유방암에 대한 국내 한의학 연구 동향 고찰 - 국내 한의학 논문을 중심으로 -

한가진^{1,2}, 손지영¹, 성 신¹, 김성수¹ ¹소락하방병원 ²소람하의약연구소

Review of Domestic Research on Traditional Korean Medicine for Breast Cancer

Ga-jin Han¹², Ji-young Son¹, Sin Seong¹, Sung-su Kim¹
¹Soram Korean Medicine Hospital. ²Soram Korean Medicine Research Institute

ABSTRACT

Objective: This study aimed to investigate the trend in the research on breast cancer using traditional Korean medicine (TKM) and establish the direction for further study.

Methods: Breast cancer studies using Korean medicine were searched using the Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System (OASIS). The search term was 'breast' and there was no restriction in year. The searched studies were analyzed according to the type of research.

Results

- 1. 83 studies were searched. The types and numbers of study were as follows: 42 were in vitro studies, 5 were in vivo studies, 12 were studies for review, and 27 were clinical research including case reports.
- 2. Various cell lines such as MCF-7, MDA-MB-231, SKBR3, and MCF-10A were used for *in vitro* studies. The studies reported a decrease in cell viability, induction of apoptosis, and change of expression in cancer-related genes. *In vivo* studies also reported induction of apoptosis, and anti-proliferative activity of herbal medicine against the cancer cells.
- 3. Among the clinical research, 8 were cross-sectional studies, 3 were controlled-trial, and 15 were case reports. The baseline characteristics of breast cancer patients were analyzed in the cross-sectional studies. Interventions such as pharmacopuncture, herbal medicine, massage, Qi gong, acupuncture, electroacupuncture and moxibustion were used in clinical research.
- 4. Research on the review of breast cancer covered various subjects as follows: herbal medicine, acupuncture, pattern identification of breast cancer in traditional Korean medicine, analysis of previous experimental studies, and clinical trials.

Conclusion: We have found the applicability of TKM for treatment of breast cancer through this review. It is necessary to conduct further studies, such as well-designed clinical trials based on the results from experimental research.

Key words: breast neoplasm, traditional Korean medicine, review

1. 서 론

세계적으로 여성암 발생 빈도 중 1위를 차지하

고 있는 유방암은 우리나라에서도 그 빈도가 증가하고 있다^{1.2}. 2015년의 국가암정보센터의 발표에따르면 국내에서 214,701건의 암이 발생했는데, 이중 유방암은 남녀를 합쳐 19,219명으로 전체의 9.0%로 5위를 차지하였고, 여성암 중에서는 갑상선암에이어 2위를 차지하고 있다³.

유방암은 유관과 소엽의 세포에서 기원하는 암

E-mail: kmdhgj@soram.kr

[·] 투고일: 2018.03.04, 심사일: 2018.03.23, 게재확정일: 2018.03.24

[·] 교신저자: 한가진 서울 강남구 봉은사로 458 소람한방병원 TEL: +82-70-4803-6635 FAX: +82-70-8282-7001

으로 정의되며, 유관과 소엽 등의 실질조직에서 생기는 암과 간질조직에서 생기는 암으로 나누어진다. 또 침윤 정도에 따라 유관과 소엽에서 발생하는 유방암은 침윤성 유방암과 비침윤성 유방암으로 나뉜다⁴. 서양의학의 표준치료로는 수술, 방사선치료, 항암화학요법, 호르몬 요법 등이 사용되고있으나⁵, 기존 항암제는 많은 부작용을 발생시키고결과적으로 환자의 삶의 질을 저하시키고 있다^{6,7}.

이러한 암 치료에 따르는 건강과 삶의 질 저하 로 인하여 다양한 접근방법이 제시되고 있으며, 전 세계적으로 한의학을 포함한 보완대체의료(CAM) 에 대한 관심이 늘어나고 있다^{8,9}. 그 중에서도 유 방암환자들의 ('AM이용률은 다른 암환자에 비하 여 상대적으로 높은 것으로 보고되었다¹⁰. 또한 최 근 발표된 연구에 따르면 유방암치료에 있어서 통 한의학 즉 서얏의학적 치료와 한의학적 치료를 함 께 시행했을 때 수술, 화학요법 및 방사선요법의 부작용을 감소시켜 치료율을 높일 수 있음이 확인 되었다. 또 생존기간의 연장과 삶의 질도 향상시키 는 효과를 보여, 앞으로의 유방암 치료에 대한 새 로운 접근법을 제시하였다11. 또 다른 연구에서는 유방암치료에 있어서 한의치료가 단독 또는 서양 의학적 치료와의 결합을 통해 기존 치료의 부작용 을 완화하고, 삶의 질을 개선하며, 항종양 효과를 높이고. 전이재발을 방지하며. 생존율을 높이는 등 다양한 부분에서 장점을 나타내며, 유방암 치료율 향상에도 도움이 될 수 있음을 제시하였다¹².

이와 같이 기존 치료제 한계 극복 및 새로운 치료적 접근을 위해 국내 한의학계에서도 유방암의치료 및 관리에 대한 연구들이 꾸준히 진행되고있으며, 그 형태는 문헌적 고찰, 실험연구, 증례보고를 포함한 임상연구 등으로 다양하다. 이렇게 다양한 형태로 연구가 진행되고 있다는 점은 바람직하며, 이러한 결과들은 유방암에 대한 한의학적 접근을 구체화시키는데 도움이 된다. 그러나 한의약치료가 근거를 가지고 유방암에 활용될 수 있으려면 잘 설계된 대규모 임상연구를 통해 유효성과

안전성을 검증하는 과정이 필요하다. 이를 위해서는 기존 유방암 연구들을 분석하여 이후 임상시험설계 시 참고할 수 있는 근거를 마련하는 과정이 필수적이다.

기존의 유방암에 대한 연구 동향 분석 연구로 국내외 무작위 대조군 연구 고찰 논문¹², 국내 한약물 연구경향 분석 논문¹³, 중의학 연구 동향을 분석한 논문¹⁴ 외에는 국내의 유방암에 대한 연구를 종합적으로 다룬 연구가 없었다. 이에 저자는 최근까지 발표된 유방암 관련 한의학적 연구 결과를 종합하여 향후 연구의 근거자료를 마련하고자 하였고, 최신 연구들의 경향성을 분석하여 추후 연구의방향성을 제시하고자 본 연구결과를 보고하는 바이다.

Ⅱ. 연구방법

1 문헌 연구 대상 선정

한국한의학연구원에서 운영하는 database인 전통의학정보포털(oasis.kiom.re.kr)을 통해 '유방' 또는 '預房'을 검색어로 하여 검색하였으며, 암에 관한 연구가 아닌 경우는 제외하였다. 문헌검색기간은 1990년 1월부터 검색 시점인 2018년 2월까지로하였다.

2. 선정된 임상시험 분석

검색된 논문을 다음과 같이 크게 4가지로 구분 하여 분류하였다.

- 1) 유방암에 대한 in vitro 실험연구논문
- 2) 유방암에 대한 in vivo 실험연구논문
- 3) 유방암 환자를 대상으로 한 임상 연구 논문
- 4) 유방암에 대한 고찰 논문
- 이 중 1), 2)항에 대해서는 cancer의 전형적인 특징(hallmarks of cancer) 10가지 중 해당되는 내 용을 관련시켜 분석하였다. 또 1)항에 대해서는 유 방암 세포 종류별로 분류하였다. 3)항에 대해서는 유방암 자체에 대한 치료와 유방암 환자의 삶의

질 혹은 증상 개선치료로 분류하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 문헌 검색 결과

'유방'으로 검색한 결과 92건이 검색되었고, '乳房'으로 검색한 결과 26건이 검색되었다. 이들 중 중복문헌 19건을 제외한 99건 중에서 유방암과 관 련되지 않은 문헌 16개를 제외하여 83개의 문헌이 최종적으로 선정되었다.

2. 문헌 분석

1) 연도별 및 연구유형별 논문 편수

연구 출판 연도에 따른 논문 편수는 1997년 3편, 1998년 2편, 1999년 1편, 2001년 4편, 2003년 1편, 2004년 2편, 2005년 2편, 2006년 8편, 2007년 7편, 2008년 4편, 2009년 5편, 2010년 4편, 2011년 7편, 2012년 5편, 2013년 4편, 2014년 8편, 2015년 10편, 2016년 3편, 2017년 3편이었다. 1997년 이후 현재까지 유방암에 대한 연구가 꾸준히 이루어지고 있으며,

2015년에 많은 연구가 수행되었음을 알 수 있다.

또한 연구유형별로는 실험논문 44편(53%), 임상연구논문 27편(32.5%), 고찰논문 12편(14.5%)이었으며, 임상연구 중 증례보고는 15편이었다. 실험논문이 전체 53%를 차지하여 가장 많은 연구가 이루어지고 있음을 확인할 수 있다.

2) in vitro 실험 연구

44편의 실험 연구 중 in vivo 연구 3편을 중복 포함한 42편이 in vitro 실험연구에 해당하였다. 다 양한 cell line이 사용되었는데, MCF-7 cell이 31편, MDA-MB-231 cell이 12편, SKBR3 cell이 2편, MCF-10A은 1편이었다. Cancer의 전형적인 특징 10가지 중 대부분 'resisting cell death'에 초점을 맞 추었으며(43편), 그 외 'evading growth suppressor'에 초점을 맞춘 논문은 7편, 'Activating invasion and metastasis'에 초점을 맞춘 논문은 3편, 'Genome instability and mutation'에 초점을 맞춘 논문은 1 편, 'inducing angiogenesis'에 초점을 맞춘 논문은 1 편이었다. 각 논문의 주요내용은 Table 1과 같다 (Table 1).

Table 1. In vitro studies about Breast Cancer Research on Traditional Korean Medicine

Author, Year	Cell line	Intervention	Results	Relation with hallmarks of cancer
Son, 2006 ³³	MCF-7	Thesium Chinese (Turczaninow	 1 antiproliferative activity (0.1-5.0 mg/mL) 2 inhibition of LPS-induced nitric oxide (NO) production and initric oxide synthases (iNOS) expression (1.0, 5.0 mg/mL) 3 suppression of ornithine decarboxylase (ODC) activity (0.5, 1.0, 5.0 mg/mL) 	Resisting
Yang, 2009 ³⁴	MCF-7	Vipera lebetina (turanica (Sigma Chemical Co.)	① inhibition of cell growth (5, 10, 20 ug/mL at 6 and 24 hrs) ② apoptosis induction (10, 20 ug/mL) ③ reactive oxygen species (ROS) generation (20 ug/mL at 0.5 hr) ④ induction of mitochondrial membrane potential (MMP) change (10 ug/mL at 0.25, 0.5 hr) ⑤ increase of Bax protein (1.25, 2.5, 5, 10, 20 ug/mL) ⑥ decrease of Bcl-2 protein (1.25, 2.5, 5, 10, 20 ug/mL)	Resisting cell death

Song, 2010 ³⁵	MCF-7	Butein (Sigma	① inhibition of cell growth (5-100 ug/mL, dose dependent manner) ② apoptosis induction in sub-G1 (M1) phase (20 ug/mL) ③ up-regulation of the expression of caspase-8, 3, and poly ADP ribose polymerase (PARP)	Resisting cell death
Jin, 2014 ³⁶	MCF-7	Water extract of Oldenlandia diffusa, Cremastra appendiculata and Fritillaria	D decrease in cell viability (Oldenlandia diffusa, 0.4-1.0 mg/mL at 72 hr, dose dependent manner) inhibition of cell growth (Oldenlandia diffusa, 0.4-1.0 mg/mL at 72 hr, dose dependent manner) induction of morphological changes (Oldenlandia diffusa, 0.5, 1.0 mg/mL at 72 hr) apoptotic body formation was not shown. arresting the cell cycle at G1 phase (Oldenlandia diffusa, 0.2, 0.4, 0.6 mg/mL at 72 hr)	Resisting cell death
Hong, 2015 ³⁷	MCF-7	Extract of Rhus verniciflua stokes	1) antiproliferative activity (300-500 ug/mL at 24 hr, 200-400 ug/mL at 48 hr, dose dependent manner) 2) induction of apoptosis (300-500 ug/mL at 24 hr, 200-500 ug/mL at 48 hr, dose dependent manner) 3) arresting the cell cycle at G1 phase (dose dependent manner) 4) increase in the level of tumor suppressor p53	Evading growth suppressor, Resisting cell death
Jeong, 2006 ³⁸	MCF-7	Water extract of Sparganii Rhizoma	1) antiproliferative activity (100-2000 ug/mL, dose and time dependent manner) 2) induction of morphological changes (500 ug/mL at 72 hr) 3) cytotoxic effect (100-2000 ug/mL) 4) induction of caspase activation (1, 2 mg/mL)	Resisting cell death
Song, 2015 ³⁹	MCF-7	Ethanol extract of Trogopterorum	1) antiproliferative activity (100, 200, 400 ug/mL at 24 hr) 2) induction of morphological changes (not typical apoptotic change) 3) induction of apoptosis (50-200 ug/mL, dose dependent manner) 4) induction of caspase-3, 9 activation (50-200 ug/mL, dose dependent manner)	Resisting cell death
Kwon, 1999 ¹⁵	MCF-7	Water extract of Scutellaria barbata. D Don	① decrease in cell viability	Resisting cell death
Yang, 2007 ⁴⁰	MCF-7	Water extract of	① decrease in cell viability (Hexane 1000 ug/mL, CHCl ₃ 100, 300 ug/mL, EtOAc 100, 1000 ug/mL) ② Cytotoxic effect (IC ₅₀ value: Hexane 21.6 ug/mL, CHCl ₃ 215.7 ug/mL, EtOAc 62.1 ug/mL, BuOH 726.5 ug/mL, H ₂ O≥1000 ug/mL)	Resisting cell death
Jo, 2007 ⁴¹	MCF-7	Guilvinganhvon	1 decrease in cell viability (Hexane 100, 1000 ug/mL, CHCl ₃ 100 ug/mL, EtOAc 100, 300 ug/mL, BuOH 100, 1000 ug/mL, CHCl ₃ ≥1000 ug/mL) 2 Cytotoxic effect (IC ₅₀ value: Hexane 38.2 ug/mL, CHCl ₃ ≥1000 ug/mL, EtOAc 42.7 ug/mL, BuOH 532.2 ug/mL, H2O≥1000 ug/mL)	Resisting cell death
Ban, 2006 ⁴²	MCF-7	Guichulpajing	1) antiproliferative activity (2000 ug/mL at 72 hr, dose and time dependent manner) 2) cytotoxic effect (2000 ug/mL at 48 hr) 3) induction of caspase-3 activation (1, 2 mg/mL)	Resisting cell death
Jeong, 2006 ⁴³	MCF-7	Whalakhyoryong	1) antiproliferative activity (dose and time dependent manner) 2) cytotoxic effect (dose dependent manner) 3) induction of caspase-3 activation (1, 2 mg/mL)	Resisting cell death
Suh, 1997 ⁴⁴	MCF-7	Water extract of Chungkanhaewul -tang	1) antiproliferative activity (100 ug/mL)	Resisting cell death

2014 ⁷⁰ MCF-7 Styracionium (Osbeck) Merr. 3 inhibition of TPA-induced NF-κB activation and IKK/αβ phosphorylation Extract 4 inhibition of TPA-induced matrigel invasion Kim. 2014 ⁵¹ MCF-7 Ethanol extract of Sophorae Japonica L. (50 μg/mL) Styracionium (100 μg/mL) and metastasis inhibition of TPA-induced NF-κB activation and IKK/αβ phosphorylation invasion and IKK/αβ phosphorylation invasion and IKK/αβ phosphorylation and IKK/αβ phosphorylation and IKK/αβ phosphorylation invasion and IKK/αβ phosphorylation and IKK/αβ phosphorylation invasion and IKK/αβ phosphorylation invasion and IKK/αβ phosphorylation and IKK/αβ phosphorylation invasion and IKK/αβ phosphorylation and IKK/αβ phosphorylation invasion and IKK/αβ phosphorylation and IKK/αβ					
Sec. 20156 MCF-7 Methanol Sec. 20156 MCF-7 MCF-7 Sec. 20156 MCF-7 Sec. 201	Lee, 2007 ⁴⁵	MCF-7	Ikiyangyoung	② Cytotoxic effect (IC50 value : Hexane 225.4 ug/mL, EtOAc 236.9 ug/mL, BuOH 205.7 ug/mL, $\rm H_2O\!\geq\!1000~ug/mL)$	
MCF-7 McF	Seo, 2015 ⁴⁶	MCF-7	extract of	 ② induction of morphological changes (100, 200, 400 ug/mL) ③ ROS generation (200, 400 ug/mL at 1 hr) ④ no effect on nuclear condensation and fragmentation ⑤ Formation of acidic vesicular organelles (100, 400 ug/mL) ⑥ Expression of intracellular level of autophagy related protein (LC3) 	
Yeo, 2003/86 MCF-7 Bee venom ② induction of morphological changes (0.001, 0.01, 0.1, 1 ug/mL) Evading growth 2003/86 MCF-7 Bee venom ③ induction of apoptosis (1 ug/mL) Texation dose dependent manner) suppressor, Resisting cell death 2012/95 MCF-7 Ethanol extract of Sophorae Radix ① cytotoxic effect (50, 100, 150, 200 ug/mL at 48 hr, 96 hr) (100 µg/mL) Resisting cell death Lee, 2012/95 MCF-7 Ethanol extract of Sophorae Radix ② cytotoxic effect (50, 100, 150, 200 ug/mL at 48 hr, 96 hr) Resisting cell death Kim, 2013/96 MCF-7 Costuno-lide ③ induction of caspase-3 (100, 150, 200 µg/mL at 48 hr, 50, 100, 150, 200 µg/mL at 96 hr) Resisting cell death Kim, 2013/96 MCF-7 Costuno-lide ④ decrease in cell vice at sub-G1 phase (dose dependent manner) Resisting cell death Kim, 2014/96 MCF-7 Costuno-lide ④ decrease in cell viability (10, 20, 40 µM) MCF-7 Resisting cell death Kim, 2014/96 MCF-7 Costuno-lide ⑤ induction of cappase-3 (100, 150, 200 µg/mL) MCF-7 Resisting cell death Kim, 2014/96 MCF-7 Costuno-lide ○ decrease in cell viability (10, 20, 40 µg/mL)		MCF-7	ethanol extract of Curcumae	water extract 1000, 2000 ug/mL/ time : ethanol extract 192 hr, water extract 48, 96, 192 hr) ② Cytotoxic effect (ethanol extract 250, 500, 1000, 2000 ug/mL, water	
Lee. 2012 MCF-7 Ethanol extract of Sophorae Radix 200 ug/mL at 96 hr) 200 ug/mL at 96 hr) 3 induction of caspase-3 (100, 150, 200 µg/mL at 48 hr. 50, 100, 150, 200 µg/mL at 48 hr. 50, 100, 150, 200 µg/mL at 48 hr. 50, 100, 150, 200 µg/mL at 96 hr) 4 arresting the cell cycle at sub-G1 phase (dose dependent manner) 5 antiproliferative activity (more obvious when treated with doxorubicin) 7 decrease in cell viability (10, 20, 40 µM) 7 decrease in cell viability (10, 20, 40 µM) 7 decrease in cell viability (200, 300, 400, 500 µg/mL) 7 decrease in cell viability (200, 3		MCF-7	Bee venom	2 induction of morphological changes (0.001, 0.01, 0.1, 1 ug/mL) 3 induction of apoptosis (1 ug/mL) 4 increase of Bax protein (dose dependent manner) 5 decrease of Bcl-Xs/LmRNA (dose dependent manner) 6 down-regulation of expression of cyclin B1, E	growth suppressor, Resisting
MCF-7 Costuno-lide Costuno-li	Lee, 2012 ⁶⁵	MCF-7	of Sophorae	 ② inhibition of transient receptor potential melastatin 7 (TRPM7) (100 μg/mL) ③ induction of caspase-3 (100, 150, 200 μg/mL at 48 hr, 50, 100, 150, 200 μg/mL at 96 hr) ④ arresting the cell cycle at sub-G1 phase (dose dependent manner) 	
Kim. 2014 ⁵⁰ MCF-7 Schisandra chinensis extract Schisandra chinesis		MCF-7	Costuno-lide	2 induction of colony formation (20 μ M) 3 arresting the cell cycle at G2/M phase (20, 30 μ M) 4 inhibition of ERK signaling pathway (dose dependent manner)	
Hwang, 2014 ⁷⁰ MCF-7 of Desmodium styracifolium (Osbeck) Merr. Extract 4 inhibition of TPA-induced MF-κB activation and IKK/αβ phosphorylation Extract 5 feetname and inhibition of TPA-induced matrigel invasion and metastasis invasion and metastasis feetname and metastasis invasion and IKK/αβ phosphorylation and metastasis feetname and metastasis invasion and IKK/αβ phosphorylation feetname and metastasis invasion and IKK/αβ phosphorylation feetname and inhibition of TPA-induced MMP-9 expression (50 μg/mL) and metastasis invasion and IKK/αβ phosphorylation feetname and invasion invasion and IKK/αβ phosphorylation feetname and metastasis invasion and IKK/αβ phosphorylation feetname and IKK/αβ phosphorylation feetname and metastasis invasion and IKK/αβ phosphorylation feetname and		MCF-7		① decrease in cell viability (200, 300, 400, 500 μg/mL) ② induction of apoptosis by arresting the cell cycle at sub-G1 phase (dose dependent manner) ③ increase of mitochondrial membrane depolarization (300, 400, 500 μg/mL) ④ induction of caspase-3, 9 activation (dose dependent manner)	
Kim. 2014 ⁵¹ MCF-7 Ethanol extract ② inhibition of TPA-induced MMP-9 expression (50 μg/mL) Activating invasion and IKK/αβ phosphorylation and IKK/αβ phosp	Hwang, 2014 ⁷⁰	MCF-7	of Desmodium styracifolium (Osbeck) Merr.	 ① no cytotoxic effect ② inhibition of TPA-induced matrix metalloproteinase (MMP)-9 expression (100 µg/mL) ③ inhibition of TPA-induced NF-κB activation and IKK/αβ phosphorylation ④ inhibition of TPA-induced matrigel invasion 	invasion and
		MCF-7	of Sophorae	2 inhibition of TPA-induced MMP-9 expression (50 $\mu g/mL)$ 3 inhibition of TPA-induced NF- κB activation and IKK/a β phosphorylation	invasion and

Hwang, 2013 ⁶⁹	MCF-7	Methanol extract of zawadskii var. latilobum	 no antiproliferative activity inhibition of TPA-induced MMP-9 expression (100 μg/mL) inhibition of TPA-induced NF-κB activation and IKK/αβ phosphorylation (100 μg/mL) inhibition of TPA-induced matrigel invasion (100 μg/mL) 	Activating invasion and metastasis
Jung, 2006 ⁵²	MCF-7	Houttuynia	antiproliferative activity (dose dependent manner) induction of morphological changes induction of apoptosis induction of Cdk inhibitor p21 expression induction of COX-2 and iNOS expression	Evading growth suppressor, Resisting cell death
Kim, 2016 ⁵³	MCF-7	Water extract of Rhus verniciflua Stokes	① decrease in cell viability (200, 300, 400 μg/mL, dose dependent manner) ② induction of apoptosis (200, 300, 400 μg/mL at 24 hr)	Resisting cell death
Yoon, 2008 ⁵⁴	MCF-7	Methanol extract of Toosendan Fructus	① decrease in cell viability (0.03, 0.10, 0.30 mg/mL at 24 h, 0.03, 0.10, 0.30 mg/mL at 48 h) ② induction of apoptosis (0.03, 0.10, 0.30 mg/mL at 24 h) ③ induction of morphological changes ④ induction of DNA fragmentation (dose dependent manner) ⑤ increase of PARP and decrease of procapase ⑥ induction of caspase-3, 9 activation (dose dependent manner) ⑦ decrease of Bcl-2 protein expression ⑧ increase of intracellular level of cytochrome-C (0.30 mg/mL)	Resisting cell death
Jeong, 2011 ⁵⁵	MCF-7	Ethanol extract of Trichosanthes Kirilowii	① induction of morphological changes ② decrease in cell viability (50, 60, 70, 100, 200 µg/mL at 48 hr) ③ induction of apoptosis ④ arresting the cell cycle at G2/M phase ⑤ induction of caspase-3, 9 activation ⑥ activation of ATM pathway	Resisting cell death
Kim. 2014 ⁵⁶	MCF-7	Water extract of Cuscutae Semen	1 decrease in cell viability (100, 300, 600 μg/mL) 2 decrease of Bcl-2 (300, 600 μg/mL) 3 increase of Bax protein (300, 600 μg/mL) 4 induction of caspase-3 activation (100, 300, 600 μg/mL) 5 no effect on induction of caspase-8, 9 activation 6 increase in the level of p21 7 no effect on increase in p53 expression 8 increase of RIP-1 expression (300, 600 μg/mL) 9 no effect on Survivin expression	Evading growth suppressor, Resisting cell death
Im. 2015 ⁵⁷	MCF-7	Water extract of Dendropanax Morbifera	① decrease in cell viability (dose dependent manner) ② inhibition of NO production ③ arresting the cell cycle at G1 phase ④ decrease of Bcl-2, Bcl-xL protein expression (300 μg/ml) ⑤ increase of Bax protein (300 μg/ml) ⑥ induction of caspase-3, 8, 9 expression (caspase-3,8: 150, 300 μg/ml, caspase-9: 100, 150, 300 μg/ml) ⑦ increase in the level of p21 (150, 300 μg/ml) ⑧ decrease in Survivin expression (150, 300 μg/ml) ⑨ increase of RIP-1 expression (100, 150, 300 μg/mL)	Evading growth suppressor, Resisting cell death
Jung, 2012 ¹⁶	MCF-7	Water extract of Shipyeukmiyeugi -eum	① no effect on cell viability	Resisting cell death

Yoo, 2011 ⁵⁸	MCF-7	Water extract of Scirpi Tuber	① decrease in cell viability (1000 μg/mL at 24 hr, 500, 1000 μg/mL at 72 hr, 500, 1000 μg/mL at 120 hr) ② decrease of Bcl-2 protein (1 mg/mL at 72 hr, 120 hr) ③ increase of Bax protein (1 mg/mL at 72 hr, 120 hr) ④ induction of caspase-3 activation (1 mg/mL at 72 hr, 120 hr) ⑤ induction of DNA fragmentation (time dependent manner) ⑥ induction of apoptosis (1 mg/mL at 48 hr)	Resisting cell death
Son, 2006 ³³	MDA-MB -231	Water extract of Thesium Chinese Turczaninow	① antiproliferative activity (0.1-5.0 mg/mL)	Resisting cell death
Yang, 2009 ³⁴	MD A-MB -231	Vipera lebetina turanica (Sigma Chemical Co.)	① inhibition of cell growth (1.25, 2.5, 5, 10, 20 ug/mL at 6, 12, 24 hrs) ② apoptosis induction (2.5, 5, 10, 20 ug/mL) ③ ROS generation (10, 20 ug/mL at 0.5 hr, 10 ug/mL at 1 hr, 1.25, 2.5, 10 ug/mL at 3 hr) ④ induction of MMP change (10 ug/mL at 0.25, 0.5, 1, 3, 6 hr) ⑤ increase of Bax protein (5, 10, 20 ug/mL) ⑥ decrease of Bcl-2 protein (2.5, 5, 10, 20 ug/mL)	Resisting cell death
Son, 2006 ⁷²	MD A-MB -231	Genistein (Sigma Chemical Co.)	 antiproliferative activity (150 uM) inhibition of human placental aromatase activity (There was no significant difference) inhibition of Cyclooxygenase-2 (COX-2) expression (10, 25, 50 uM) 	Resisting cell death
Jin. 2014 ⁷³	MD A-MB -231	Water extract of Oldenlandia diffusa, Cremastra appendiculata and Fritillaria thunbergii	 ① decrease in cell viability (Oldenlandia diffusa, Fritillaria thunbergii, dose dependent manner) ② inhibition of cell growth (Oldenlandia diffusa, Fritillaria thunbergii, dose dependent manner) ③ induction of morphological changes (Oldenlandia diffusa, Fritillaria thunbergii, 2.5, 5.0 mg/mL at 72 hr) ④ apoptotic body formation (Oldenlandia diffusa, more obvious in Fritillaria thunbergii) ⑤ arresting the cell cycle at G2/M phase (Oldenlandia diffusa) ⑥ induction of DNA fragmentation (Oldenlandia diffusa, Fritillaria thunbergii) 	Resisting cell death
Ban, 2009 ⁷⁴	MD A-MB -231	Water extract of Gleditsiae Spina	① antiproliferative activity (62.5, 125, 250, 500, 1000 ug/mL) ② induction of morphological changes (125, 250, 500, 1000 ug/mL) ③ change in gene expression	Resisting cell death, Genome instability and mutation
Kim, 2015 ⁷⁵	MD A-MB -231	Ethanol extract of Citri Reticulatae Viride Pericarpium	 ① antiproliferative activity (100, 200, 400 ug/mL) ② induction of morphological changes (not typical apoptotic change) ③ induction of apoptosis (50, 100, 200 ug/mL, dose dependent manner) ④ arresting the cell cycle at sub G1 phase ⑤ generation of intracellular oxidative stress ⑥ induction of caspase-3 activation (50, 100, 200 ug/mL, dose dependent manner) ⑦ no effect on induction of caspase-9 activation ⑧ increase of Bax/Bcl-2 ratio 	Resisting cell death

Jang, 2015 ⁷⁶	MD A-MB -231	Water extract of Chelidonium Majus Extract	decrease in cell viability (dose dependent manner) induction of morphological changes induction of apoptosis (150, 300 ug/mL, dose dependent manner) increase of Bax protein (200 ug/mL) induction of caspase-3.9 activation (200, 400 ug/mL)	Resisting cell death
Yang, 2013 ¹⁸	MD A-MB -231	Water extract of Curcuma longa L.	_	Resisting cell death
Hong, 2017 ⁷⁷	MD A-MB -231	Rhus Verniciflua Stokes extract	D decrease in cell viability (300, 400, 500 μg/mL at 24 h, 200, 300, 400, 500 μg/mL at 48 hr, dose and time dependent manner) induction of apoptosis (100, 200, 300, 400, 500 μg/mL at 24, 48 hr) decrease of Bax protein decrease of mitochondrial membrane potential (300, 400, 500 μg/mL) induction of caspase-3,8,9 activation inhibition of PI3K/Akt signal pathway	Resisting cell death
Kim, 2011 ⁷⁸	MD A-MB -231	Ethanol extract of Saussurea lappa Clarke extract	D induction of morphological changes (75, 100 μg/mL at 48 hr, dose dependent manner) 2 decrease in cell viability (75, 100 μg/mL at 48 hr, 25, 50, 75, 100 μg/mL at 72 hr) 3 arresting the cell cycle at G2 phase 4 decrease in expression of vascular endothelial growth factor	Resisting cell death, Inducing angiogenesis
Yong, 2004 ⁷⁹	MD A-MB -231	Ethanol extract of Scutellaria Baicalensis	antiproliferative activity (dose dependent manner) induction of apoptosis (dose and time dependent manner) arresting the cell cycle at G1 phase increase of Bax protein increase in the level of p21, p53 induction of caspase-3 activation increase of PARP	Evading growth suppressor, Resisting cell death
Im, 2015 ⁵⁷	MD A-MB -231	Water extract of © Dendropanax Morbifera Extract	decrease in cell viability (dose dependent manner) inhibition of NO production arresting the cell cycle at G2/M phase decrease of Bcl-xL protein expression (300 µg/ml) increase of Bax protein (300 µg/ml) induction of caspase-3, 9 expression (caspase-3: 100, 150, 300 µg/ml, caspase-9: 150, 300 µg/ml) increase in the level of p21 (300 µg/ml) no effect on Survivin expression increase of RIP-1 expression (150, 300 µg/mL)	Evading growth suppressor. Resisting cell death
Park, 2005 ⁸²	SKBR3	Methanol extract (of Euonymus (alatus (Thunb.)	antiproliferative activity (5, 10, 20 ug/mL) induction of morphological changes (20 ug/mL at 48 hr) induction of DNA fragmentation (50 ug/mL at 48 hr) ROS production (20 ug/mL at 48 hr)	Resisting cell death
Kim, 2005 ⁸³	SK BR3	Euonymus alatus (Thunb.) Sieb	D antiproliferative activity (5, 10, 20 ug/mL) 2) induction of morphological changes (20 ug/mL at 48 hr) 3) induction of DNA fragmentation (50 ug/mL at 48 hr) 4) ROS production (20 ug/mL at 48 hr)	Resisting cell death
Jung, 2012 ¹⁶	MCF-10A	Shipyeukmiyeugi -eum Extracts	no effect on cell viability	Resisting cell death

3) in vivo 실험 연구

5편의 연구가 *in vivo* 실험연구였으나(*in vitro* 연구 3편 포함), 그 중 1편은 동물실험의 내용이 간염과 관련된 내용이어서 분석에서는 제외하였다¹⁵. 나머지 4편은 모두 쥐를 대상으로 실험하였으며, MCF-7 세포가 이식된 쥐를 사용한 논문 1편¹⁶, MDA-MB-231세포가 이식된 쥐를 사용한 논문 1편¹⁷, 기타 약제로 쥐에게 암을 유발한 논문이 2편이었다^{18,19}. 단일 본초를 사용한 연구 1편이었고¹⁸, 나머지 3편은 모두 복합처방을 사용하였다^{16,17,19}. 3

편은 약제를 경구로 투여하였고^{17.16.19}, 1편에서는 투여 경로에 대한 정확한 기술이 없었다¹⁸. 투여 기간은 28일이 3편^{16.18.19}, 40일이 1편이었다¹⁷. Cancer의 전형적인 특징 10가지 중 'resisting cell death'에 초점을 맞춘 논문은 1편, 'inducing angiogenesis'에 초점을 맞춘 논문은 1편, 'evading immune destruction'에 초점을 맞춘 논문은 2편이었다. *In vivo*에서 암을 다룬 논문 4편의 주요내용을 Table 2에 정리하였다(Table 2).

Table 2. In vivo studies about Breast Cancer Research on Traditional Korean Medicine

TUDIO L	Table 2. III WV Studies about Dieast Califer Research on Traditional Rolean Medicine						
Author, Year	Animal & cell	Medication		Results	Relation with hallmarks of cancer		
Hyun, 1997 ¹⁹	Mice injected with 3-methyl-DAB	Gamissangwha -tang	Oral administration, 28 days	① inhibition of tumor progression ② inhibition of tumor-induced angiogenesis (growth inhibition of endothelial cell)	Resisting cell death, Inducing angiogenesis		
Shim, 2006 ¹⁷	BALB/c-nu transplanted with MDA- MB 231	Water extract of Citaowan	Oral administration, 40 days	① no effect on change of body weight ② inhibition of micro vessel formation (50 mg/mouse) ③ induction of apoptosis (100 mg/mouse) ④ antiproliferative activity (50, 100 mg/mouse)	Resisting cell death		
Yang, 2013 ¹⁸	Sprague-Dawley (SD) administered DMBA orally	Water extract of Curcuma longa L.	Route was not described, 4 weeks	 no effect on change of body weight no significant effect on the change of tumor weight increase in proliferation rates of splenocyte (500, 1000 mg/kg) increase in proliferation rates of thymocyte (500, 1000 mg/kg) inhibition of estrogen receptor-a no significant effect on the level liver, renal function test & complete blood cell count 	Resisting cell death, Evading immune destruction		
Jung, 2012 ¹⁶	Balb/c nude transplanted with MCF-7	Water extract of Shipyeukmiyeugi -eum		 increase in the body weight decrease in the tumor volume decrease in the tumor weight increase in the weight of spleen, popliteal lymph node, epididymal fat decrease in serum IL-6 level increase in IFN-y level enhancement of splenic NK cell, peritoneal macrophage activation 	Resisting cell death, Evading immune destruction		

4) 임상연구

27편의 논문 중 단면연구 8편, 대조군 임상시험 3편, 증례보고 15편, 질적 연구 1편이었다. 임상연구 의 중재로는 약침, 한약, 마사지, 기공, 침, 전침, 뜸 등이 사용되었다. 종양 반응(Tumor response)에 대해 평가한 논문은 4편이었으며, 나머지 23편에서는 환자의 증상 및 삶의 질 개선을 평가하였다. 임상역구의 주요 내용은 Table 3에 정리하였다(Table 3).

Table 3. Clinical Research about Breast Cancer on Traditional Korean Medicine

Table 3. Cliffical Research about breast Calicer on Traditional Notean Medicine						
Author (year)	Study type	Patients	Intervention	Comparison	Outcome measurements	Results
Tumor r	esponse)				
Han ¹⁰¹ (2017)	CS	1 case of recurred breast cancer patient	1. TKM 2. chemotherapy	-	Recurred tumor size Patient's symptoms	 Size of recurred tumor was decreased. Symptoms induced by conventional therapy were improved.
Han ¹⁰⁴ (2013)	CS	1 case of recurred breast cancer patient metastasis to lung	TKM 1. acupuncture 2. moxibustion, 3. pharmacopuncture	-	PET-CT	Metastatic tumors in both lungs were disappeared.
Kim ¹⁰⁵ (2007)	CS	1 case of breast cancer patient	 TKM Chemotherapy 	-	Tumor size	Tumor almost disappeared.
Kim ¹⁰⁹ (2007)	CS	1 case of breast cancer patient with lung metastasis	ARV	-	Chest-CT	Size of cancer mass decreased.
Improve	ment of	symptoms or Q	OL			
Kim ⁹³ (2011)	СТ	Breast cancer patients received mastectomy, chemotherapy, Radiotherapy (n=40)		Normal Saline 20 ml (n=20)	1. HRV 2. PWV	Effect on HRV increased adaptability of autonomic nervous system and on PWV decreased arterial stiffness.
Song ⁸⁴ (2001)	CSS	Breast cancer patients taking Hangamdan (Kangaidan) for one month (n=60)	-	-	Improvement of clinical symptoms Chemistry hematological test	 Maintenance and improvement in the clinical symptoms with TKM (83.3%) and combined treatment of western and oriental therapy (92.1%). Maintenance and increase of WBC (89.9%), RBC (74.4%), Hgc (81.1%), Platelet (22.9%). Hangamdan have significant effects on recovery on immune modulation.

Kim ⁹⁵ (2015)	CT	Postoperative breast cancer patient (n=35)	Qi gong exercise twice a week for 12 weeks (n=17)	- (n=18)	1. Immune res 2. Pulse wave pa 3. HRV	•
Kim ⁹⁴ (2010)	СТ	Postoperative breast cancer patient (n=35)	Qi gong exercise three times a week for 12 weeks (n=25)	- (n = 15)	Subjective sy scale Fat Muscular st: Shoulder joint movement	2. The values for shoulder flexibility, Muscular strength Flexion, Extension, Adduction
Ha ⁹⁶ (2001)	CS	3 cases of stage IV breast cancer	Mistletoe extract subcutaneous injection or intravenous infusion	-	1. Pain 2. General cond	1 completely symptom free, 1 improved condition except
Jung ⁹⁷ (2001)	CS	2 cases of secondary lyphedema (1ovarian, 1 breast cancer)	Compound lymphmassage	-	EGOG grad circumference arm and for	of upper were satisfied
Jung ⁹⁹ (2014)	CS	1 case of breast phyllodes tumor patient	Acupuncture, manipulation therapy, herbal medicine		VAS for Br pain	reast Tumor size was intact. Breast pain was reduced (VA 5→1).
Kwon ¹⁰⁰ (2010)	CS	2 cases of postoperative breast cancer patient with dysfunction of shoulder joint and numbness in upper limb	TKM	-	1. VAS for syr 2. ROM	Traditional Korean Medical management was effective in recovery of shoulder function and upper limb numbness after breast surgery.
Jang ¹⁰⁶ (2009)	CS	I case of postoperative breast cancer patient with peripheral neuropathy and upper limb lymphedema	TKM and acupotomy with venesection	-	VAS for syr ROM circumference arm and for	of upper edema, Lt. wrist flexion limitatic

Oh ¹⁰⁷ (2007)	CS	4 cases of postoperative breast cancer patient with lymphedema	Massage with aroma oil for 5 days	-	Upper arm circumference and edema index	3 cases showed decrease of circumferences and edema index.
Kim ⁸⁸ (2011)	CSS	82 cases of postoperative breast cancer patient	-	-	PWV	There are relation between age, area of operation breast, and menopause in pulse wave, which become basic data for further study.
Kim ⁸⁹ (2011)	CSS	82 cases of postoperative breast cancer patient	-	-	HRV	There are relation between age, area of operation breast, and menopause in HRV, which become basic data for further study.
Kim ⁹⁸ (2008)	CS	1 case of postoperative breast cancer patient with lymphedema	TKM, lymph absorption massage, compresses, abdominal breathing	-	Circumference of elbow and wrist	Decrease in Circumference of elbow and wrist, and lower VAS score.
Chon ⁹¹ (1997)	CSS	38 cases of breast cancer patients receiving radiotherapy	-	÷	Side effect score	 Side effect score increase at 2-3 week after initiating treatment and maintain after end of treatment. Modified radical mastectomy patients showed more total score of side effects than Breast conservative operation patients.
Han ⁹² (2017)	QR	6 cases of breast cancer patients who received mastectomy, chemotherapy	-	-	medicine and	All participants experienced impairment of physical, emotional, and social functioning. Negative response of Western medicine doctors, lack of reliable information, high cost served as barriers to treatment.
Yang ⁹⁰ (2015)	CSS	Breast cancer patients (n=150) Cervical cancer patients (n=150) normal (n=170)	-	-		Breast cancer increase at unmarried, high educational, low-income, late menarche, late first childbirth, low birthrate, short lactation period.
Bae ¹⁰² (2015)	CS	1 case of breast cancer patient with bone metastasis	TKM and Harpagophyti Radix Pharmacopuncture	-	 NRS ODI SF-36 ROM Special test 	Pain was controlled and NRS, ODI were decreased. SF-36, ROM, Special test were improved.
Kim ¹⁰³ (2008)	CS	1 case of breast cancer patient with spinal metastasis and fracture	1. TKM 2. chemotherapy	-	Motor weekness stage Other symptoms	 Improved motor weekness stage (stage 0→4). Improved sleep disorder and anorexia.

Han ⁸⁷ (2012)	CSS	288 cases of breast cancer patients	-	-	Survey on the use of TKM	46% patients used TKM, most commonly ginseng, qigong/excercise. High age, experience of side effects, low effectiveness of treatment, high satisfaction of treatment were related with more frequent use of TKM.
Zeong ¹⁰⁸ (2010)	CS	1 case of breast cancer patient	Jayeumganghwa-tang	-	 Frequency and intensity of hot flush BDI-K FACT-B FSH LH 	 Frequency and intensity of hot flush were decreased. BDI-K, FACT-B were improved. FSH, LH were no change.
Park ¹¹⁰ (2015)	CS	1 case of breast cancer patient with CIPN	Electro-acupuncture	-	1. PNQ 2. VAS	PNQ, VAS, and edema of both extremities were improved.
Joo ⁸⁵ (2014)	CSS	58 cases of breast and gynecological cancer patients treated with TKM	-	-	 Origin Stage Treatment Chief complaint 	 Breast cancer showed largest portion. 63.8% patients were stage III and IV. 48.3% patients planned combination treatment. Chief complaint were general weekness, postoperative pain, abdominal discomfort.
Choi ⁸⁶ (2008)	CSS	106 cases of breast cancer patients treated with TKM	-	-		1. Avarage age was 48.72. 2. Stage distribution indicated stage I (5.8%), stage II (7.0%), stage III (5.8%), stage IV (81.4%) 3. Patients purposed supplementary treatment (68.9%), recurrence prevention (18.9%). 60.4% patients received combination treatment.

CT: controlled trial, CSS: cross-sectional study, CS: case study, QR: qualitative research, TKM: traditional Korean medicine, ARV: allergen removed Rhus Verniciflua Stokes, HRV: heart rate variability, PWV: pulse wave velocity, ECOG: Eastern cooperative oncology group, VAS: visual analogue scale, ROM: range of movement, NRS: numerical rating scale, ODI: Oswestry low back pain disability index, SF-36: short-form 36 health survey, BDI-K: Beck depression inventory-K, FACT-B: functional assessment cancer therapy-breast, FSH: follicle-stimulating hormone, LH: luteinizing hormone, CIPN: chemotherapy induced peripheral neuropathy, PNQ: patient neurotoxicity questionnaire

5) 고찰논문

고찰논문 12편 중 2편은 유방암 관련 한약물에 대한 실험연구 및 임상연구를 정리한 논문이었고^{13.14}, 1편은 유방암 관련 침치료 임상연구를 정리한 논문이었고²⁰, 1편은 유방암의 보완대체의학적 치료효과 연구를 정리한 논문이었고²¹, 1편은 향후 다양한 실험연구와 임상연구가 지속되어야 함을 강조한

논문이었으며²², 1편은 유방암의 발생위험인자를 확인하는 논문이었다²³. 또한 문헌 연구로써 治方 및本草에 대해 고찰한 논문 1편²⁴, 針灸治療와 針灸治療에 대해 고찰한 논문 1편²⁵, 유방암의 경락학적고찰을 정리한 논문 1편²⁶, 한의학적으로 유방암의 병기, 치료법을 제시하는 논문 3편이^{12,27,28} 검색되었다.

Ⅳ. 고 찰

본 연구는 이제까지의 유방암에 대한 한의계의 연구 동향을 파악하고자 진행되었다. 연구의 유형 은 실험논문이 전체 연구 수의 53%를 차지하여 가 장 많았고, 그 다음으로는 인간을 대상으로 한 임 상연구가 32.5%, 고찰논문이 14.5%를 차지하였다. 실험논문에서는 *in vitro* 연구가 42편으로, 5편이었 던 *in vivo* 연구보다 월등히 많았다.

In vitro 실험논문에 쓰인 세포주는 총 5가지로. 그 중 MCF-7 cell line이 31편으로 가장 많았다. MCF-7은 1973년에 Michigan Cancer Foundation에 의해 만들어진 것으로²⁹. 69세 여성 유방암 확자의 흉수에서 유도되었다. 병리학적으로는 침윤성 유관 암에 해당되고, estrogen receptor 양성이며, 호르몬 반응을 위한 이상적인 모델로 estrogen-responsive breast cancer cell 중 가장 많이 사용되고 있다³⁰⁻³². MCF-7을 대삿으로 한 연구를 부석한 결과 대부 분 cell viability를 평가하였으며, 암세포 억제 효과 가 있음을 밝혔다^{15,33-58}. 세포학적으로 볼 때 암은 세포 제거능이 감소하거나, 세포주기의 조절 기정 이 정상적으로 작동하지 않아 세포가 과증식해서 발생한다⁵⁹. 이러한 암 세포를 억제하는 기전은 암 세포의 apoptosis를 촉진하거나. 증식을 억제하는 것이다⁶⁰. 먼저, apoptosis는 programmed cell death 의 일종으로 정상적인 생리과정을 통해 유발되어 세포의 항상성을 유지하게끔 한다⁶¹. 그러나 암세포 의 경우 Bcl-2와 같은 apoptosis를 막는 유전자의 발현이 증가하거나, Bax와 같은 apoptosis를 촉진 하는 유전자의 발현이 감소되어 apoptosis가 일어 나지 않게 된다. 또한 이러한 유전자들의 발현은 p53이라는 tumor suppressor gene에 의해 조절된다⁶². 따라서 종양의 치료목표 중의 하나는 암세포에 특이 적인 apoptosis를 유도하는 것이고⁶³, 또 많은 항암제 들이 apoptosis inducer로 작용하고 있다⁶⁴. 본 연구 에서 고찰한 논문들도 apoptosis 유도 효과 및 그와 관련된 Bcl-2 억제, Bax 증가, p53 증가 및 caspase 의 활성을 확인한 논문들이 많았다^{34,35,37-39,42,43,46,50,52,54-58,65}. 그 외 apoptosis에 관여하는 활성산소 생성을 확인 한 논문도 있었다^{34,46}.

다음으로, apoptosis 유도 효과 외에 세포증식을 억제시키는 효과를 규명한 연구들이 있었다. 증식을 하기 위해 진핵 세포는 G1기, S기, G2기, M기를 통해 DNA를 복제하고 세포분열을 하게 된다. 분열된 각각의 세포들은 다시 G1기를 거쳐 세포주기를 순환하게 되는데, G1, G2기에서 중간 이상이 있는지를 확인하게 되고, 이상이 발견되면 세포주기를 정지시켜 다음 단계로의 이행을 막고 그 결과 세포 분열이 억제된다^{66,67}. 진의 연구에서 백화사설 초는 apoptosis를 유도하지는 않았지만 G1 phase에서 세포주기 억제를 유발하여 생존율 감소, 증식 억제, 형태변화를 유도하였다³⁶. 김의 연구에서는 costunolide가 G2/M phase 억제함을 보였고⁴⁹, 임의 연구에서는 황칠나무 줄기 추출물이 G1 phase 억제하여 세포 증식 효과를 나타내었다⁵⁷.

한편, Costunolide는 apoptosis가 아닌 제 2형 세 포계획사(Type II programed cell death)라고 불리는 자가포식을 유도하였다⁴⁹. 기존 연구에 따르면 자가포식은 암세포의 증식을 억제시킨다는 가능성이 제기된 바 있다⁶⁸. 이 외에도 암 전이에 대한 실험이이루어졌는데, 괴화추출물과⁵¹ 구절초추출물은⁶⁹ MMP-9 발현을 억제함으로 세포의 침윤을 막아 암 전이를 억제하는 효능을 나타내었다.

MCF-7 세포에 처리한 한약물은 단일 본초의 추출물 혹은 유효성분, 복합 처방이 다양하게 사용되었다. 단일 본초의 추출물로는 반지련 열수 추출 물¹⁵, 댑싸리 하고초 열수추출물³⁶, 참옻 추출물³⁷, 삼릉 열수추출물³⁸, 오령지 에탄올 추출물³⁸, 유근피 열수 추출물⁴⁷, 모공영 메탄올추출물⁴⁶, 강황 물 및 에탄올 추출물⁴⁷, 오미자 추출⁵⁰, 괴화 에탄올 추출물⁵¹, 어성초 열수 추출물⁵², 참옻나무 열수 추출물⁵³, 천련자 메탄올 추출물⁵⁴, 천화분 에탄올 추출물⁵⁵, 토사자 열수 추출물⁵⁶, 황칠나무 줄기 추출물⁵⁷, 삼릉 열수 추출물⁵⁸ 고삼 에

탄올 추출물⁶⁵, 구절초 메탄올 추출물⁶⁹, 광금전초 에탄올 추출물⁷⁰이 사용되었다. 봉독⁴⁸, 사독³⁴과 같이 동물에서 유래한 독을 사용한 연구도 2편 있었다. 유효성분으로는 건칠의 유효성분인 Butein³⁵, costunolide⁴⁹이 사용되었다. 복합처방으로는 십육미유기음 열수추출물¹⁶, 귤엽산변방 열수추출물⁴¹, 귀출파징탕 열수추출물⁴², 활락효령단 열수추출물⁴³, 청간해울탕 열수추출물⁴⁴, 익기양영탕 열수추출물⁴⁵이 사용되었다.

MDA-MB-231 cell line은 51세 여성 유방암 확 자의 흉수에서 유도되었으며⁷¹. estrogen receptor에 음성이며, 취습적 표현형을 가지고 있다³¹. 총 12편 의 논문에서 연구되었는데 모두 세포증식 억제 효과가 있음을 밝혔다^{18,33,34,57,72-79}. Apoptosis 유도 효과를 규명한 연구들이 있었으며, 그와 관련된 Bcl-2 억제, Bax 증가, p53 증가 및 caspase의 활성을 확인한 논문들이 있었다^{34,57,73-77,79}. 또한 세포 주기 정지를 통한 세포증식 억제를 밝힌 연구들도 있었다^{57,78,79}. 그 외에 DNA chip을 이용하여 세포 내 신호전달 체계에서의 유전자 발현여부를 확인한 연구가 있 었고⁷⁴. 김의 연구에서는 당목향은 전이-신혈관신생 과 관련된 vascular endothelial growth factor의 발 현을 감소시킦으로써 타 장기로의 전이를 줄일 수 있음 시사했다⁷⁸. 한편, cyclooxygenase(COX)-2는 유 방암 등의 고형암에서 과대 표현되며, prostaglandin E를 생성하는데 이는 전이성을 가진 에스트로겐 수용체가 없는 종양과 연관되어 있는 것으로 알려져 있다⁸⁰. 손 등은 대두의 주요 성분중 하나인 (Genistein 이 이러한 cvclooxvgenase(COX)-2의 발현을 억제 시킴을 밝혔다⁷².

MDA-MB-231 세포에 처리한 한약물은 댑싸리하고초 열수추출물³³, 백화사설초, 산자고, 절패모 열수 추출물⁷³, 조각자 열수추출물⁷⁴, 청피 에탄올 추출물⁷⁵, 백굴채 열수추출물⁷⁶, 울금 열수추출물¹⁸, 건칠 추출물⁷⁷, 당목향 에탄올 추출물⁷⁸, 황금 에탄올 추출물⁷⁹, 황칠나무 줄기 열수 추출물⁵⁷ 등의 단일 본초추출물이 많았으며, 그 외에 사독을 사용한 연구와³⁴. Genistein을 사용한 연구가 있었다⁷².

SKBR3 cell line은 HER2 유전자에 의해 증식하며 estrogen receptor에 음성이며, epidermal growth factors receptor(EGF)을 표현한다⁸¹. 총 2편의 연구가 있었는데 모두 귀전우와 관련된 연구로 각각 귀전우 메탄올 추출물과⁸² 열수추출물을⁸³ 이용하였다. 두 편 모두 세포증식억제 효과를 보였으며, 활성산소를 발생시켜 apoptosis가 유도되었다.

MCF-10A에 대한 연구는 1편이었는데, 십육미 유기음 추출물을 처리하였으나 cell viability에 별 다른 영향을 나타내지 않았다¹⁶.

유방암 관련된 동물 실험은 총 4편으로, 모두 쥐 를 대상으로 실험하였다. 2편의 연구에서는 암세포 를 쥐에게 이식시켰고^{16,17}. 2편의 연구에서는 암 유 발 물질로 암 발생을 유도하였다^{18,19}. 3편에서 복합 처방으로 가미쌍화탕¹⁹, 자도환 열수추출물¹⁷, 십육 미유기음 열수 추출물16이 각각 사용되었고 1편에 서 단일 본초로 울금 열수추출물이 사용되었다 18 현 등의 연구에서는 가미쌍화탕이 종양의 성장을 억제하고, 종양으로 인한 신생혈관을 억제하여 전 이방지에 기여할 수 있음을 밝혔다¹⁹. 심 등의 연구 에서는 자도확이 암세포의 apoptosis를 유도하며. 미세혈관 형성 및 암세포 증식을 억제함을 밝혔다¹⁷. 양 등은 울금 열수추출물이 비장세포와 흉선세포 의 수를 증가시키고, Estrogen receptor-α의 발현을 감소시켰으며, 간신기능에는 별다른 영향을 미치지 않음을 밝혔다¹⁸. 정 등은 십육미유기음이 면역기능을 활성화 시키고 apoptosis를 유도함을 규명하였다¹⁶.

임상연구는 총 27편이었으며, 단면연구는 8편이었고, 대조군 임상시험은 3편, 증례논문은 15편, 질적 연구는 1편이었다. 단면연구에서는 유방암 환자의 다양한 특성이 분석되었다. 송의 연구에서는 항암단을 투여한 유방암환자 60명을 대상으로 임상증상 호전도, 혈액학적 상태, 면역학적 지표 변화, 삶의 질 변화, 생존율, 종양크기 변화, 유방암 종양표지자(CA15-3) 등을 분석하여 한방 단독치료 및한양방 병용치료가 효과를 나타냄을 보였다⁸⁴. 주의연구에서는 유방암환자의 임상적 특성을 분석하여

대부분 수술 및 항암화학요법, 방사선 치료를 받은 후 한방 암 치료와 후유증 회복을 위해 한방치료 를 받는 화자들이 많음을 밝혔고 종양 병기도 초 기에 해당하는 Ⅰ. Ⅱ기에 해당되는 환자와 진단 받 은 후 1년 이내 환자들이 많음을 나타냈다⁸⁵ 최의 연구에서는 유방암 환자 106명의 기초자료를 분석 하여 유방암 환자가 한의학에 기대하는 바와 유방 악의 한의학적 접근법에 대해 고찰하였다⁸⁶. 한의 연 구에서는 유방암화자의 한의약의료서비스 이용 현 황과 이에 영향을 미치는 예측요인을 분석하여 한 의약 의료를 많이 이용하고 있음을 밝히고 통합의 학적인 접근이 필요함을 시사하였다⁸⁷ 유방암절제 술 여성의 맥파오이⁸⁸ 및 심박변이도를 분석한 연 구와 용명 유방암과 자궁경부암에 미치는 다양한 인자 들에 대한 연구도 있었다⁹⁰. 그 외에 유방암환자에 서 유방점제술군과 유방보존술군에서의 방사선치료 의 부작용의 변화를 관찰한 연구가 있었다. 이는 한 의학연구소 논문집에 실려 있으나 한의학적인 내 용보다는 간호학적인 내용을 다룬 내용이었다⁹¹. 질 적 연구는 1편이었는데. 유방암 환자를 대상으로 항 암치료 부작용 및 한의학적 보완치료 경험에 관해 focus group interview 방식으로 진행하여 표준화된 보완요법 가이드라인 개발을 위한 기초자료를 마 련하영다⁹²

대조군 임상시험은 총 3편으로, 약침과 기공이 중재로 사용되었다. 약침을 사용한 연구에서는 유방암 절제술 여성을 대상으로 산양산삼약침 투여군이 생리식염수 투여군과 비교했을 때 스트레스저항도가 높아지고, 스트레스 수치가 낮아짐을 밝혔으나. 무작위 배정에 대한 언급은 없었다⁹³. 기공을 중재로 사용한 연구 2편은 동일한 연구진에 의해 수행되었는데, 선행연구는 유방절제술환자에서 기공이 건강증진 요인들의 증가를 가져왔음을 보였으며, 이는 무작위배정연구는 아니었다⁹⁴. 이후 유방절제술 후 항암치료 또는 방사선 치료가 완료된자를 기공군과 비기공군에 무작위 배정하여 기공이 자율신경계의 전체적인 활동성, 조절능력을 증가시

킴을 밝혔다⁹⁵. 3편의 연구 모두 시험대상자의 동의를 얻은 후 진행하였으며, 김 등⁹⁵의 연구에서만 IRB 의 슷인에 대한 기술을 확인할 수 있었다.

증례보고는 15편으로 임상연구 중 가장 높은 비율을 차지했다. 사용된 중재로는 겨우살이 추출물 주사⁹⁶, 림프마사지^{97,98}, 가슴수기치료⁹⁹, 침, 약침, 한약, 부항 등의 한의약 복합치료^{98,100-105}, 추나 치료¹⁰², 도침술 및 정맥자락술¹⁰⁶, 아로마 오일 마사지¹⁰⁷, 한약 단독치료^{108,109}, 전침치료¹¹⁰ 등이 있었다. 증례논문에서 임상적 의미가 있음을 보고한 평가지표는 통증^{96,99,102}, 전신적 기운상태⁹⁶, 신체기능평가⁹⁷, 증상^{100-102,106,108,110}, 상지의 둘레^{97,98,106,107}, 증상 관절가동범위^{100,102,106}, 부작용 점수 및 삶의 절^{102,108}, 우울감¹⁰⁸, 호르몬 검사 (FSH, LH)¹⁰⁸, 종양 사이즈^{104,105,109} 등이 있었다.

한편 기존 연구를 고참한 논문들을 살펴본 결과 실험논문, 침 치료, 보완대체의학, 발생위험인자 등 다양한 분야에 대해 분석 정리하였다. 이13는 2000 년부터 2007년까지 발표된 유방암에 대한 한약물 의 항암효과 관련 논문 32편을 분석하였다. 논문은 모두 실헊연구였으며 27편이 단일 한약물에 관한 연구였고 29편이 세포성장억제와 세포사멸 효과에 관한 연구였다. 단일약물로 가장 많은 연구가 진행 된 한약물은 콩이었으며, 이외에도 귀전우, 울금, 감 초, 마늘, 황금, 은행잎, 천궁, Echinacea, Gleditsin, Cordyceps militaris, 삼릉, 어성초, Peigallocatechin gallate, 유근피, 하고초, 단삼에 대해 유방암 세포 주에 대한 in vitro 실험을 통해 유효한 효과를 나 타냈음을 밝혔다. 향후 유방암에 대한 한약치료제 의 개발을 위해서는 임상연구를 통해 유효성을 확 인하고 안정성을 확보할 필요가 있음을 강조하고 있다. 또한 정 등 14은 유방암에 대한 중의학논문 49 편을 고찰하였는데, 세포 실험에서는 주로 세포독 성 및 사멸유도 효과에 대한 연구가 많았고, 동물 실험에서는 주로 쥐를 사용하여 다양한 약물의 종 양세포 성장 억제 효과를 확인하고 있었다. 하지만 실험연구가 임상실험으로 이어진 약물은 1례에 불 과했고 대부분의 임상연구는 항암치료와 병행하여

부작용 감소. 삶의 질 개선을 목표로 시행되었음을 밝히고 실험적 연구 자료를 바탕으로 체계적으로 설계된 임상연구를 통해 종양 억제 효과를 갖는 약물 개발 연구가 필요함을 언급하였다. 유방암의 침 치료 효과를 정리한 논문으로는, 이 등²⁰이 무작 위배젓임상연구 17편을 선젓하여 치료효과, 사용되 경혈, 치료기간을 분석하였다. 안면홍조 관련 임상 연구 7개. 통증 관련 임상연구 5개. 피로 관련 임상 연구 2개로 유방암의 특징적인 증상을 치료목표로 설정한 임상연구가 많음을 확인하였고 대부분 6~8주 의 치료를 설정하고 있음을 언급하였다. 유방암 환 자의 증상 관리를 위한 침 치료 진료지침이 부재 함을 밝히며, 향후 유방암에 대한 침 치료 임상연 구의 설계 및 시행의 필요성을 강조하였다. 박 등21 은 유방암의 보완대체의학적인 치료에 대한 관심 과 이용이 증가하고 있는 상황에서 유방암의 보완 대체의학적치료와 관련된 논문 75편을 고찰함으로 써 한의학적 치료법과의 통합을 모색하였다. 약물 요법 실험논문 23편을 분석한 결과, 국내와 달리 대부분 단미, 추출 성분 위주로 치료효과를 검증하 고 있음을 확인하였고. 비약물요법 16편을 통해 체 침, 이침, 전침, 릴리프밴드, 경혈 지압의 치료효과 를 확인하였으며, 설문연구 36편을 통해 보완대체 의학 이용정도 및 환자의 특성을 확인하였고, 한의 학적 치료 영역의 확장을 위해 환자에게 실제로 도움이 되는 임상연구의 필요성을 강조하였다. 김 등²²은 한의학서적과 연구에 기재된 여성유방질환 의 특이성을 정리하고, 한방의료기관에서의 유방암 진료 실태를 파악하였으며, 향후 다양한 실험연구와 임상연구가 지속되어야 함을 강조하였다. 권 등 23은 유방암의 발생위험인자에 대한 기존연구를 정리 분석하였는데, BRCA1 유전자양성일 경우 유방암 발병률이 증가하며, 출산 및 장기간의 모유수유는 유방암 발병률을 낮추며, 종양 전조단계인 이형성 이 있는 경우 위험성이 증가함을 밝히고 있다. 비록 과학적으로 검증되지 않았지만 한의학적으로 정서 적 원인을 유방암의 위험인자로 지목하는 관점을

소개하고 있다.

고참 논문 중 문헌 연구들도 있었는데 고문헌들 에 언급되는 유방암의 범위, 병인, 병기, 치법, 치방 을 정리함으로써 유방암에 대한 한의학적 이해를 높이고 치료 근거를 마련하는데 의미가 있다. 김 등24은 유방질환에 사용되는 治方 및 本草를 위주 로 한의학문헌 13종을 고찰하였다. 다양한 유방질 환 각각에 다용되는 치방, 약물구성, 다용되는 한 약물을 확인하였는데. 특히 현대의학에서 유방암에 해당하는 乳巖의 치방 및 약물구성에 대한 문헌정 리 내용은 현대 유방암의 한의학적 치료 근거를 제시핚과 동시에 새로운 한약 치료제 개발을 위한 기초자료로써 참고할만하다. 권 등25은 간편하고 적 은 비용이 드는 針灸治療와 직접 약물접촉으로 약 효가 발휘되는 針灸治療의 장점에도 불구하고 연 구보고가 적음을 밝히고 고전부터 현대에 이르는 29종의 문헌에서 유방질환에 활용되는 침구치료와 외치법을 고찰하였다. 위汁不下, 위汁自涌, 위癰, 乳巖의 치료에 사용되는 혈자리, 경락, 외치법을 정리하였으며, 유방질환에는 특히 족양명위경, 임 맥. 수태양소장경. 족소양담경. 족태양방광경이 많 이 사용됚을 확인하였다. 현대 유방암의 침구치료 법 및 외치법에 대한 치료 근거를 탐색하고 제시 한 점에서 참고할만하다. 이²⁶는 유방암의 발병, 증 상. 사회적 영향. 관련요인에 대한 경락학적 고찰 을 바탕으로 수궐음심포경을 억제하고 족소양담경 을 강화하는 경락학적 치료법을 제시하였는데, 유 방암에 대한 침구치료의 근거로 참고할만하다. 김 등2은 유방암의 검사, 진단, 치료에 대한 전반적인 내용을 정리함과 동시에, 문헌고찰을 통해 한의학 적 범주에서 유방암과 관련된 증후를 정리하고 병 기를 제시하였다. 현대 유방암에 대한 동서의학적 진단 및 치료의 접근을 통해 협진에 응용이 가능 한 근거자료로서 의미가 있다. 이 등12은 유방암에 대한 한의학적인 국내외 논문과 문헌자료를 고찰 하여 유방암 한의임상진료방향을 제시하고자 하였 다. 유방암에 대해 氣虛, 陰虛, 陽虛, 血虛, 濕痰, 血

瘀, 熱毒, 氣滯의 8개 증후별 主症과 次症, 舌脈을 정리하였고, 수술, 항암화학요법, 방사선요법, 내분 비요법, 한방 단독치료 각각의 치료시기별로 한의 임상 변증시치를 제시함으로써 임상에서 체계적인 접근을 위한 가이드라인 초안을 마련하였다. 유방 암의 한의치료는 단독 또는 서양의학적 치료와 함께 병행하여 부작용 완화, 항종양 효과 증진, 재발전이억제, 삶의 질 개선 등의 치료효과를 가지는데, 객관적 근거수준이 확인된 임상 가이드라인 마련을 위한 지속적인 연구의 필요성을 강조하고 있다. 김 등²⁸은 明淸代까지 문헌들에서 언급되는 유방의생리, 병리, 유방 종괴의 질환, 병인, 병기, 치료, 예후, 월경과의 관계를 정리함으로써 한의학적으로 유방암 치료의 접근을 모색하고자 하였다.

이상으로 이제까지 국내에서 발표된 유방암에 대한 한의학적 연구들의 경향성을 살펴보았으며. 연구방법에 따라 분류하고 그 결과를 정리하였다. 고찰논문, 실험논문, 임상연구의 종합적인 분석을 통해 유방암에 대한 한의학적 개념과 접근법을 정 립하고, 치료에 대한 효과 및 기전을 탐색하고, 치 료의 실제적인 유효성을 검증해보고자 하였으며, 결과적으로 유방암 치료에 제시된 치료법들의 활 용가능성을 확인하였다. 그러나 전체 연구 중 실험 연구가 많은 비중을 차지하였고, 주로 한약재에 대 한 효과 검증 및 기전 탐색 연구가 대부분으로, 기 타 한의약 치료와 관련된 연구는 부족한 것으로 나타났다. 또한 세포 및 동물 실험에서 효과를 보 인 약제를 실제로 활용한 임상연구는 찾아볼 수 없었다. 이에 향후 연구에서는 본 연구와 같은 고 찰논문을 통해 도출된 결과를 바탕으로, 실험실적 연구에서 입증된 자료 혹은 개별 증례에서 효과를 보인 데이터를 근거로 한 체계적인 대규모 임상시 험 수행이 필요하겠다. 또한 한약재 외에 침, 약침, 뜸과 같은 여러 중재를 이용한 유방암 연구도 활 발히 이루어져야 할 것이다.

더불어 본 연구는 유방암에 대한 국내 한의학계 의 연구 상황을 파악하여 보완 연구가 필요한 영 역을 확인하기 위함을 밝히는 데에 목적을 두고 있으며, 전 세계적인 연구 동향 분석을 위한 사전 작업이라는 점에서 그 의의를 찾을 수 있을 것이다. 추후 국외 연구 특성을 파악하고, 그 결과를 토대로 국내 연구와 비교 고찰할 것이며, 궁극적으로는 국내외 연구 사례를 종합하여 유방암 환자들에대한 치료 방법을 실증하는 방식의 연구를 진행할 것이다.

V. 결 론

한국한의학연구원에서 운영하는 database인 전통의학정보포털(oasis.kiom.re.kr)을 통해 '유방' 또는 '乳房'을 검색어로 하여 검색된 논문 중 83편의 논문을 고찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1. 총 83편의 논문 중 고찰논문 12편(14.5%), 실험 논문 44편(53%), 임상연구논문은 27편 (32.5%) 이었으며, 임상연구 중 증례보고가 15편이었다.
- 2. 유방암에 관한 실험논문은 총 44편으로 가장 높은 비율을 차지하였으며, 세포실험은 42편, 동물실험 4편이었다. 단일 본초 추출물 혹은 유효성분, 복합 한약처방에 대한 세포 및 동물 단계에서의 효능 및 기전탐색 연구가 이루어졌다.
- 3. 유방암에 대한 임상연구는 총 27편으로, 단면연구 8편, 대조군 임상시험 3편, 증례연구 15편, 질적 연구 1편이었다. 단면연구에서는 유방암 환자의 기본적 특성을 분석하였으며, 임상연구의 중재로는 약침, 한약, 마사지, 기공, 침, 전침, 뜸이 사용되었다. 증례연구에서는 증상개선, 삶의 길 개선, 종양크기 변화 등을 보고하였다.
- 4. 유방암에 대한 고찰논문은 乳巖의 개념, 病因病機, 治方 및 本草, 침구치료와 외치법, 한의 임상 변증시치에 대한 문헌적 고찰연구뿐만 아니라 기존 발표된 연구를 정리한 연구도 이루어지고 있음을 알 수 있었다.

참고문헌

- 1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J clin* 2014:64(1):9-29.
- 2. Park B, Choi KS, Lee YY, Jun JK, Seo HG. Cancer screening status in Korea, 2011: results from the Korean National Cancer Screening Survey. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012:13(4): 1187-91.
- 3. https://www.cancer.go.kr/lay1/S1T639C641/contents.do
- 4. Lee NH, Lee KW, Yoo HS, Lee JS. A Preliminary Study for Development of Clinical Practice Guidelines of Korean Medicine in Breast Cancer. J Korean Obstet Gynecol 2016:29(2):47-65.
- 5. Woo HD, Kim HS, Lee JH, Kim HM, Han SW, Kim SY, et al. Toxicity and Tolerability Study of Adjuvant TAC Regimen Chemotherapy in Korean Patients with Breast Cancer. J Breast Cancer 2011:14(S):S44-9.
- Huang Z. Bcl-2 family proteins as targets for anticancer drug design. Oncogene 2000:19(56): 6627-31.
- Seo JY, Yi M. Distress and Quality of Life in Cancer Patients Receiving Chemotherapy. Asian Oncol Nurs 2015:15(1):18-27.
- 8. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvão DA, Pinto BM, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2010:42(7): 1409-26.
- Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2001:19(14):3306-10.
- 10. Rees RW, Feigel I, Vickers A, Zollman C, McGurk

- R, Smith C. Prevalence of complementary therapy use by women with breast cancer. A population-based survey. *Eur J Cancer* 2000; 36(11):1359-64.
- Li X, Yang G, Li X, Zhang Y, Yang J, Chang J, et al. Traditional Chinese medicine in cancer care: a review of controlled clinical studies published in chinese. *PLoS One* 2013;8(4): e60338.
- 12. Lee NH, Lee KW, Yoo HS, Lee JS. A Preliminary Study for Development of Clinical Practice Guidelines of Korean Medicine in Breast Cancer. J Korean Obstet Gynecol 2016;29(2):47-65.
- 13. Lee JH, Yoo DY. Meta Analysis of researches about herbal extracts used in breast cancer in South Korea since 2000. *Daejun University Korean Medicine Research Institute* 2007:16(2):241-9.
- Jerng UM, Jeong JS, Park JW, Jung HS, Yoon SW. Recent Studies of Breast Cancer in Traditional Chinese Medicine Journals. J Korean Obstet Gynecol 2009:22(1):263-78.
- Kwon EJ, Kang HJ, Lee YH, Lee TK. Effect of Scutellaria barbata. D Don on Mammary Carcinoma cells. J Korean Obstet Gynecol 1999;12(2):148-82.
- 16. Jung YC, Park YS, Kim DC. Shipyeukmiyeugi-eum Extracts Suppressed Tumor Growth through Immunomodulatory Effects on MCF-7. J Korean Obstet Gynecol 2012:25(3):40-60.
- 17. Shim BS, Myung EG, Kang H. Inhibitory Effects of Citaowan on Metastatic Cancer Growth and Agiogenesis in an Orthotopic Model of Breast Cancer. *JPPKM* 2006;20(6):1502-6.
- Jo HJ, Yang SJ, Cho SH, Cho SI. Anti-proliferation effect of Gyulyupsanbyonbang extracts on MCF-7 cells. J Korean Obstet Gynecol 2007:20(1):50-60.
- 19. Hyun DH, Kim JK, Choi DY, Kim CH, Park

- WH. Inhibition of growth of the established 3-methyl-DAB-induced mammary cancer in mice and lung endothelial cells by Gamissangwhatang. *Korean J Oriental Medical Pathology* 1997: 11(2):108-12.
- Lee YJ, Lee SY, Jung YH, Lee SY, Jang JB, Hwang DS. A Review on Randomized Controlled Clinical Study on Acupuncture Treatment of Breast Cancer Patients. J Korean Obstet Gynecol 2016:29(1):78-91.
- 21. Park YG, Kim DC. Systemic Review on Complementary and Alternative Medicine for Breast Cancer. *J Korean Obstet Gynecol* 2009: 22(3):205-22.
- 22. Kim YS, Lim EM. The Research of Oriental Obstetrical & Gynecological Point of View on Woman's Breast Disease. *J Korean Obstet Gynecol* 2012:25(3):103-16.
- 23. Kwon EJ, Lee TK. Study on the Risk Factor of Breast Cancer. *J Korean Obstet Gynecol* 1998:11(2):193-228.
- 24. Kim EI, Yoo DY. A literatual study on Prescription about the breast disease. *Daejun University Korean Medicine Research Institute* 2004:13(1):129-46.
- 25. Kwon IH, Jeong JH. A literatual study on Acupunctural and External therapy about the breast disease. *Daejun University Korean Medicine Research Institute* 2001:10(1):67-78.
- 26. Lee BH. A Short Review on the Breast Cancer from the Viewpoint of Meridian Theory. *Korean Journal of Acupuncture* 2012:29(2):157-65.
- 27. Kim HJ, Lee DN. The Research of Oriental & Western Medical Point of View on Women Breast Cancer. Semyoung University Korean Medicine Research Institute 2011:14(1):29-49.
- 28. Kim JJ, Lee KS, Song BK. A Bibliographic

- Study on the treatment of the breast mass. J Korean Obstet Gynecol 1998;11(2):29-43.
- Soule HD, Vasquez J, Long A, Albert S, Brennan M. A human cell line from a pleural effusion derived from a breast carcinoma. J Natl Cancer Inst 1973;51(5):1409-13.
- Levenson AS, Jordan VC. MCF-7: the first hormone-responsive breast cancer cell line. Cancer Res 1997:57(15):3071-78.
- 31. Burdall SE, Hanby AM, Lansdown MR, Speirs V. Breast cancer cell lines: friend or foe? *Breast Cancer Res* 2003:5(2):89-95.
- 32. Dickson RB, Bates SE, McManaway ME, Lippman ME. Characterization of estrogen responsive transforming activity in human breast cancer cell lines. *Cancer Res* 1986:46(4 Pt 1):1707-13.
- 33. Shon YH, Kim MK, Park SD, Nam KS. Effect of Thesium Chinense Turczaninow on Breast Cancer Chemopreventive enzyme activity in In vitro. *Korean J Oriental Medical Pathology* 2006:20(3):675-9.
- Yang KR, Song HS. Effect of Snake Venom Toxin from Vipera lebetina turanica on Breast Cancer Cells. J Acupunct Res 2009:26(3):27-38.
- 35. Song BD, Kim SR, Kim SH, Shin YC, Ko SG. Apoptosis Induction of MCF-7 Human Breast Carcinoma Cells by Butein. *JPPKM* 2010; 24(3):385-9.
- 36. Jin MH, Hong SH, Park C, Choi YH, Park SE. Anti-cancer Effects of Oldenlandia diffusa, Cremastra appendiculata and Fritillaria thunbergii on MCF-7 Cells. JPPKM 2014:28(3):310-6.
- 37. Hong SH, Han MH, Choi YH, Park SE. Induction of p53-Dependent G1 Cell Cycle Arrest by Rhus verniciflua Stokes Extract in Human Breast Carcinoma MCF-7 Cells. *Korean J Orient*

- Int Med 2015;36(1):13-21.
- 38. Jeong KA, Park KM, Cho SH. Anti-proliferative effect of Sam-nueng(Sparganii Rhizoma) extract on MCF-7 cells. *J Korean Obstet Gynecol* 2006: 19(1):166-77.
- 39. Song YR, Kim JE, Yang SJ, Park KM, Jung SJ, Cho SH. Effects of Trogopterorum Faeces on the Apoptostic Cell Death in Breast Cancer Cells. J Korean Obstet Gynecol 2015:28(1): 45-57.
- 40. Yang SJ, Cho SH, Cho SI, Na WM. Antiproliferative Effect of Ulmi Pumilae Cortex Extracts on MCF-7 cells. *J Korean Obstet Gynecol* 2007:20(3):35-44.
- 41. Jo HJ, Yang SJ, Cho SH, Cho SI. Antiproliferation effect of Gyulyupsanbyonbang extracts on MCF-7 cells. *J Korean Obstet Gynecol* 2007:20(1):50-60.
- 42. Ban HR, Cho SH, Pak KM. Anti-proliferative effect of Guichulpajing-Tang extract on MCF-7 cells. *J Korean Obstet Gynecol* 2006:19(1):155-65.
- 43. Jeong JY, Yang SJ. Anti-proliferative effects of Whalakhyoryoung-Dan extract on MCF-7 cells. *J Korean Obstet Gynecol* 2006:19(3):13-24.
- 44. Suh JM, Yoo DY. Effect of Chungkan-Haewul
 -Tang on Anti-inflammatory, Analgesic action,
 Immunocytes and MCF-7 cells. *J Korean Obstet*Gynecol 1997:10(2):69-83.
- 45. Lee JN, Park KM, Cho SH. Antioxidative and Anti-proliferative Effects on MCF-7 Human Breast Cancer Cells of Ikiyangyoung-Tang. *J Korean Obstet Gynecol* 2007;20(1):32-49.
- 46. Seo KJ, Park KM, Joh SH, Yang SJ. Effects of Taraxaci Herba on Cell Death in Breast Cancer Cells. J Korean Obstet Gynecol 2015; 28(2):1-14.
- 47. Cho SI, Jung S, Kim HW, Park JE, Kim YG.

- Inhibition of Cellular Proliferation by CURCUMAE LONGAE Rhizoma Extracts on MCF-7. Kor J Herbology 2006;21(1):71-7.
- 48. Yeo SW, Seo JC, Choi YH, Jang KJ. Induction of the Growth Inhibition and Apoptosis by Beevenom in Human Breast Carcinoma MCF-7 Cells. *J Acupunct Res* 2003:20(3):45-62.
- Kim WJ, Choi YK, Woo SM, Park NG, Jung HI, Kim YG, et al. Anti-cancer Effects of Costunolide in Estrogen Receptor Positive MCF-7 Breast Cancer Cells. JPPKM 2013:27(3):306-12.
- 50. Kim JN, Chae H, Kwon YK, Kim BJ. Effects of Schisandra Chinensis on Human Breast Cancer Cells. *JPPKM* 2014:28(2):162-8.
- 51. Kim JM, Lee YR, Hwang JK, Kim MS, Kim HR, Park YJ, et al. Effects of Flos Sophorae Ethanol Extract on NF-κB Dependent MMP-9 Expression in Human Breast Cancer Cell. JPPKM 2014:28(1):22-8.
- 52. Jung IH, Jo IJ, Park C, Choi YH, Park DI. Antiproliferative effect of Houttuynia cordata Thunb was Associated with the Inhibiton of Cyclooxygenase-2 Expression in Human Breast Carcinoma Cells. JPPKM 2006;20(3):690-6.
- 53. Kim MS, An WG, Lee JC. Inhibitory effect of Rhus verniciflua Stokes extract in MCF-7 human breast cancer cells. *Herbal Formula Science* 2016:24(4):283-8.
- 54. Yoon WY, Kim DC. Toosendan Fructus Induces Apoptotic Cell Death in MCF-7 Cell, Via the Inhibition of Bcl-2 Expression. J Korean Obstet Gynecol 2015;28(2):1-14.
- 55. Jeong SM, Jeong MK, Ko SG, Choi YK, Park JH, Jun CY. Effect of Arresting MCF-7 Human Breast Carcinoma Cell at G2/M Phase of Trichosanthes Kirilowii. *JPPKM* 2011:25(5): 857-62.

- 56. Kim JH, Jung EH, Yoo DY. Effects of Cuscutae Semen Water Extract on Apoptosis of MCF-7 Human Breast Cancer Cells. *J Korean Obstet Gynecol* 2014:27(2):12-22.
- 57. Im KJ, Jang SB, Yoo DY. Anti-cancer Effects of Dendropanax Morbifera Extract in MCF-7 and MDA-MB-231 Cells. *J Korean Obstet Gynecol* 2015:28(2):26-39.
- 58. Yoo GS, Lee JM, Lee CH, Jang JB, Lee KS. Study of Apoptosis by Scirpi Tuber in Hela Cell and MCF-7 Cell. *J Korean Obstet Gynecol* 2011:24(3):1-13.
- 59. King KL, Cidlowski JA. Cell cycle regulation and apoptosis. *Annu Rev Physiol* 1998:60:601-17.
- 60. Yin H, Zhu M. Free radical oxidation of cardiolipin: chemical mechanisms, detection and implication in apoptosis, mitochondrial dysfunction and human diseases. *Free Radic Res* 2012: 46(8):959-74.
- 61. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol* 2007:35(4):495-516.
- 62. Miyashita T, Krajewski S, Krajewska M, Wang HG, Lin HK, Liebermann DA, et al. Tumor suppressor p53 is a regulator of bcl-2 and bax gene expression in vitro and in vivo. *Oncogene* 1994:9(6):1799-805.
- 63. Petak I, Houghton JA. Shared pathways: death receptors and cytotoxic drugs in cancer therapy. Pathol Oncol Res 2001:7(2):95-106.
- 64. Yadav N, Kumar S, Marlowe T, Chaudhary AK, Kumar R, Wang J, et al. Oxidative phosphorylation-dependent regulation of cancer cell apoptosis in response to anticancer agents. *Cell Death Dis* 2015 Nov 5:6:e1969.
- 65. Lee HJ, Kim MC, Lim BR, Bae GE, Kim HW, Kwon YK, et al. Effects of Sophorae Radix on Human Breast Adenocarcinoma Cells. Korea

- Journal of Oriental Medicine 2012;18(1):75-84.
- 66. Nasmyth K. Viewpoint: putting the cell cycle in order. *Science* 1996;274(5293):1643-5.
- 67. Vermeulen K, Van Bockstaele DR, Berneman ZN. The cell cycle: a review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer. *Cell Prolif* 2003:36(3):131-49.
- 68. Kanzawa T, Kondo Y, Ito H, Kondo S, Germano I. Induction of autophagic cell death in malignant glioma cells by arsenic trioxide. *Cancer Res* 2003:63(9):2103-8.
- 69. Hwang JK, Kim JM, Kim MS, Kim HR, Park YJ, You YO, et al. Chrysanthemum zawadskii var. latilobum Extracts Inhibits of TPA-induced Invasion by Reducing MMP-9 Expression Via the Suppression of NF-κB Activation in MCF-7 Human Breast Carcinoma Cells. JPPKM 2013: 27(6):782-8.
- Hwang JK, An CG, Kim SC, Lee SH, Park SH, Ryu DG, et al. Extracts of Desmodii Herba Inhibits of TPA-induced invasion in MCF-7 Human Breast Carcinoma Cells. JPPKM 2014: 28(5):494-8.
- 71. https://www.atcc.org/Products/All/HTB-26.aspx
- 72. Shon YH, Kim HC, Nam KS. Effect of Genistein on Chemopreventive Activity of Human Brest Cancer. *JPPKM* 2006:20(1):88-92.
- 73. Jin MH, Park SY, Kang YG, Shim WS, Hur HS, Hong SH, et al. Anti-cancer Effects of Oldenlandia diffusa, Cremastra appendiculata and Fritillaria thunbergii on MDA-MB-231 Human Breast Cancer Cells. Korean J Orient Int Med 2014;35(2):133-44.
- 74. Ban HR, Cho SH, Park KM, Yang SJ. Effects of Gleditsiae Spina(GS) on Gene Expression of Human Breast Cancer Cells. J Korean Obstet Gynecol 2009:22(2):94-118.

- 75. Kim JE, Park SY, Choi CW, Kim KS, Kim KO, Wei TS, et al. Effects of Citri Reticulatae Viride Pericarpium on the Apoptotic Cell Death in Breast Cancer Cells. J Korean Obstet Gynecol 2015;28(2):40-54.
- 76. Jang SB, Yoo DY. Effects of Chelidonium Majus Extract on Apoptosis Induction of MDA-MB-231 Human Breast Cancer Cells. J Korean Obstet Gynecol 2015;28(2):15-25.
- 77. Hong SH, Park SE. Caspase-dependent and Akt-pathway Regulated Rhus Verniciflua Stokes Extract-induced Apoptosis in Human Breast Carcinoma MDA-MB-231 Cells. *Korean J Orient Int Med* 2017;38(4):409-18.
- 78. Kim CH, Choi YK, Kim WY, Shin YC, Ko SG. Anti-cancer Effects by Saussurea lappa Clarke in Highly-metastatic MDA-MB-231 Breast Cancer Cells. *JPPKM* 2011:25(6):968-74.
- 79. Yong HS, Ko SG. Inhibition of cellular proliferation and apoptosis by Scutellaria Baicalensis in MDA-MB-231 breast cancer cells. Korean J Orient Int Med 2004:25(3):451-60.
- 80. Schrey MP, Patel KV. Prostaglandin E2 production and metabolism in human breast cancer cells and breast fibroblasts. Regulation by inflammatory mediators. *Br J Cancer* 1995;72(6):1412-9.
- 81. Szöllösi J, Balázs M, Feuerstein BG, Benz CC, Waldman FM. ERBB-2 (HER2/neu) gene copy number, p185HER-2 overexpression, and intratumor heterogeneity in human breast cancer. *Cancer Res* 1995:55(22):5400-7.
- 82. Park YS, Han JY, Lee TK, Kim DI. Growth inhibitory and antioxidative effects of crude methanolic axtract from Euonymus alatus(Thunb.) Sieb on SKBR3 human breastcancer cell line. Korean J Orient Int Med 2005:18(1):45-54.
- 83. Kim JS, Lee TK, Kim DI. A study of antiproliferative

- effect by Euonymus alatus (Thunb.) Sieb water-extract on SKBR3 human breast cancer cell line. *Korean J Orient Int Med* 2005:18(4): 1-9.
- 84. Song KC, Choi BL, Lee YY, Yoo HS, Seo SH, Choi WJ, et al. The Clinical study in 60 cases for breast cancer patients on the effects by Hangamdan. *Korean J Orient Int Med* 2001: 22(4):669-74.
- 85. Joo JH, Park SW, Kim SM, Choi HS, Kim KS. Clinical Characteristics Analysis of 58 Patients with Breast and Gynecologic Cancer in Oriental Hospital. *JPPKM* 2014;28(5):571-5.
- 86. Choi JY, Lee JY, Kim ES, Lee SH, Jung HS, Lee JM, et al. Clinical Data Analysis of 106 Breast Cancer Patients Who Received Oriental Medical Treatment. J Korean Obstet Gynecol 2008:21(4):228-36.
- 87. Han DW, Kim YY, Choi SJ, Hwang JH. Determinants on Korean Medicine Use among Breast Cancer Patients. *spkom* 2012:16(3):37-51.
- 88. Kim GC, Park SW, Kim YS, Kim YH. A Study on the Pulse Wave Parameter in Post Mastectomy Women. Korean J Acupunct 2011;28(4):101-12.
- 89. Kim GC, Park SW, Kim YS. A study on the Heart Rate Variability(HRV) in Post Mastectomy Women. *Korea Journal of Oriental Medicine* 2011:17(1):141-51.
- 90. Yang EJ, Chang JH. A Study for the variable factors affecting breast cancer and cervical cancer. The journal of East-West Medicine 2015:40(4):29-38.
- 91. Cheon MH. Survey for the Side effects of Radiation Therapy Following Breast Cancer Surgery: Cornparision of Modified Raidcal Mastectomy and Breast Conservative Surgery. Daejun University Korean Medicine Research

- Institute 1997;5(2):473-84.
- 92. Han SA, Jang BH, Hwang DS, Suh HS. Experiences of Treatment-Related Side Effects and Supportive Care with Korean Medicine in Women with Breast Cancer A Focus Group Study. *J Korean Obstet Gynecol* 2017:30(1): 85-94.
- 93. Kim GC, Park SW, Kim YS. Effect of Heart Rate Variability, Pulse Wave Velocity in Women of Breast Cancer Patients Care by Mountain Cultivated Ginseng Pharmacopuncture. J Korea Instit Orient Med Diagn 2011:15(3):245-59.
- 94. Kim YS, Kim GC, Kwak YS, Lee HW. The Effect of Qigong on the Health Promotion in Post-mastectomy Women. *spkom* 2010:14(3): 37-49
- 95. Kim YS, Lee JW, Kim YH, Oh MJ, Kim GC. Effects of Qi Gong Exercise on the Immune Response, Pulse Wave Parameter and Heart Rate Variability (HRV) for Post Mastectomy Women. J Korea Instit Orient Med Diagn 2015: 19(2):75-90.
- 96. Ha JI, Jeong SH Clinical experience of immunotherapy using Mistletoe on metastatic breast cancer patients. J Korean Obstet Gynecol 2001:14(3): 209-17.
- 97. Jung SH, Ha JI, Kim KH, Park HS, Kim SW. Clinical study on each case of secondary lymphedema in ovarian ca. and breast ca. which was cured by lymph massage. *J Korean Obstet Gynecol* 2001:14(2):249-62.
- 98. Kim EG, Yoon EH, Song SC, Lee SN, Hwang MS. A Case Report of lymphedema due to axillary lymph node dissection. *The Journal of The Korea Institute of Oriental Medicine Informatics* 2008:14(2):95-103.
- 99. Jung JW, Choi KH, Pil GM. A case of phyllodes

- tumors of breast with Korean medical treatment include manipulation therapy. *J KAMG* 2014: 14(1):83-98.
- 100. Kwon JM, Kim DC. Traditional Korean Medicine Management of Complications of Breast Surgery
 A Case Report of Complications After Breast Surgery. J Korean Obstet Gynecol 2010:23(4) :176-86.
- 101. Han GJ, Lee AR, Jung JS, Seong S, Kim SS. A Case Study of a Patient with Breast Cancer Treated with a Combination of Traditional Korean Medicine and Chemotherapy. Korean J Orient Int Med 2017:38(5):820-7.
- 102. Bae YH, Lee CH, Kim HS, Kim HS, Suh CY, Kim NH, et al. A Case Report of Harpagophyti Radix Pharmacopuncture for the Patient with Breast Cancer Transpered to Spine. The Journal of Korea CHUNA Manual Medicine for Spine & Nerves 2015:10(1):117-27.
- 103. Kim SK, Lim CS, Kim MY, Koo BM, Yang DH. Clinical Observation on One Case of Paraplegia by Bone Metastasis of Breast Cancer. The Journal of Korea CHUNA Manual Medicine for Spine & Nerves 2008:3(2):9-18.
- 104. Han JB, Ha TH, Kim SS, Seong S. Case of Complete Remission of Breast Cancer Metastasized to Lung Treated by Traditional Korean Therapy. JPPKM 2013:27(6):818-22.
- 105. Kim CS. 1 Case of Breast Cancer Treated. Journal of Somun 2007;10(1):97-102.
- 106. Jang EH, Kim SY, Kim HS, Kim SC. Acupotomy and venesection in Upper Limb Lymphedema and Peripheral neuropathy following Breast Cancer Surgery. *Journal of Pharmacopuncture* 2009:12(4):119-26.
- 107. Oh SY, Kim HN, Jung KJ, Kim JS, Cho CK, Yoo WS. Effects of Decongestive Lymphatic

- Therapy for Lymphoedema in Women With Breast Cancer. *J of Kor Traditional Oncology* 2007:12(1):15-24.
- 108. Zheng HM, Lee YW, Yoo HS, Cho CK. Case Study of a Breast Cancer Patient Accompanying with Hot Flush by Tamoxifen Whose Condition Was Improved by Jayeumganghwa-tang. *Korean J Orient Int Med* 2010:31(2):395-400.
- 109. Kim CY, Park JW, Yoon SW, Jung HS, Choi

- WC. A case of breast cancer Patient Treated with Allergen Removed Rhus Verniciflua Stokes (ARV). *J of Kor Traditional Oncology* 2007; 12(1):67-73.
- 110. Park JH, Lee JS, Cho CK, Yoo HS. Electroacupuncture for the Treatment of the Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Patient: A Case Report. J of Kor Traditional Oncology 2015:20(1):1-9.