral medication	① Raised life standards of breast cancer patients	0

程 et al ⁵²⁾	Postoperative breast cancer patients	Two herb decoctions	Oral medication	① Effective treatment in unhealed wound after masectomy	
沈 et al ⁵³⁾	Breast cancer patients being received chemotherapy, radiotherapy and endocrine therapy	A variety of herb decoctions	Oral medication	① Traditional chinese medicine combined with western medicine is efficient in preventing and delaying recurrence and metastasis.	
司 et al ⁵⁴⁾	Breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy	Aifukang (癌復康)	Oral medication	① Relieved symptoms ② Improved quality of life	2
李 et al ⁵⁵⁾	Breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy	A herb decoction (乳石煎液)	Oral medication	① Decreased CD83, CD80 and CD86 levels than normal group ② Decreased CD83, CD80 and CD86 levels than after neoadjuvant chemotherapy	0
聞 et al ⁵⁶⁾	60 breast cancer patients	Detumescence powder(消腫散)	Oral medication	① 28 patients were cured, 22 patients were clinically cured, 8 patients had changes for the better, 2 patients had invalid effect.	
張 et al ⁵⁷⁾	Postoperative breast cancer patients	Strengthening body resistance and slaking tumor soup (扶正消瘤湯)	Oral medication	① The functions of physiology, role, recognition, society, symptoms, whole QoL and health level after therapy was significantly improved.	1

IV. 고찰

유방암에 대한 세포 실험연구 논문은 총 27편으로, 5가지 cell line이 연구에 사용되었다. 그 중 MCF-7 cell line이 14건으로 가장 많이 연구되었다. MCF-7 cell line은 1970년에 악성 흉수(pleural effusion)에서 유도된 것으로, 병리학적으로 invasive ductal carcinoma에 해당되고 estrogen receptor에 양성이며 estrogen-responsive breast cancer cell중 가장 많이 이용된다^{58,59)}. 주로 cell line의 성장 및 증식 억제효과를 위한 실험이었으며 10건에서 성장 억제^{6,8,12-14,17)}, 4건에서 증식 억제^{9-11,16)}의 효과가 있음을 밝혔다. 이외에도 항암화학요법에 사용되는 adreamycin

에 대한 multi-drug resistance(MDR)을 억제하는 효과^{7,18)}, 특정 DNA 혹은 RNA의 표현을 증가 혹은 감소시키는 효과^{7,9,12,15,19)}, apoptosis를 유도하는 효과^{9,11-13)}, 특정 세포주기에서 성장을 멈추게 하는 효과^{11,15,19)} 등을 규명한 연구들이 있었다.

MDA-MB-231 cell line 역시 악성 흉수(pleural effusion)에서 유도된 것으로, 병리학적으로 adenocarcinoma에 해당하며 estrogen receptor에 음성이며 침습적 표현형을 가지고 있다^{58,60,61)}. 총 4편의 논문에서 연구되었는데, 4편 모두 해당 cell line의 성장²¹⁾과 증식^{10,20,22)}을 억제하는데 유효한 결과가 있음을 밝혔다. 陳¹⁰⁾ 등은 herba epimedii(淫羊藿)와 cortex

fraxini(秦皮)에 대한 연구에서 2가지 cell line(MCF-7, MDA-MB-231)을 모두 이용하여 실험하였는데, herba epimedii는 MDA-MB-231 cell에 대해서는 유의한 항증식 작용이 나타나지 않았고 MCF-7 cell에 대해서는 항증식 작용이 나타남을 밝혔다. cortex fraxini는 95% 혹은 70% 알코올 추출물에서 두 가지 cell line에 모두 항증식 작용이 나타났다고 밝혔다. 河²⁰⁾ 등은 soy bean(大豆)의 주요 성분 중 하나인 genistein에 대한 연구에서 MCF-7 cell 및 MDA-MB-231 cell 모두에서 항증식 효과가 있음을 밝혔다. 이 외의 연구에서는 세포의 침습과 포화 밀도를 억제하는 효과²¹⁾, apoptosis 유도 효과²²⁾, 특정 DNA 혹은 RNA의 표현을 증가 혹은 감소시키는 효과^{21,22)}, 특정 세포주기에서 성장을 멈추게 하는 효과²²⁾ 등을 규명하고자 하였다.

MDA-MB-435 cell line은 MDA-MB-231과 유사한 특성을 가지고 있으나 병리학적으로invasive ductal carcinoma에 해당된다⁵⁸⁾. 총 3편의 논문에서 연구되었는데, 朱 등²³⁾은 angelica sinensis(當歸)의 추출 용매에 따라 정반대의 효과가 나타남을 밝혔다. 즉 물 추출물에서는 cell line의 증식작용이 관찰되었고, essential oil 형태에서는 항증식 작용이 관찰되었다. 戚 등²⁴⁾은 rhodiola(紅景天 추출물)가 특정 mRNA의 작용을 조절하고 vascular endothelial growth factor(VEGF)의 표현을 감소시키며 신생혈관 형성을 억제하는 효과가 있음을 밝혔다. 闕 등²⁵⁾은 복합처방인 Runing II(黃芪, 太子參, 仙靈脾, 枸杞子, 菝葜, 生米仁, 露蜂房 等)을 통해 세포 성장 억제 및

apoptosis 유도 효과를 밝혔다.

T47D cell line은 pleural effusion에서 기원하였으며 병리학적으로 invasive ductal carcinoma에 해당되며 estrogen receptor에 양성이다^{58,59)}. 총 3편의 논문에서 연구되었는데, 朱 등²⁶⁾은 ginsensodie-Rh₂(人蔘 추출물)가 항증식 작용이 있었으며, G기에서 세포 주기를 정지시키는 작용 및 caspase-3 protein의 표현을 상향 조절하는 작용이 있음을 밝혔다. 趙 등²⁷⁾은 isopsoralen(補骨脂 추출물) 및 ecdysterone(川牛膝 추출물) 각각의 작용에 대해 연구하였는데, 두 가지 성분 모두 T47D cell line을 오히려 증식시키고 mRNA 표현을 증가시키는 작용이 있음을 밝혔다.

Bcap-37 cell line은 주로 중국에서 연구가 진행된 세포로, p16 gene이 성장을 억제한다⁶²⁾. 총 5편의 논문에서 연구되었는데, 3편의 연구에서 성장 억제^{28,31,32)}, 2편의 연구에서 항증식 작용^{28,29)}이 있음을 밝혔다. 孫 등²⁸⁾은 刺蒺藜에서 추출한 sapoinins가 농도 의존적으로 세포 증식을 억제하고, 세포의 형태학적 변형을 유도하였음을 밝혔다. 馮 등²⁹⁾은 baicalin(黃芩) extract와 asparagus(天門冬) extract를 각각 연구한 결과, baicalin은 항증식 및 성장 억제 작용이 있으나, asparagus는 성장을 복구시키는 경향이 있다고 발표하였다. 徐 등³¹⁾은 麥胚에서 추출된 flavonoid 성분이 성장을 억제한다고 발표하였으며, 趙 등³²⁾은 大豆의 주성분인 genistein이 같은 작용이 있음을 밝혔다. 이 외에도 특정물질이 BCap-37 cell의 DNA내 6H-thymiding 편입을 축소시키는 작용이 있음을 밝힌 논문이 있었다^{31,32)}.

SK-BR-3 cell line은 HER/2neu gene에 의해 증식하며, estrogen receptor에 음성이며 EGFR(Epidermal growth factors receptor)을 표현한다^{61,63,64}. 총 1편의 논문에서 연구되었으며, 水飛薊에서 추출된 silymarin이 MCF-7 cell line에 대한 효과보다 약하나 SK-BR-3 cell에 대한 성장 억제 작용을 가지고 있음을 밝혔다.

이상과 같이 세포 실험에서 다양한 세포주를 대상으로 연구를 진행하였는데, 세포독성연구에 대한 연구^{6,8-10,13-20,22,23,26,28,29}가 17건으로 가장 많았고, apoptosis촉진에 대한 연구^{9,11-13,17,19,22,25}가 8건으로 조사되었다. 그 외 Topo, DKC 등의 분자생물학 및 유전학에 대한 연구(6건)^{7,9,12,22,24,26}, 세포 분화에 끼치는 영향에 관한 연구(4건)^{11,15,21,26}, 면역반응에 대한 연구(1건)¹⁴, 항암 약물의 부작용 감소 혹은 상승작용에 대한 연구(1건)⁷, 세포 부착 저지에 대한 연구(1건)²¹, 혈관신생에 대한 연구(1건)²⁴ 등이 있었다(Fig. 1).

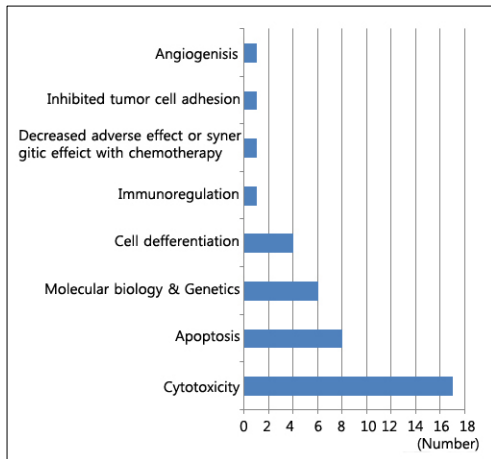


Fig. 1. Study Trend *in vivo* studies

27편의 연구중 복합 처방을 재료로 하여 시행된 연구는 3편^{16,18,25}이었고, 나머지 24편의 연구는 단일 본초의 추출물 혹은 유효성분을 재료로 연구가 진행되었다. 상이한 연구 간 동일 약물이 사용된 경우는 冬蟲夏草 추출물^{12,13}, 大豆 추출물^{15,20,32}, 黃芩 추출물^{22,29}, 복합 처방인 Runing II^{16,25}로 나타났다. 이를 통해 세포 실험에 있어 다양한 본초 및 복합 처방이 사용되었음을 알 수 있다.

동물 실험은 총 9편으로 모두 쥐를 대상으로 실험하였다. 대부분의 연구에서 암을 유도한 쥐에 특정물질을 경구 복용 혹은 주사 주입시 종양의 성장이 억제됨을 밝혔다³³⁻³⁸. 성장 억제의 기전에 대한 연구가 3건 관찰되었는데, 薛 등³³은 superoxide dismutase 및 malondialdehyde 등을 biomarker로 사용하여 taurine이 항산화작용이 있고, 혈액내 T-cell의 증식률 및 비장내 T-cell 증식 등을 근거로 taurine의 면역조절작용을 밝혔다. 谷 등³⁴은 MTT assay로 림프구의 활성도를 측정하여 황기다당체가 면역기능을 향상시키는 작용이 있다고 발표하였다. 尹 등¹⁴은 림프구 및 NK cell의 활성도를 측정하여 猫爪草가 비특이적인 면역기능을 향상시키는 작용이 있다고 발표하였다. 복합 제제에 대한 연구는 주로 Runing II를 대상으로 연구되었다. Runing II는 세포주기 조절 및 oncogen(p53, ras) 발현 억제 등의 작용³⁶, 암세포의 조직학적 변화 및 암조직내 특정 단백질(CTCLIN-D1, C-FOS, C-JUN)의 발현 억제³⁷, DNA 합성 저해 작용¹⁵ 등이 있었다. 중약 복합제제 CY-1號에 대한 실험에서는 외인성 estrogen에 의해 유발되는 유방암의 risk에 대한 차단 효과를 검증하고자

한 연구도 있었다³⁸⁾. 하지만 몇 가지 연구에서 미흡한 부분들이 있었다. 가령 실험의 구체적 과정이 언급되지 않은 부분이 존재하였고³³⁾, 평가 기준이 모호한 부분이 있었으며³⁴⁾, 육안적으로 파악 가능한 병변만을 대상으로 하였다는 점^{34,35)}, 대조군 혹은 실험군 설정이 미흡한 점³⁵⁾, 실험결과의 전체를 반영하지 않고 결론을 도출한 점³⁶⁾, 평가시 총 실험 대상군을 바탕으로 분석하지 않은 점^{15,36,37)}, 실험약이 적절히 통제되지 못한 점³⁷⁾ 등이 나타났다.

임상 연구는 총 19편이며, case study가 4편이었고^{48,52,53,56)}, 나머지 15편의 연구는 모두 전향적 임상시험으로 진행되었다. 4편의 연구에서 ‘Shenqi Fuzheng Injection(參芪扶正注射)’을 약물로 사용하였으며, 면역세포를 조절하는 작용^{40,42,43)}, 기타 임상적 증상 개선효과^{42,43)}, 삶의 질 개선효과^{42,43)}, 항암치료나 수술의 부작용 및 합병증 감소효과^{40,42)}, 항암치료의 반응을 상승⁴⁰⁾, 단기적인 관해효과⁴²⁾ 등을 밝혔다. 단일 약제에 대한 연구로는 苦蔘 추출물인 ‘matrine’을 투여하여 항암화학요법 이후에 발생하는 간기능 손상을 경감시키고⁴⁴⁾, 부작용 없이 백혈구 수치를 상승시켜 주는 효과에 대해 연구한 바가 있었다⁴⁵⁾. 12편의 임상연구에서 복합 약물을 투여하여 그 효과를 검증하고자 하였다. 대부분의 복합 약물은 삶의 질 향상^{48,51,54,57)} 및 면역 세포 조절효과^{49,50,55)}를 검증하기 위해서 투여되었고, 이 밖에도 전이 억제효과^{46,53)}, 항암화학요법시의 부작용 완화^{49,50)}, 임상 증상 개선⁵²⁾, 진통효과⁴⁸⁾, 종양에 대한 직접적 치료효과⁵⁶⁾ 등을 밝히기 위해 투여하였다. 하지만 복합 약물을 투여할

때 모든 환자에게 동일한 구성과 용량의 약물을 투여하지 않고 증상에 따라 약물을 가감하여 투여한 한계가 있었고^{46-48,53)}, 1편의 연구에서는 가감약물의 종류를 언급하지 않은 한계점이 나타났다⁵¹⁾.

임상연구의 수준은 대체적으로 낮은 편에 속하였는데, ‘Jadad score⁶⁵⁾’를 기준으로 case study를 제외한 15개의 임상연구를 대상으로 점수를 산정하였다. ‘Jadad score’는 연구 방법의 질을 평가하는데 흔히 사용하는 기준이다. 무작위 배정의 시행여부 및 타당성, 맹검시험의 시행여부 및 타당성, 탈락(withdrawl, dropout)에 대한 기술(記述)여부 등으로 점수를 산정하여 연구 방법의 질이 높을수록 점수가 높다. 0~5점까지 분포할 수 있으며, 15편의 연구중 0점이 6편, 1점이 7편, 2점이 1편, 3점이 1편으로 대부분의 연구에서 점수가 낮았다(Table 3). 특히 무작위배정의 방법에 대한 기술^{39-42,44,45,57)}, 맹검시험의 시행^{39-47,49-51,54,55,57)}, 탈락에 대한 기술^{39-45,47,49-51,54,55,57)} 등에서 대부분의 연구가 방법적으로 부족한 부분이 있었다. 또한 광범위한 환자군 선정^{41,49,51,53)}, 미흡한 대조군 설정⁴²⁻⁴⁶⁾, 평가도구의 타당성 부족^{40,48,56)}, 치료방법에 관한 구체적인 서술 부족^{40,41)}, 치료 및 평가시의 일관성 결여^{44,46)}, 자료값의 오류⁴⁷⁾ 등의 문제점이 나타났다. 따라서 각 연구의 결과를 신빙성 있는 자료를 바탕으로 도출한 것으로 파악하기 어렵다.

비록 연구의 수준은 낮고 기존의 암 치료를 대체할 수 있을 만한 약물 개발의 단계에 이른 약물은 없으나 각각의 임상연구들은 치료약물의 활용 가능성을 보여주는 자료로 여겨진다. 즉 기존의

치료와 병용하였을 때 면역 기능을 조절하고 삶의 질을 개선시키며 임상적 증상 및 부작용을 감소시킬 수 있는 효과로도 충분히 그 역할을 기대할 수 있으리라 사료된다.

실험적 연구 및 임상적 연구가 함께 이루어진 약물은 1가지이며 'Runing II'가 이에 해당된다. 'Runing II'는 세포 실험에서 breast cancer cell line의 apoptosis를 유도하고, 세포 성장을 억제하는 효과가 있었다. 동물 실험에서는 세포 주기 조절, 종양 유전자 및 종양 내 단백질의 발현 감소, DNA 합성 억제, 전이 억제 효과 등의 다양한 효과가 연구되었다. 임상 연구에서는 전이 억제 효과 등을 밝혔다. 하지만 임상 연구에 있어 기존 치료와의 비교 연구를 통해 임상적으로 의미 있는 효과를 증명하지 못하였고, 엄격한 기준을 따라 체계적으로 연구가 진행되지 못한 한계점이 있었다.

세포 실험 및 동물 실험에서는 다양한 약물이 여러 가지의 기전을 통해 암세포의 성장 억제 및 apoptosis를 유도하는 효과가 있다는 연구 결과를 발표하였으나, 임상 연구에서는 그와 다른 약물로 연구를 진행하였고, 종양의 관해 혹은 성장 억제 등의 직접적 치료효과를 목적으로 투여된 경우는 1건에 불과하였다. 이에 향후 연구에서는 실험실적 연구에서 입증된 자료를 바탕으로 체계적으로 설계된 임상 실험이 필요하리라 사료되며, 기존의 암 치료를 대체할만한 수준의 약물 개발에 대한 연구가 필요하다.

V. 결 론

현재까지 유방암에 대한 중국에서 수행되었던 중의학 연구를 분석하여 아래와 같은 결론을 도출하였다.

1. 유방암에 대한 중의학적 약물에 대한 세포 실험에서는 다양한 유방암 세포주를 대상으로 주로 세포 독성 및 apoptosis 유도 효과에 대한 연구를 시행하였으며, 기타 분자생물학 및 유전학적 연구, 세포 분화에 관한 연구, 면역반응 및 조절에 대한 연구, 항암 약물의 부작용 감소 혹은 상승작용에 대한 연구, 세포 부착 저지에 대한 연구, 혈관신생에 대한 연구가 수행되었다.
2. 동물 실험에서는 주로 쥐를 이용하였으며, 암세포를 이식한 후 실험약물 투여를 통해 종양세포의 성장억제를 유도하고자 하는 연구가 주류를 이루었다. 다양한 약물을 대상으로 연구한 결과 각각의 약물들의 성장 억제 기전은 상이한 부분들이 존재하였다.
3. 다양한 약물을 대상으로 임상 실험이 있었으며, 19편의 연구중 15편의 연구는 전향적 연구에 해당되었다. 세포 실험이나 동물 실험과는 달리 종양세포의 억제효과를 연구하는 실험은 드물었으며, 대부분 항암치료와 병용하였을 때 부작용 감소 및 상승작용, 면역 세포 조절작용, 삶의 질 개선작용 등에 초점을 맞추어 연구를 수행하였다.
4. 실험실적 연구를 거쳐 임상 실험으로 이어진 약물은 1례에 불과하며, 향후 다양한 약물에 대한 순차적인 연구, 즉 실험실적 연구결과를 토대로 시행한 임상적 연구가 체계적으로 필요하다고 사료된다.

이러한 중의학에서의 유방암의 실험실 및 임상적인 연구동향의 고찰을 통해 향후의 연구에서는 보다 보완적이며 창조적인 실험설계와 엄정한 임상실험으로 유방암 환자의 한의학적 관리와 치료가 현실적인 도움이 되는 연구를 진행하여야 할 것이다.

참고문헌

1. Parkin DM et al. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2): 74-108.
2. Korea Central Cancer Registry. 2002 Annual Report of the Korea Central Cancer Registry. Seoul: Ministry of Health and Welfare. 2003.
3. Anthony SF et al. *Harrison's Principals of Internal Medicine*, 17th Edition. New York: McGraw-Hill Medical. 2008.
4. Ries LAG et al. *SEER Cancer Statistics Review 1975-2005*. Bethesda: National Cancer Institute. 2008.
5. Gerber B et al. Complementary and alternative therapeutic approaches in patients with early breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;95(3):199-209.
6. 韓月恒 等. 水飛薊素對乳腺癌細胞系的作用及其機制研究. *中草藥.* 2003;34(3): 238-241.
7. 張曉麗 等. 延胡索乙素逆轉多藥耐藥性人乳腺癌細胞MCF-7. *中藥藥理與臨床.* 2005;21(6):19-21.
8. 高志捷 等. 薯蕷皂苷体外抑制腫瘤細胞增殖的研究. *中國中醫藥信息雜誌.* 2005; 12(7):33-34.
9. 張靜 等. 香加皮乙酸乙酯提取物誘導人乳腺癌MCF-7細胞凋亡的研究. *腫瘤.* 2006; 26(5):418-421.
10. 陳曉蕾, 湯立建, 李慶林. 淫羊藿, 秦皮醇提取物体外抗乳腺癌細胞增殖的研究. *中國藥房.* 2007;18(15):1124-1127.
11. 尹春萍 等. 紅三葉總異黃酮對人乳腺癌MCF-7細胞增殖和凋亡的影響. *中草藥.* 2007;38(2):232-234.
12. 劉東穎 等. 冬蟲夏草對乳腺癌細胞凋亡的誘導及相關基因表達的調控. *天津醫科大學學報.* 2007;13(2):206-209.
13. 劉東穎. 冬蟲夏草誘導乳癌細胞MCF-7凋亡的實驗研究. *河北中醫.* 2007;29(1): 66-68.
14. 尹春萍 等. 貓爪草皂苷抑制乳腺癌的機制研究. *中國醫院藥學雜誌.* 2008; 28(2):93-96.
15. 河福金 等. 金雀黃素和大豆黃酮對人乳腺癌細胞系体外增殖作用的影響. *北京中醫藥大學學報.* 2002;25(1):22-25.
16. 吳雪卿 等. 中藥乳寧II號對人乳腺癌MCF-7細胞株體內外生長的影響. *中國中醫藥科技.* 2000;7(4):211-212.
17. 韓炯 等. 葡萄籽提取物原花青素誘導乳腺癌MCF-7細胞脫落凋亡. *中草藥.* 2003;34(8):722-725.
18. 張文卿 等. 中藥R1對耐阿霉素人乳腺癌細胞系(MCF7adr)多藥耐受的逆轉作用. *中藥藥理與臨床.* 1994;5:16-21.
19. 郭偉劍 等. 康萊特誘導具多藥耐藥表型的人乳腺癌細胞MCF7adr凋亡及周期阻滯的研究. *中國中西醫結合雜誌.* 2001;21:123-125.

20. 河福金 等. 金雀异黄素對人乳腺癌細胞体外生長的抑制作用. 中國中藥雜誌. 2002;27(12):936-939.
21. 宋士一, 馬宏. 大蒜成分DADS抑制人類乳腺癌細胞MDA-MB-231的惡性表型及环氧化酶-2的基因表達. 實用癌症雜誌. 2007;22(1):9-12.
22. 朱國旗 等. 黃芩苷誘導人乳腺癌細胞株MDA-MB-231凋亡作用的研究. 安徽中醫學院學報. 2008;27(2):20-23.
23. 朱曉音 等. 当歸提取物對PC3、HeLa、MDA-MB-435腫瘤細胞增殖的影響. 山東中醫雜誌. 2007;26(11):776-778.
24. 戚玮琳 等. 紅景天抑制乳腺癌血管新生的作用及其机制. 上海中醫藥雜誌. 2007;41(7):62-65.
25. 闕華發 等. 乳宁II号對人乳腺癌MDA-MB-435細胞株生長轉移的影響. 中國中醫基礎醫學雜誌. 2002;8(7):32-34.
26. 朱君榮 等. 人參皂苷-Rh₂對人乳腺癌T47D細胞的生長抑制作用及對Caspase-3表達的影響. 中國臨床藥理學与治療學. 2007;12(6):630-634.
27. 趙丕文 等. 异補骨脂素和蛻皮甾酮對人乳腺癌T47D細胞增殖及ER亞型表達的影響. 北京中醫藥大學學報. 2007;30(4):242-245.
28. 孫斌, 瞿偉菁, 柏忠江. 蒺藜皂苷對乳腺癌細胞Bcap-37的体外抑制作用. 中藥材. 2003;26(2):104-106.
29. 馮正權, 吳良村. 安体优主要成分体外抑制BCAP37細胞生長的實驗研究. 浙江中醫學院學報. 2003;27(5):53-54.
30. 章平 等. 沙棘籽渣黃酮誘導人乳腺癌細胞凋亡相關基因的表達譜變化. 癌症. 2005;24(4):454-460.
31. 徐貴發 等. 麥胚黃酮類提取物對人乳腺癌細胞BCap-37的体外抑制作用. 衛生研究. 1999;28(3):151-152.
32. 趙秀蘭 等. Genistein對人乳腺癌細胞株BCaP-37的体外抑制作用. 山東大學學報(醫學版). 2002;40(4):373-375.
33. 薛美蘭 等. 牛磺酸抑制二甲基苯蒽誘發大鼠乳腺癌及其机制研究. 營養學報. 2008;30(1):57-60.
34. 谷俊朝 等. 黃芪多糖對TA2小鼠乳腺癌MA-891移植瘤生長及HSP70表達的影響. 中華腫瘤防治雜誌. 2006;20(4):1534-1537.
35. 陳信義, 高志捷, 王玉芝. 薯蕷皂苷抗移植性小鼠乳腺癌作用的研究. 中國中醫藥信息雜誌. 2005;12(5):23-24.
36. 陳前軍 等. 乳宁II号方對小鼠Ca761乳腺癌移植瘤細胞周期及p53和ras表達的影響. 中西醫結合學報. 2005;3(3):225-228.
37. 吳雪卿 等. 乳宁II号對MCF-7移植瘤的抑瘤作用及對乳腺癌相關蛋白的影響. 中國中西醫結合外科雜誌. 2004;10(2):99-102.
38. 沈健, 姚榛祥. 中藥CY-1号對外源性雌激素致乳腺癌危險因素的阻斷作用. 中國中西醫結合雜誌. 2001;21:128-130.
39. 劉鵬 等. 參麥注射液促進乳腺癌患者術后恢夏的臨床觀察. 中國中西醫結合雜誌. 2000;20(5):328-329.
40. 代志軍 等. 參芪扶正注射液在乳腺癌新輔助化療中的療效及不良反應的臨床觀察. 藥物不良反應雜誌. 2007;9(1):10-14.
41. 陳芳, 林紅. 參芪扶正注射液輔助乳癌化療的療效觀察. 海峽藥學. 2007;19(12):75-76.
42. 黃智芬 等. 參芪扶正注射液聯合化療

- 治療晚期乳腺癌30例臨床觀察. 中國中西醫結合雜誌. 2008;28(2):152-154.
43. 李洪勝 等. 中醫扶正培本治療對乳腺癌新輔助化療患者免疫功能的影響. 臨床腫瘤學雜誌. 2006;11(11):851-857.
44. 勞溢權. 苦參城注射液預防乳腺癌化療后肝功能損害效果觀察. 中藥材. 2005;28(8):735-737.
45. 劉海濤, 侯俊明, 馬曉萍. 苦參素注射液配合術后化療治療乳腺癌臨床觀察. 西部醫學. 2008;20(1):96-97.
46. 劉勝 等. 乳移平抗乳腺癌術后復發轉移的臨床研究. 中西醫結合學報. 2007;5(2):147-149.
47. 張瑾, 吳威中, 伍孝先. 益氣養血顆粒對絕經后乳腺癌患者內分泌功能的調節作用. 中國中西醫結合外科雜誌. 1999;5(6):335-337.
48. 王懷璋. 中藥配合化療治療晚期乳腺癌骨轉移疼痛53例. 遼寧中醫雜誌. 2001;28(40):211-212.
49. 梁少華, 李敏江, 李廷冠. 升血和中湯防治乳腺癌術后化療毒副反應臨床觀察. 廣西中醫藥. 2002;25(4):8-12.
50. 翁永強 等. 扶正祛邪法改善乳腺癌患者化療毒副作用的臨床觀察. 上海中醫藥大學學報. 2003;17(3):28-31.
51. 萬華 等. “乳癌術后方”對乳腺癌患者生活質量影響的臨床研究. 上海中醫藥雜誌. 2004;38(9):28-31.
52. 程亦勤. 唐漢鈞教授治療乳腺癌手術后傷口不愈的經驗. 中西醫結合學報. 2005;3(3):238-239.
53. 沈擘華, 宋明志, 黃雯霞. 中西醫結合治療71例乳腺癌術后患者的療效分析. 中西醫結合學報. 2003;1(1):30-31.
54. 司徒紅林 等. 中藥癌夏康對乳腺癌術后化療患者生存質量的影響. 廣州中醫藥大學學報. 2005;22(1):26-29.
55. 李洪勝 等. 扶正培本法對乳腺癌患者樹突狀細胞的影響研究. 中藥材. 2007;34(7):377-380.
56. 聞小娟. 消腫散治乳腺癌60例臨床觀察. 遼寧中醫雜誌. 2007;34(7):909-910.
57. 張莉 等. 扶正消瘤湯對乳腺癌患者生活質量的影響. 現代中西醫結合雜誌. 2007;16(18):2494-2573.
58. Burdall SE et al. Breast cancer cell lines, friend or foe? Breast Cancer Research. 2003;5(2):89-95.
59. Dickson RB et al. Characterization of estrogen responsive transforming activity in human breast cancer cell lines. Cancer Res. 1986;46(4 Pt 1):1707-1713.
60. Mukhopadhyay R, Theriault RL, Price JE. Increased levels of alpha6 integrins are associated with the metastatic phenotype of human breast cancer cells. Clin Exp Metastasis. 1999;17(4):325-332.
61. Thompson EW et al. Association of increased basement membrane invasiveness with absence of estrogen receptor and expression of vimentin in human breast cancer cell lines. J Cell Physiol. 1992;150:534-544.
62. Bai J et al. Retroviral vector containing human p16 gene and its inhibitory effect on Bcap-37 breast cancer cells. Chin Med J. 2001;114(5):497-501.
63. Biscardi JS, Belsches AP, Parsons SJ. Characterization of human

- epidermal growth factor receptor and c-Src interactions in human breast tumor cells. *Mol Carcinog* 1998;21(4):261-72.
64. Szöllösi J et al. ERBB-2 (HER2/neu) gene copy number, p185HER-2 overexpression, and intratumor heterogeneity in human breast cancer. *Cancer Res.* 1995;55(22):5400-5407.
65. Jadad AR et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials.* 1996;17(1):1-12.