

## 암에 대한 약침치료의 국내 동물모델 연구 현황<sup>※</sup>

유희경, 구분혁, 석경환, 이주현, 류수형, 이수연, 김민정, 박연철, 백용현, 박동석, 서병관\*

경희대학교 한의과대학 침구의학교실



### [Abstract]

#### The Current Research Methodology of Pharmacopuncture for the Treatment of Animal Cancer Models in Korea<sup>※</sup>

Hee Kyoung Ryu, Bon Hyuk Goo, Kyung Hwan Suk, Ju Hyeon Lee,  
 Soo Hyeong Ryu, Su Yeon Lee, Min Jeong Kim, Yeon Cheol Park,  
 Yong Hyeon Baek, Dong Suk Park and Byung Kwan Seo\*

Department of Acupuncture & Moxibustion Medicine, College of Korean Medicine,  
 Kyung Hee University

**Objectives** : The purpose of this study is analyzing the current research methodology of pharmacopuncture for the treatment of animal cancer models.

**Methods** : Four electronic databases were searched for animal studies published from January 2000 to September 2014 onward using these search terms "cancer, anticancer, pharmacopuncture, beevenom". Selected articles were described about animal cancer models. The methods used to induce cancer and the outcome measures used to assess the effects of pharmacopuncture on animal cancer models were analyzed.

**Results** : 37 articles were included. For producing animal cancer models BALB/C mice(n=22) and C57BL/6 mice(n=17) were selected. And intravenous injection of B16-F10 melanoma cells into tail vein(n=14) or intraperitoneal injection of sarcoma-180 cells(n=14) were frequently used to induce cancer. Various pharmacopunctures were injected into acupoints CV<sub>12</sub>(n=19), ST<sub>36</sub>(n=8), BL<sub>18</sub>(n=8) or peritoneal cavity(n=6), tumor site(n=2), tail vein(n=2). Outcome measures were categorized into anti-cancer, anti-metastasis, general condition, cytotoxicity, immune response, toxicity. Median Survival Time(MST) and increase of life span(ILS)(n=26) was frequently used for evaluating anti-cancer effects. And pulmonary colonization assay(n=13) was frequently used for evaluating anti-metastasis effects

**Conclusions** : Based on these data, further research would be needed to ascertain the effectiveness of pharmacopuncture for treating cancer and broaden the range of clinical applications.

#### Key words :

Cancer;  
 Pharmacopuncture;  
 Bee venom;  
 Animal model

Received : 2014. 10. 31.

Revised : 2014. 11. 24.

Accepted : 2014. 11. 27.

On-line : 2014. 12. 20.

※ This study was supported by a grant from the Traditional Korean Medicine R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea(HI13C0379)

\* Corresponding author : Department of Acupuncture & Moxibustion Medicine, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, 892, Dongnam-ro, Gangdong-gu, Seoul, 134-727, Republic of Korea  
 Tel : +82-2-440-6292 E-mail : seohbk@hanmail.net

# 1. 서론

암은 국내 사망원인 1위 질환으로, 국내전체 암 발생자 수는 2011년 통계에서 약 22만 명으로 추산되며, 암으로 인한 사망은 점점 증가하고 있는 추세이다<sup>1)</sup>. 2014년 WHO는 전 세계적으로 암환자 수가 2008년 1,270만 명에서 2012년 1,410만 명으로 증가하였고, 이러한 추세가 지속된다면 향후 20년 후 암환자의 수는 대략 2,500만 명에 육박할 것으로 예상된다고 발표하였다<sup>2)</sup>.

암의 진단법 및 치료법 발전으로 암 환자의 생존율은 증가하였으나, 화학치료 또는 방사선치료는 피로, 수면장애, 불안증, 우울증, 오심, 구토 등 상당한 부작용을 생길 수 있다.

이와 같은 항암치료 부작용은 개선 또는 관리하기가 쉽지 않으며, 환자의 삶의 질 저하를 유발할 수 있고, 이러한 한계를 극복하기 위하여 세계 각국에서 대체의학을 찾는 사람이 증가하고 있다는 보고가 있다<sup>3,4)</sup>.

약침요법은 본초학적으로 유효한 약물을 증류 또는 알코올 추출 등의 방법을 사용하여 주사액으로 만들어 경락학적으로 유효한 경혈이나 아시혈 또는 피부 양성 반응점에 주입함으로써 침 자극 효과와 약물의 상승효과를 나타내어 생리기능을 강화시키고 병리적인 상태를 개선하는 방법이다<sup>5)</sup>.

약침은 추간관탈출증<sup>6,7)</sup>, 골관절염<sup>8)</sup>, 안면마비에 동반된 이후통<sup>9)</sup> 등 다양한 질환의 치료에 쓰이고 있으며, 또한 한국과 중국에서는 암과 관련된 증상을 완화시키기 위하여

널리 쓰이고 있다<sup>10)</sup>. Cheon et al<sup>11)</sup>은 근거 수준이 강력하지는 않지만 약침은 암과 관련된 통증, 항암 화학요법에 의한 구역과 구토, 장폐색, 탈꼭질, 소화기 질환 등에 증상의 완화와 삶의 질(QoL)의 증가에 도움이 될 수 있다 하였다.

암치료에서 약침의 효과 및 그 기전을 확인 할 수 있는 동물실험은 비교적 활발히 진행되고 있으나<sup>12)</sup>, 그에 관한 정리 및 분석 과정은 없었다.

이에 저자는 2000년부터 2014년 9월까지 국내의 암 동물모델에서 약침의 효능 및 그 기전을 연구한 논문을 선별하여 암동물의 제작방식, 치료방법, 평가방법을 분석하여 고찰해보고자 하였다.

## II. 대상 및 방법

### 1. 연구대상

본 연구는 <대한침구의학회지>, <대한한의학회지>, 한국학술정보, 한국전통지식포털을 통해 2000년 1월부터 2014년 9월까지 국내의 암치료에서 약침의 효과를 확인하기 위한 동물모델을 대상으로 한 *in vivo* 실험논문을 검색하였다. 검색어로는 “암(cancer), 항암(anticancer), 약침(pharmacopuncture), 봉독(bee venom)”을 배합하여 사용하였다.

동물모델 연구현황을 파악함에, 인간 대상의 케이스 임

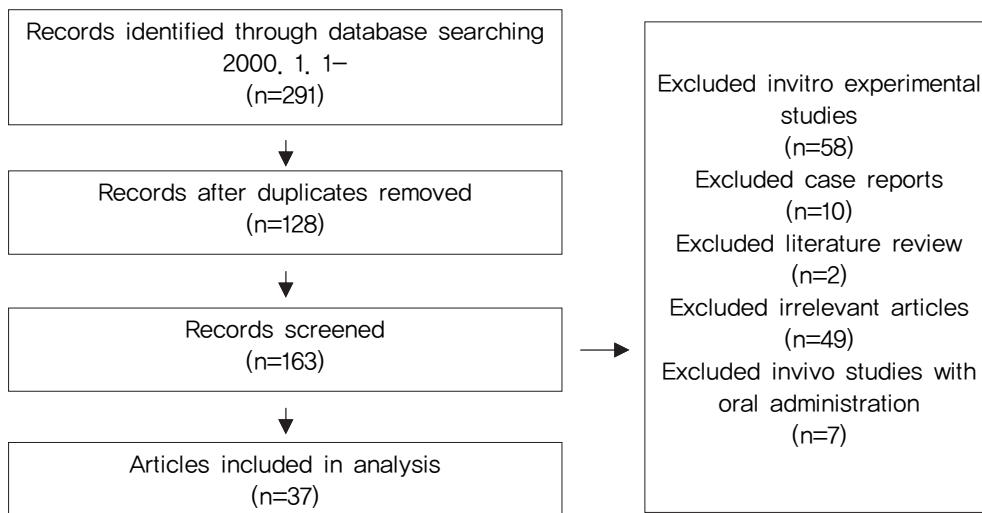


Fig. 1. Flow diagram of the study selection process

상연구와 *in vitro* 세포 수준의 실험연구 및 문헌조사 연구는 제외하였다. *In vivo* 실험연구 중 약물의 경구투여는 제외하였고, 경혈이 아니더라도 복강 내 약침 혹은 약물 주입은 약침의 범주에 포함하였다.

## 2. 연구방법

검색된 논문은 제목과 초록을 확인하였고, 미리 정한 기준에 따라 논문을 분석하였다. 논문 선정의 기준과 과정은 Fig. 1에 요약하였다.

Data extraction form은 암 동물모델 제작을 위하여 사용된 동물(species, strain, sex), 암 모델 제작(tumor cell line, site of tumor injection), 사용된 약침의 종류와 시술부위, 약침처치 후 평가방법(anti-cancer, anti-metastasis, general condition, cytotoxicity, mechanism, immune response, toxicity)으로 구성되었다.

## III. 결 과

총 37편의 논문을 최종 선정하였고, 세부 연구로 총 44건의 암 동물모델연구가 있었다.

### 1. 암 모델 제작

44건 모두 생쥐(mouse)를 사용하였으며, 사용된 종은 BALB/C가 22건, C57BL계가 19건 중 C57BL/6가 17건, ICR이 3건이었다(Fig. 2).

사용된 암종은 B16-F10 melanoma cell이 15건으로 가장 많이 사용되었고, 그 중 14건이 꼬리정맥으로 암세포를 주입하였고, 그 외 1건은 암종을 피하로 주사하여 암을 유발하였다.

다음으로 sarcoma-180 cell을 복강에 주입하여 sarcoma를 유발한 것이 14건으로 많았다. 이 외에도 colon 26-L5 carcinoma cell이 7건, B16 melanoma cell 3건 있었고, LLC lung cancer cell, NCI-H460 human lung cancer cell, LNCaP human prostate cancer cell, Ehrlich ascites tumor cell(EATC) 및 7,12-dimethyl-benzanthracene(DMBA) 약품으로 암을 유발한 연구가 각 1건씩 있었다(Fig. 3).

## 2. 약침의 종류 및 처치

사용된 약침의 종류 및 시술 부위를 Table 1에 정리하였다. 사용된 경혈의 빈도는 중완(CV<sub>12</sub>)이 19건, 족삼리(ST<sub>36</sub>) 및 간수(BL<sub>18</sub>)가 각 8건으로 많이 사용되었다. 그 외 관원(CV<sub>4</sub>)·폐수(BL<sub>13</sub>)·위수(BL<sub>21</sub>)·중부(LU<sub>1</sub>)가 각 1회씩 사용되었다(Fig. 4). 그 외 복강으로 주사한 것이 6건 있었고, 암 발생부위에 직접적으로 주입하거나, 꼬리정맥으로 주입한 것이 각 2건 있었다.

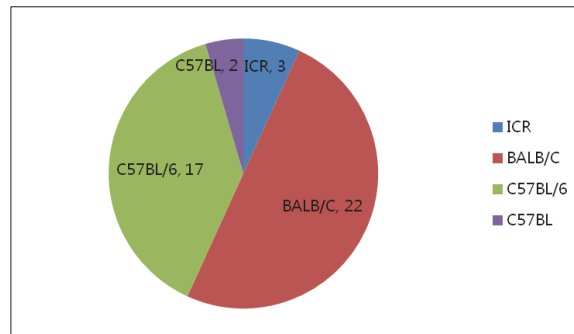


Fig. 2. Strain of animal

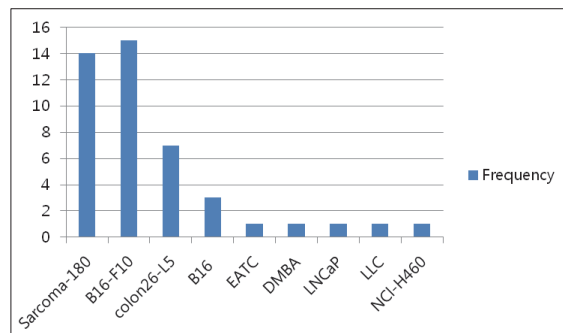


Fig. 3. Cell line

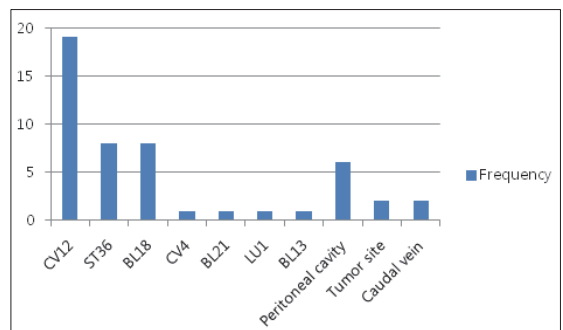


Fig. 4. Injection site

Table 1. Summary of the studies

Reference	Cell line	Strain (sex)	Injection site	Intervention	N	Acupoint	Control	N	Acupoint	Anti-cancer	Anti-metastasis	General condition	Cytotoxicity Mechanism	Immune response	Toxicity		
13)	S-180	BALB/C (F)	IP	Rubi Fructus 10 %	10	CV <sub>12</sub>	Cancer only	10		MST, ILS		Body weight	B16-F10, HT1080	Spleno cyte	CD4+, CD8+, CD19+, NKcell		
				Rubi Fructus 20 %	10	CV <sub>12</sub>											
				Rubi Fructus 10 %	10	CV <sub>12</sub>	Normal	10	CV <sub>12</sub>	Cancer only	10		MST, ILS	PCA / Lung, liver tissue			
14)	B16BL6 (M)	C57BL/6	SC	Houttuyniae Herba(W)	6	Tumor site	Normal	6		Weight of tumor		Body weight change		Spleno cyte	CD4+, CD8+, IL-2		
				Houttuyniae Herba(A)	6	Tumor site	Cancer, NS	6									
				Houttuyniae Herba	6	BL <sub>13</sub>	Normal	6		Cancer only	6		Weight of tumor				
15)	B16 (F/M)	C57BL	SC	Houttuyniae Herba	6	BL <sub>13</sub>	Normal	6		Weight of tumor				Spleno cyte	Lympho cyte, CD4+, CD8+		
					6	BL <sub>13</sub>	Cancer only	6									
					6	BL <sub>13</sub>	Normal	6		Cancer only	6		Weight of tumor				
16)	S-180 (M)	ICR	IP	Holotrichia (K)(W)	10	CV <sub>12</sub> ST <sub>36</sub>	Normal	10		MST, ILS					S-180		
				Holotrichia (C)(W)	10	CV <sub>12</sub> ST <sub>36</sub>											
				Holotrichia (K)(WWW)	10	CV <sub>12</sub> ST <sub>36</sub>											
				Holotrichia (C)(WWW)	10	CV <sub>12</sub> ST <sub>36</sub>	Cancer, NS	10	CV <sub>12</sub> ST <sub>36</sub>								
				Holotrichia (K)(WA)	10	CV <sub>12</sub> ST <sub>36</sub>											
				Holotrichia (C)(WA)	10	CV <sub>12</sub> ST <sub>36</sub>											
B16	C57BL/6	SC	Holotrichia	8	CV <sub>12</sub> ST <sub>36</sub>	Normal	8		Weight								

(M)	(K)(W)	of tumor			(M)	(K)(W)	of tumor		
	Holotrichia (C)(W)	8	CV <sub>12</sub>	ST <sub>36</sub>					
	Holotrichia (K)(VW)	8	CV <sub>12</sub>	ST <sub>36</sub>					
	Holotrichia (C)(VW)	8	CV <sub>12</sub>	ST <sub>36</sub>	Cancer, NS	8	CV <sub>12</sub>	ST <sub>36</sub>	
	Holotrichia (K)(WA)	8	CV <sub>12</sub>	ST <sub>36</sub>					
	Holotrichia (C)(WA)	8	CV <sub>12</sub>	ST <sub>36</sub>					
5)	EATC (M)	Glycyrrhizae Radix 0.3 g/ml	6 6	CV <sub>12</sub> BL-18	Cancer only	6			Survival rate
		Glycyrrhizae Radix 1.5 g/ml	6 6	CV <sub>12</sub> BL-18	Normal	6			
17)	S-180 (F)	BALB/C IP	10 10	CV <sub>12</sub> ST <sub>36</sub>	Cancer only	10			Survival rate
		Cistanches Herba 10 %	10	CV <sub>12</sub>					
		Cistanches Herba 20 %	10	CV <sub>12</sub>					
	B16-F10 (F)	C57BL/6 CV	10 10	CV <sub>12</sub> ST <sub>36</sub>	Normal Cancer only	10			Survival rate
		Cistanches Herba 10 %	10	CV <sub>12</sub>					
18)	S-180 (F)	BALB/C IP	10 10	CV <sub>12</sub>	Cancer only	10			Survival rate
		Amomum Amarum Lourerio 10 %	10	CV <sub>12</sub>					
		Amomum Arum lourerio 20 %	10	CV <sub>12</sub>					
	B16-F10 (F)	C57BL/6 CV	10 10	CV <sub>12</sub>	Normal	10			Survival rate
		Amomum Am Arum	10	CV <sub>12</sub>					

EATC	ICR	IP	Survival	Survival	EATC,	Spleno	T cell,
(M)	(M)	(M)	rate	rate	Hepalelc7, HeLa, A549	cyte	B cell
S-180	BALB/C	IP	10	10	B16-F10, MMP-9	Spleno	T cell,
	(F)		MST, ILS	MST, ILS	HT1080	cyte	B cell
B16-F10	C57BL/6	CV	10	10	HT1080	Spleno	CD4+, CD8+, CD19+, NK cell
	(F)		MST, ILS	MST, ILS		cyte	
S-180	BALB/C	IP	10	10	B16-F10, MMP-9	Spleno	CD4+, CD8+, CD19+, NK cell
	(F)		MST, ILS	MST, ILS	HT1080	cyte	
B16-F10	C57BL/6	CV	10	10	HT1080	Spleno	CD4+, CD8+, CD19+, NK cell
	(F)		MST, ILS	MST, ILS		cyte	

	Lourerio 10 %		tissue		
	Amomumam	10 CV <sub>12</sub>	Cancer only	10	
	Arum				
	Lourerio 20 %				
<sup>19)</sup>	S-180 BALB/C (F)	IP	Cancer only	10	MST, ILS
	Cuscutae Semen 10 %	CV <sub>12</sub>	Cancer only	10	
	Cuscutae Semen 20 %	CV <sub>12</sub>			
	B16-F10 C57BL/6 (F)	CV	Normal	10	PCA / Lung, liver tissue
	Cuscutae Semen 10 %	CV <sub>12</sub>	Cancer only	10	
	Cuscutae Semen 20 %	CV <sub>12</sub>			
<sup>20)</sup>	S-180 BALB/C (M)	IP	Cancer, NS	- CV <sub>12</sub>	MST, ILS
	Carthami Tinctorii-Fructus				
<sup>21)</sup>	S-180 BALB/C (M)	IP	Cancer, NS	- CV <sub>12</sub>	MST, ILS
	Juglandis Semen				
<sup>22)</sup>	S-180 BALB/C (M)	IP	Cancer, NS	- IP	MST, ILS
	Trigilli Semen				
<sup>23)</sup>	S-180 BALB/C (M)	IP	Cancer, NS	- CV <sub>12</sub>	MST, ILS
	Armeniac Aeamarum Semen 0,1 cc				
	Armeniac Aeamarum Semen 0,2 cc				
<sup>24)</sup>	DMBA C57BL (M)	Skin	Cancer only	20	Tumor size
	Bee venom 5 µl	Tumor site		-	
	Bee venom 25 µl	Tumor site			

	Bee venom 50 µl	20 Tumor site											
25)	S-180	BALB/C (M)	IP	Cultivated wild ginseng 0,1 cc	10 CV	Cancer, NS	10 CV	MST		Spleno cyte	NK cell, IL-2	Acute, subacute	
				Cultivated wild ginseng 0,2 cc	10 CV								
26)	B16-F10	C57BL/6 (F)	CV	Asparagus cochinchine nsis	- CV <sub>12</sub>	Cancer only	- -		PCA / Lung tissue	MMP-9	PBMC	CD3e+ /CD4+, CD3e+ /CD8+, CD3e+ /NK+	
				Asparagus cochinchine nsis	- CV <sub>4</sub>	Cancer, NS	- Random point						
27)	S-180	ICR(M)	IP	K-herbal	10 IP	Cancer, NS	10 IP	MST, ILS			PBMC	CD25+ /CD4+, CD8+ /CD3e+, CD69+ /B220+, NK1.1+ /CD3e+	Acute, subacute
	B16-F10	BALB/C (M)	CV	K-herbal	10 IP	Cancer, NS	10 IP		Lung tissue				
28)	B16-F10	C57BL/6 (F)	CV	Evodiae Fructus 10 %	12 ST <sub>36</sub>	Cancer only	12	MST, ILS	PCA		Spleno cyte	CD25+ /CD4+, CD8+ /CD3e+, CD69+ /B220+, NK1.1+ /CD3e+	
				Evodiae Fructus 1 %	12 ST <sub>36</sub>	Cancer, AT	12						
					12 ST <sub>36</sub>	Cancer, NS	12						
29)	B16-F10	C57BL/6 (F)	CV	Aucklandiae Radix 10 %	12 ST <sub>36</sub>	Cancer only	12	MST, ILS	PCA		Spleno cyte	CD25+ /CD4+, CD8+ /	

	Aucklandiae Radix 1 %	12 ST <sub>36</sub>	Cancer, AT Cancer, NS	12 ST <sub>36</sub> 12 ST <sub>36</sub>			CD3e+, CD69+, B220+, NK1.1+, /CD3e+
<sup>30)</sup>	B16-F10 (F)	C57BL/6 CV	Ecliptaprostrate 10 %	12 ST <sub>36</sub>	Cancer only Cancer, AT Cancer, NS	12 ST <sub>36</sub> 12 ST <sub>36</sub>	MST, ILS PCA
			Ecliptaprostrate 1 %	12 ST <sub>36</sub>		12 ST <sub>36</sub>	Spleno cyte CD25+, /CD4+, CD8+, CD3e+, CD69+, B220+, NK1.1+, /CD3e+
<sup>31)</sup>	S-180 (M)	BALB/C IP	Red-ginseng	6 BL <sub>21</sub>	Cancer, NS	6 CV <sub>12</sub>	MST, ILS
			Red-ginseng	6 CV <sub>12</sub>			Cox-1, Cox-2, Bcl-2, Bax IL-2, IL-4
<sup>32)</sup>	S-180 (M)	BALB/C IP	White-ginseng	10 BL <sub>21</sub>	Cancer, NS	10 CV <sub>12</sub>	MST, ILS
			White-ginseng	10 CV <sub>12</sub>			Cox-1, Cox-2, Bcl-2, Bax IL-2, IL-4
<sup>33)</sup>	S-180 (M)	BALB/C IP	Fresh-ginseng	10 BL <sub>21</sub>	Cancer, NS	10 CV <sub>12</sub>	MST, ILS
			Fresh-ginseng	10 CV <sub>12</sub>			Cox-1, Cox-2, Bcl-2, Bax IL-2, IL-4
<sup>34)</sup>	B16-F10 (-)	C57BL/6 CV	Sinomeniacuti Lignum 10%	12 CV <sub>12</sub>	Cancer only	12 CV <sub>12</sub>	MST, ILS PCA / Lung tissue
			Sinomeniacuti Lignum 1 %	12 CV <sub>6</sub>	Cancer, AT Cancer, NS	12 CV <sub>12</sub> 12 CV <sub>12</sub>	CD25+, /CD4+, CD8+, CD3e+, CD69+, /B220+, NK1.1+, /CD



35)	B16-F10 C57BL/6 CV (-)	Sinomeniac uti Lignum 10 %	10 ST <sub>36</sub>	Cancer only	10	MST, ILS	PCA / Lung tissue	Spleno cyte	3e+ CD25+ /CD4+. CD8+/ CD3e+. CD69+/ B220+. NK1.1+ /CD3e+
		Sinomeniac uti Lignum 1 %	10 ST <sub>36</sub>	Cancer, AT	10 ST <sub>36</sub>				
36)	B16-F10 C57BL/6 CV (F)	Carthami Flos 10 %	12 CV <sub>12</sub>	Cancer only	12	MST, ILS	PCA / Lung tissue	Spleno cyte	CD25+ /CD4+. CD8+/ CD3e+. CD69+/ B220+. NK+ /C D3e+
		Carthami Flos 1 %	12 CV <sub>12</sub>	Cancer, AT	12 CV <sub>12</sub>				
				Cancer, NS	12 CV <sub>12</sub>				
37)	B16-F10 C57BL/6 CV (F)	Ecliptaprostr ate 10 %	12 CV <sub>12</sub>	Cancer only	12	MST, ILS	PCA / Lung tissue	Spleno cyte	CD25+ /CD4+. CD8+/ CD3e+. CD69+/ B220+. NK1.1+ /CD3e+
		Ecliptaprostr ate 1 %	12 CV <sub>12</sub>	Cancer, AT	12 CV <sub>12</sub>				
				Cancer, NS	12 CV <sub>12</sub>				
38)	B16-F10 C57BL/6 CV (-)	AT	- LU <sub>1</sub>	Normal	-	MST, ILS	PCA	Spleno cyte	IL-2, IL-4, IL-12, INF-r
		Lonecerae Flos; HAT	- LU <sub>1</sub>	Cancer, NS	-		A549		
				Cancer, HAT	-				
39)	Colon BALB/C HPV 26-L5 (F)	Cultivated wild ginseng	- BL <sub>18</sub>	Cancer, PBS	-			Blood serum	IL-1a, IL-1b, IL-4,

IL-10,  
IL-12,  
INF- $\gamma$ ,  
TNF- $\alpha$

40)	Colon 26-L5	BALB/C (F)	HPV	Cultivated wild ginseng	6 BL <sub>18</sub>	Cancer, PBS	6 BL <sub>18</sub>	Weight of liver, Liver*	Body weight	Spleno cyte	IFN- $\gamma$ , IL-4
					2	Normal		Liver			
41)	Colon 26-L5	BALB/C (F)	HPV	Orostachys Japhonicus	- BL <sub>18</sub>	Cancer, PBS	- BL <sub>18</sub>	Weight of liver, Liver*	Body weight	Spleno cyte	IFN- $\gamma$ , IL-4/IFN- $\gamma$ , IL-12
42)	Colon 26-L5	BALB/C (M)	HPV	Patriniae Radix	- BL <sub>18</sub>	Cancer, PBS	- BL <sub>18</sub>	Liver*	Body weight	Spleno cyte	IFN- $\gamma$ , IL-4/IFN- $\gamma$ , IL-12
43)	B16-F10 (M)	C57BL/6	SC	Doxorubicin+ NS	- IP	Normal	-	Tumor size and weight	Body weight		Reproductive
				Cultivated wild ginseng + doxorubicin	- IP	Cancer, NS	- IP				
				Cultivated wild ginseng	- IP						
44)	Colon 26-L5	BALB/C (F)	HPV	Carthami Semen	7 BL <sub>18</sub>	Cancer, PBS	7 BL <sub>18</sub>	Weight of liver, Liver*	Body weight	Spleno cyte, Macrophage	IFN- $\gamma$ , IL-4/IFN- $\gamma$ , IL-12
				Carthami Semen	6 BL <sub>18</sub>	Cancer, PBS	6 BL <sub>18</sub>	Tumor size			
45)	Colon 26-L5	BALB/C (F)	SC	Hominis Siacenta Extract	- BL <sub>18</sub>	Cancer, PBS	- BL <sub>18</sub>	Tumor size and volume	Body weight	Spleno cyte	INF- $\gamma$ , IL-4
46)	LLC	C57BL/6	SC	Agrimonia	9 IP	Cancer, PBS	11 IP	Tumor	Body	Caspase-	Liver

(F)		Pilosoa Ledeb 50 mg/kg	NS		weight and volume	weight, oral intake	3, PARP	and renal	
		Agrimonia Pilosa Ledeb 100 mg/kg	Cancer only	9					
<sup>47)</sup>	NO-H40 BALB/C (-)	Mountain ginseng	Cancer only	7	MST, ILS/ tumor volume			Liver	
		Mountain ginseng		7					
<sup>48)</sup>	LNcaP BALB/C (M)	Bee venom 3 mg/kg	Cancer, NS	- IP	Tumor size, volume and weight	Body weight	LNcaP NF-kB		
		Bee venom 6 mg/kg	Cancer, CP	-					
			5mg/kg						
<p>S-180 : sarcoma-180.  MST : mean survival time.  ILS : increase of life span.  EATC : ehrlich ascites tumorcell.  DMBA : 7,12-dimethylbenzanthracene.  NCI-H460 : human lung cancer cell.  LNcaP : human prostate cancer cell.  F : female.  M : male.  - : none specific description.  IP : intraperitoneal injection.  SC : subcutaneous injection.  CV : caudal vein injection.</p>									
<p>HPV : hepatic portal vein.  IV : intravenous injection.  (W) : distilled water extraction.  (A) : alcohol extraction.  (K) : produced in Korea.  (C) : produced in China.  (WW) : precipitation method in alcohol from herb boiled with water.  (WA) : precipitation method in water from herb boiled with water.  AT : acupuncture.  CP : cisplatin.  CV<sub>12</sub> : <i>Jungwan</i>.</p>									
<p>ST<sub>36</sub> : <i>Joksamni</i>.  BL<sub>13</sub> : <i>Pyesu</i>.  CV<sub>4</sub> : <i>Gwanwon</i>.  BL<sub>21</sub> : <i>Wisu</i>.  LU : <i>Chungbu</i>.  BL<sub>16</sub> : <i>Gansu</i>.  Cancer only : inoculation cancer cell only, no treatment.  Normal : no cancer cell inoculation, no treatment.  NS : normal saline.  PCA : pulmonary colonization assay.  PBMG : peripheral blood mononuclear cells.  Liver* : macroscopic observation of liver.</p>									

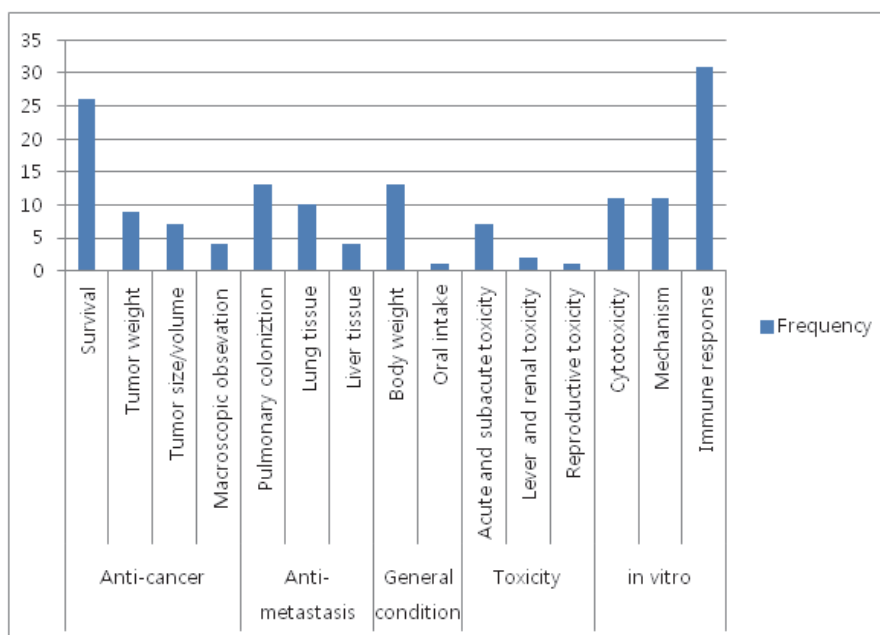


Fig. 5. Outcome measure

### 3. 평가방법

미리 준비한 data extract form에 따라 항암, 항전이, 일반상태, 세포독성, 면역반응, 독성실험에 대하여 다음과 같은 평가항목으로 진행되었다(Fig. 5).

## IV. 고찰

항암치료법의 발전으로 암환자의 생존율이 증가하고 있으나, 환자들은 항암치료로 인한 암성 통증, 항암 화학요법에 의한 구역과 구토, 장폐색, 탈락질, 소화기 증상 등 부작용으로 발생할 수 있는 증상들을 완화하기 위하여 대체요법을 많이 찾고 있다<sup>10,11</sup>.

다양한 대체요법 중 약침요법은 본초학적으로 유효한 약물을 증류 또는 알코올 추출 등의 방법을 사용하여 주사액으로 만들어 경락학적으로 유효한 경혈이나 아시혈 또는 피부 양성 반응점에 주입함으로써 침 자극 효과와 약물의 상승효과를 나타내어 생리기능을 강화시키고 병리적인 상태를 개선시킨다. 특히 약물이 경구적으로 투여되는 경우와 달리 소화관에서의 대사과정을 거치지 않으므로 약물 고유의 성분이 표적부위에서 신속하게 효과를 발휘할 수 있다는 장점이 있다<sup>5</sup>. 암환자의 치료에 다양한 종류의 약침을 활용한 임상례는 보고되고 있으나, 그 기전과 효과에

관한 연구는 미약한 수준이다.

암 연구에서 동물모델은 암의 분자, 세포 단계에서 이것 이 살아있는 유기체에서 어떻게 병으로 발전하는지 이해하는 가교의 역할로 사용되었으며, 또한 항암치료의 효과와 안정성을 확인하는 데 사용되고 있다<sup>49</sup>. 나아가 동물모델 연구를 통해 생물학적 타당성의 이해를 높이고 기초 연구에서 임상까지 발전시키는 의미가 있다<sup>50</sup>.

이에 본 연구에서는 2000년부터 2014년 9월까지 국내의 암치료에서 약침의 효과를 확인한 *in vivo* 실험 논문을 선별하여 암 동물모델 제작을 위하여 사용된 동물, 암 모델 제작방법, 사용된 약침의 종류와 시술부위, 약침치후 평가방법을 분석 및 정리하였으며 결과는 다음과 같다.

“암(cancer), 항암(anticancer), 약침(pharmacopuncture), 봉독(bee venom)”으로 검색된 291편이 논문 가운데 37편을 선정하였으며, 이 중 세부 연구로 44건의 암 동물 모델 연구를 정리하였다.

44건 모두 생쥐(mouse)를 사용하였으며, 사용된 종은 BALB/C가 22건, C57BL계가 19건 중 C57BL/6가 17건, ICR이 3건이었다. 암 동물 유발 방법으로는 B16-F10 melanoma cell을 꼬리정맥에 주입하거나 sarcoma-180 cell을 복강에 주입하는 방법이 각 14건으로 다용되었다. Sarcoma-180 cell은 실험용 생쥐의 모든 종에서 암을 유발할 수 있으며, 복강에 주입함으로써 12~18시간 내에 세포의 급속한 성장을 유발하여 2주 이내에 복수의 축적을 유발하여 3~4주 이내에 죽게 한다<sup>51-53</sup>. B16-F10 cell은

정맥 주사로 2~3주 이내에 전이암을 유발하여 생성된 pulmonary tumor nodule을 관찰할 수 있다<sup>54,55</sup>. 상기 두 암종은 암 동물의 생존 또는 전이암 평가를 위하여 일정 시간 이내에 암을 유발시키고 재현성 높게 실험을 진행할 수 있다는 장점이 있다. 하지만 2011년 암 등록통계<sup>1)</sup>에서 살펴본 발생률 및 유병률은 각각 흑색종이 0.2%, 육종이 0.0%으로 낮은 수준이며, 두 암종은 임상적으로 희귀한 암종으로 볼 수 있다. 실험적으로 용이한 방법 뿐 아니라 임상적으로 다발하는 암종에 관한 동물모델에 관한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

치료에 사용된 약침은 산삼약침<sup>39,40,43</sup>, 홍화자약침<sup>20,44</sup>, 어성초약침<sup>14,15</sup>, 제조약침<sup>16</sup> 등 여러 종류가 사용되었다. 현재 항암 효과가 있다고 알려진 여러 약재를 암 동물모델에 활용하여 평가할 수 있었다는 장점이 있지만, 제한된 암종에 대해 연구를 진행했다는 한계가 있다.

사용된 경혈은 중완(CV<sub>12</sub>)이 19건, 족삼리(ST<sub>36</sub>) 및 간수(BL<sub>18</sub>)가 각 8건으로 많이 사용되었고, 그 외 관원(CV<sub>4</sub>)·폐수(BL<sub>1</sub>)·위수(BL<sub>21</sub>)·중부(LU<sub>1</sub>)가 각 1회씩 사용되었다. 각 경혈의 선정기준은 한의학 고전 문헌자료를 기반으로 하였다. 그 외에 암을 유발시킨 복강 및 암 발생 부위에 직접적으로 주입하여 암을 직접 목표로 하거나, 인체 정맥 주사와 유사하게 생쥐의 꼬리정맥으로 주입한 방법이 있었다. 최근에 산삼약침의 정맥주사를 이용한 임상 활용 사례가 보고되고 있으며<sup>54,55</sup>, Kwon<sup>47</sup>과 같이 약침의 정맥주사와 복강주입을 비교한 연구는 약물의 주입 방법 차이에 따른 효과의 차이 및 그 기전을 확인함에 도움이 될 수 있을 것이다.

Endpoint는 치료 방법의 개발 및 평가를 위해 사용되는 측정 가능한 임상적 및 생물학적 소견으로<sup>56</sup>, 이와 같은 동물실험에서 평가 항목으로 견줄 수 있다. 본 연구에서 암치료의 약침 효과를 확인하기 위한 평가도구는 항암, 항전이, 일반상태, 세포독성, 면역반응, 독성실험 6부분으로 조사하였다. 항암에 관련된 지표는 생존에 관련된 평균 생존 일수(median survival time, MST), 생존증가율(increase of life span, ILS)를 이용한 연구가 가장 많았고, 암의 생성 자체를 육안으로 관찰하거나, 실제 유발된 고형 암의 크기 및 부피, 무게를 측정하여 암의 생성 및 퇴축을 측정하는 평가 방법이 사용되었다. 항전이 연구는 B16-F10 cell을 이용하여 만든 동물모델에서 pulmonary colonization를 이용하여 전이암을 확인하거나, 전이성 암이 발생한 폐나 간 조직을 현미경으로 확인하였다. 또한 *in vitro* 실험을 추가로 시행하여 암 모델을 유발하는 암종에 약침을 처치한 후 세포독성을 평가하였고, 세포의 전사 인자들을 확인하였다. 또한 암을 유발시킨 동물에 약침 처치 후 비장세포

나 말초혈액 단핵세포(peripheral blood mononuclear cells, PBMC), 대식세포에서 면역 지표를 관찰하였다. 임상 연구에서 endpoints는 overall survival(OV)과 health-related QoL을 포함하는 'patient-centered clinical endpoints'와 progression-free survival(PFS), disease-free survival(DFS)과 같은 'tumor-centered clinical endpoints'로 크게 나눌 수 있다. OV는 암 연구에서 표준 endpoints로 여겨지고 있으나, 오래 관찰해야 하고 비용이 많이 들어 평가하기 어려운 단점이 있다. 그래서 PFS, DFS가 1차 endpoints로 자주 사용되었으나, 이것은 환자의 임상적 증상을 직접 반영하지 않으며, 용어의 표준화된 정의가 되어 있지 않아 다른 임상연구의 결과 사이에서 비교가 어려운 단점이 있다. 이에 Fiteni et al<sup>56</sup>은 진행성 암의 치료판정에서, 단기간에 평가할 수 있고 임상적으로 환자의 이득을 평가하기 좋은 QoL이 endpoints로 효과적이라고 하였다. 본 연구에서 살펴본 평가항목은 생존, 암의 퇴축, 면역과 관련된 지표 위주였으며, 이는 OV, PFS, DFS에 비견할 수 있다.

하지만 약침요법을 찾는 수요는 암과 관련된 통증 및 항암법에 의한 부작용 증상의 완화와 삶의 질의 증가를 위한 수요가 늘고 있는 추세다<sup>10,11</sup>. 조사한 연구 중에는 1건의 연구에서 약침의 항암 효과뿐 아니라 항암제로 인한 생식독성 완화<sup>36</sup> 효과를 확인하였다. 향후 연구에서는 다양한 부작용 증상에 관한 지표를 평가도구로 활용하여 임상에서 적용할 수 있도록 해야 할 것이다.

본 연구를 통하여 현재까지 이루어진 암에 대한 약침의 효과를 확인한 동물실험을 분석하였다. 그러나 본 연구는 국내 연구로 한정해 분석한 한계가 있다. 또한 선정된 연구들은 제한된 암종에 대하여, 다양한 약침을 활용하여 각각 다양한 평가도구를 이용한 것으로, 특정 암종에서의 특정 약침의 효과를 평가하기 어려운 점이 있었고, 평가도구가 생존, 암의 퇴축, 면역에 국한되어 임상적으로 활용하기 어려운 점이 있었다. 하지만 본 논문을 통하여 살펴본 *in vivo* 실험연구를 통해 암치료에서 약침의 효과를 밝히고, 임상 적용 범위와 질환을 넓힐 기초 자료로서의 역할이 되길 기대한다.

## V. 결 론

2000년부터 2014년 9월까지 《대한침구의학회지》, 《대한한의학회지》, 한국학술정보, 한국전통저서지식포털을 검색하여 암치료에서 약침효과를 확인한 *in vivo* 실험논문

조사 및 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 선정된 37건의 논문 중 44건의 암모델을 이용한 연구가 있었다. 암유발을 위해 사용된 동물은 생쥐 중 BALB/C 22건, C57BL/6가 17건으로 다용되었다. 그리고 B16-F10 melanoma cell을 꼬리 정맥 주사하거나 sarcoma-180 cell을 복강에 주입하여 암 동물을 제작하는 방식이 각 14건으로 많이 사용되었다.
2. 다양한 약침으로 고전문헌에 근거하여 중완(CV<sub>12</sub>)이 19건, 족삼리(ST<sub>36</sub>) 및 간수(BL<sub>18</sub>)가 각 8건으로 많이 사용되었고, 그 외 관원(CV<sub>4</sub>)·BL<sub>13</sub>(폐수)·위수(BL<sub>21</sub>)·중부(LU<sub>1</sub>)가 각 1회씩 사용되었다. 이외에 암을 유발시킨 복강주사 6건, 암 발생 부위 혹은 꼬리 정맥으로 주입한 방법이 각 2건 있었다.
3. 평가도구는 항암, 항전이, 일반상태, 세포독성, 면역반응, 독성실험 6부분으로 구분할 수 있었고, 항암에서는 MST, ILS를 이용한 생존 평가가 26건, 항전이에서는 pulmonary colonization assay를 이용한 평가가 13건으로 많이 사용되었다.

국내의 연구로 한정해 분석한 한계 및 제한된 암종에 대하여, 다양한 약침과 다양한 평가도구를 이용하여 특정 암종에서의 특정 약침의 효과를 평가를 어려운 점이 있었고, 평가도구가 생존, 암의 퇴축, 면역에 국한되어 임상적으로 활용하기 어려운 점이 있었다. 하지만 이 자료를 바탕으로 향후 암치료에서 약침의 효과를 밝히고, 임상 적용 범위와 질환을 넓힐 수 있기를 기대한다.

## VI. References

1. Ministry of Health & Welfare. Cancer registration statistics(National statistics approval No. 11744), Statistics Korea, Cause of death statistics(National statistics approval No. 10154).
2. Stewart BW, Wild CP. World cancer report 2014, France : International Agency for Research on Cancer, 2014 : 9-10.
3. Yates JS, Mustian KM, Morrow GR et al. Prevalence of complementary and alternative medicine use in cancer patients during treatment, Support Care Cancer, 2005 ; 13(10) : 806-11.
4. Lin JG, Chen YH. The role of acupuncture in cancer supportive care, Am J Chin Med, 2012 ; 40(2) : 2019-29.
5. Park KM, Cho KH, Shon YH et al. Antitumor and immunomodulatory effects of *Glycyrrhizae radix* aqua-acupuncture solution, Kor J Pharmacogn, 2000 ; 31(1) : 7-15.
6. Song HG, Choi JY, Kang JH, Lee H. The effect of the acupuncture therapy in combination with soyeom pharmacopuncture therapy on the improvement of the symptoms of the patients with herniated intervertebral disk of L-spine in his initial stage of hospitalization, J Pharmacopunct, 2009 ; 12(4) : 111-8.
7. Yu SM, Lee JY, Kwon KR, Lee HS. Comparative study of acupuncture, bee venom acupuncture, and bee venom pharmacopuncture on the treatment of herniation of nucleus pulposus, The Acupuncture, 2006 ; 23(5) : 39-54.
8. Kim EJ, Jang MK, Yoon EH et al. Efficacy of pharmacopuncture using root bark of *Ulmus davidiana* planch in patients with knee osteoarthritis: a double-blind randomized controlled trial, J Acupunct Meridian Stud, 2010 ; 3(1) : 16-23.
9. Choi JY, Lee H, Kang JH et al. Comparative study of general oriental medical treatment and bee venom pharmacopuncture on acute peripheral facial paralysis patient with postauricular pain, The Acupuncture, 2009 ; 26(5) : 95-103.
10. Korean Pharmacopuncture Institute. Pharmacopunctureology, Seoul : Elsevier Korea, 2008 : 96-101.
11. Cheon S, Zhang X, Lee IS et al. Pharmacopuncture for cancer care: a systematic review, Evid Based Complement Alternat Med. Published online (12 May 2014).
12. Nam DW, Lee JD, Choi DY. Study trends on acupuncture treatment of cancer, The Acupuncture, 2007 ; 24(1) : 209-16.
13. Lee SH, Lee BR. Study on the anti-cancer, anti-metastasis and immune response improvement effects of aqua-acupuncture with rubi fructus infusion solution, The Acupuncture, 2000 ; 17(1) : 189-219.

14. Bae WY, Go HG, Kim CH. Experimental study on the effect of *Houttuyniae* herbal acupuncture on the growth of melanoma B<sub>16</sub> in mice. *The Acupuncture*. 2001 ; 18(1) : 186-201.
15. Jung SK. Experimental studies on the effect of *Houttuyniae* herba aqua-acupuncture on the growth of melanoma B<sub>16</sub> tissue and mononuclear cell subsets in mice. *Korean J Orient Int Med*. 2000 ; 21(3) : 453-60.
16. Lee JM, Ha JY. Antitumor effects of aqua-acupuncture with holotrichia on various tumor-occured model. *Korean J Oriental Medical Pathology*. 2000 ; 14(2) : 132-43.
17. Lee EY, Lee BR. Study on the anti-cancer, anti-metastasis and immune response improvement of aqua-acupuncture with *Cistanches* herba infusion solution. *The Acupuncture* 2000 ; 17(1) : 251-86.
18. Park SY, Lee BR. Study on anti-cancer, anti-metastasis and immune response improvement of aqua-acupuncture with amomum amarum lourerio infusion solution. *The Acupuncture*. 2001 ; 18(3) : 79-93.
19. Lee JB, Lee BR. Study on the anti-cancer, anti-metastasis and effects of immune-response of aqua-acupuncture with *Cuscutae* semen infusion solution. *The Acupuncture*. 2001 ; 18(3) : 94-104.
20. An CS, Kwon KR, Lee SG. The study on acute and subacute toxicity and sarcoma-180 anti-cancer effects of *Carthami tinctor-fructus* herbal-acupuncture(CF). *J Pharmacopunct*. 2002 ; 5(1) : 7-26.
21. Lee SG, Kang KS, Kwon KR, Choi SM. The study on sarcoma-180 anticancer effects of *Juglandis* semen herbal-acupuncture(JsD). *J Pharmacopunct*. 2002 ; 5(1) : 43-52.
22. Yoo CK, Kwon KR, Yu BG. The study on acute and subacute toxicity and sarcoma-180 anti-cancer effects of *Trigllii* semen herbal-acupuncture. *J Pharmacopunct*. 2002 ; 5(1) : 27-42.
23. Kim O, Kwon KR. The study on acute and subacute toxicity and sarcoma-180 anti-cancer effects of *Armeniacae amarum* semen herbal-acupuncture(*Haeng-In*). *J Pharmacopunct*. 2002 ; 5(1) : 61-79.
24. Oh GN, Lee JD, Park DS. The effects of bee venom therapy on melanoma of C57BL mouse. *The Acupuncture*. 2002 ; 19(2) : 78-91.
25. Kwon KR, Cho AL, Lee SG. The study on acute and subacute toxicity and anti-cancer effects of cultivated wild ginseng herbal acupuncture. *J Pharmacopunct*. 2003 ; 6(2) : 7-27.
26. Jang SG, Kang JH, Yim YK et al. Influence on the anti-cancer and Immune response improvement of Herbal-acupuncture with asparagus cochinchinensis infuison solution put into *Chungwan*(CV<sub>12</sub>) and *Kwanwon*(CV<sub>4</sub>). *The Acupuncture*. 2003 ; 20(5) : 159-71.
27. Kim KH, Kwon KR. The study on acute subacute toxicity and anti-cancer effect of K-herbal-acupuncture. *J Pharmacopunct*. 2003 ; 6(1) : 76-94.
28. Park GH, Lee BR, Yim YK. Influence on the anti-cancer and immune reponse improvement of Herbal-acupuncture with Evodiae Fructus infusion solution into *Zusanli*(ST<sub>36</sub>). *Korean J Acupunct*. 2003 ; 20(3) : 115-28.
29. Ahn BS, Lee BR, Yim YK. Immune response improvement induced by herbal-acupuncture with *Aucklandiae Radix* infusion solution into *Zusanli* (ST<sub>36</sub>). *Korean J Acupunct*. 2003 ; 20(3) : 101-14.
30. Jung YD, Lee H, Lee BR, Yim YK. The effect of anti-cancer and immune response improvement of ELP(*Eclipta prostrata*) herbal-acupuncture into *Chok-samni*(ST<sub>36</sub>). *The Acupuncture*. 2003 ; 20(3) : 141-53.
31. Won SH, Kwon KR, Lee SG. An experimental study on effects of distilled red-ginseng herbal acupuncture on A549 human epithelial lung cancer cell in vitro and implanted Sarcoma-180. *J Pharmacopunct*. 2004 ; 7(2) : 46-56.
32. We JS, Kwon KR, Park HS. An Experimental study on effects of dstilled white-ginseng herbal acupuncture on A549 human epithelial lung cancer cell in vitro and implanted sarcoma-180 *in vivo*. *J Pharmacopunct*. 2004 ; 7(3) : 59-71.
33. Jang HY, Kwon KR, Park HS. The study on anti-cancer effects of distilling fresh-ginseng

- herbal acupuncture against implanted sarcoma-180 *in vivo* and A549 human epithelial lung cancer cells *in vitro*. *J Pharmacopunct*. 2004 ; 7(3) : 77-88.
34. Lee H. Influence on the anti-cancer and immune response improvement of herbal-acupuncture with *Sinomenii acuti* Lignum infusion solution into *Chung-wan*(CV<sub>12</sub>). *The Acupuncture*. 2004 ; 21(6) : 85-102.
  35. Kim TH, Kim YI, Hong KE et al. Influence on the anti-cancer and immune response improvement of herbal-acupuncture with *Sinomenii acuti* Lignum infusion solution into *Joksamni*(ST<sub>36</sub>). *Korean J Acupunct*. 2004 ; 21(1) : 79-93.
  36. Oh CS, Lee H, Yim YK, Seong NK. Influence on the anti-cancer and immune response improvement of herbal-acupuncture with *Carthami Flos* infusion solution into *Chung-wan*(CV<sub>12</sub>). *The Acupuncture*. 2004 ; 21(5) : 205-18.
  37. Park JH, Kim YI, Hong KE et al. The effect of anti-cancer and immune response improvement of ELP(*Ecliptae Herba*) herbal-acupuncture into *Chung-wan*(CV<sub>12</sub>). *The The Acupuncture*. 2004 ; 21(6) : 63-84.
  38. Han JS, Park HS. The effects of anti-cancer and immune response of *Lonicerae Flos* herbal-acupuncture. *The Acupuncture*. 2006 ; 23(4) : 205-18.
  39. Cho BJ, Kwon KR. Effects of cultivated wild ginseng herbal acupuncture to the serum cytokine on hepatic metastatic model using colon26-L5 carcinoma cells. *J Pharmacopunct*. 2006 ; 9(1) : 127-37.
  40. Lim SY, Lee SJ, Kwon KR. Anti-cancer and immune promoting effects of cultivated wild ginseng herbal acupuncture on hepatic metastatic model using colon26-L5 carcinoma cells. *The Acupuncture*. 2006 ; 23(1) : 121-34.
  41. Sohn SH, Park HS. Effects of *Orstachys Japhonicus* herbal-acupuncture on transferred hepatic cancer of mouse induced by colon26-L5 human colon cancer cells. *The Acupuncture*. 2006 ; 23(6) : 61-76.
  42. Park JY, Park HS. Experimental studies on antimetastatic and immunomodulating effects of *Patriniae Radix* herbal-acupuncture. *The Acupuncture*. 2006 ; 23(4) : 187-203.
  43. Kwon KR, Yoon HC, Kim HH. Anti-cancer effects of cultivated wild ginseng herbal acupuncture in C57BL/6 mice injected with B16/F10 cells and reproductive toxicity by doxorubicin. *The Acupuncture*. 2006 ; 23(1) : 105-20.
  44. Park KC, Park HS. The study on anti-metastasis and immune activation of *Carthami Semen* herbal acupuncture. *The Acupuncture*. 2006 ; 23(6) : 45-60.
  45. Lee SJ. Immunomodulatory Effects of *Heminis Placenta* extract injection into an acupuncture point on the experimental subcutaneous tumor model of mice. *Korean J Oriental Physiology & Pathology*. 2006 ; 20(5) : 1285-9.
  46. Choi JW, Jang BH, Lee JA et al. The anticancer effects and drug metabolic enzyme change by intraperitoneal injection of *Agrimonia Pilosa Ledeb*. *J Korean Oriental Med*. 2009 ; 30(4) : 129-41.
  47. Kwon KR. Anticancer effect of mountain ginseng pharmacopuncture to the nude mouse of lung carcinoma induced by NCI-H460 human non-small cell lung cancer cells. *J Pharmacopunct*. 2010 ; 13(1) : 5-13.
  48. Yang CY, Song HS. Bee venom inhibits prostate cancer growth in LNCaP xenografts via apoptosis. *J Pharmacopunct*. 2010 ; 13(1) : 15-35.
  49. Wallace J. Humane endpoints and cancer research. *ILAR J*. 2000 ; 41(2) : 87-93.
  50. Mignini LE, Khan KS. Methodological quality of systematic reviews of animal studies: a survey of reviews of basic research. *BMC Med Res Methodol*. 2006 ; 6 : 10. Published online(13 Mar 2006).
  51. Tarnowski GS, Mountain IM, Stock CC. Influence of genotype of host on regression of solid and ascitic forms of sarcoma 180 and effect of chemotherapy on the solid form. *Cancer Res*. 1973 ; 33(8) : 1885-8.
  52. Vikis HG, Jackson EN, Krupnick AS et al. Strain-specific susceptibility for pulmonary metastasis of sarcoma 180 cells in inbred mice. *Cancer Res*. 2010 ; 70(12) : 4860-7.



53. Cui Z, Willingham MC, Hicks AM et al. Spontaneous regression of advanced cancer: Identification of a unique genetically determined, age-dependent trait in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003 ; 100(11) : 6682-7.
54. Fidler IJ. Biological behavior of malignant melanoma cells correlated to their survival *in vivo*. *Cancer Res*. 1975 ; 35(1) : 218-24.
55. Danciu C, Falamas A, Dehelean C et al. A characterization of four B16 murine melanoma cell sublines molecular fingerprint and proliferation behavior. *Cancer Cell Int*. 2013 ; 13(7) : 75.
56. Fiteni F, Westeel V, Pivot X et al. Endpoints in cancer clinical trials. *J Visc Surg*. 2014 ; 151(1) : 17-22.