한방병원에 내원한 암환자 52명에 대한 NK cell Activity 특성 분석

이가영^{1,2}, 김민지¹, 정진용^{1,2}, 유주영¹, 조정효^{1,2}, 손창규^{1,2}, 이남현^{1,2}

¹대전대학교 한의과대학 부속한방병원 내과, ²대전대학교 한의과대학 간계내과학교실

Analysis of Natural Killer Cell Activity in 52 Cancer Patients at a Korean Medicine Hospital

Ga-young Lee^{1,2}, Min-ji Kim¹, Jin-yong Joung^{1,2}, Ju-young Ryu¹, Jung-hyo Cho^{1,2}, Chang-gue Son^{1,2}, Nam-hun Lee^{1,2}

¹Dept. of Internal Medicine, Korean Medicine Hospital of Dae-Jeon University

²Dept. of Internal Medicine of Hepatology, College of Korean Medicine, Dae-Jeon University

ABSTRACT

Objectives: This study was aimed to analyze the correlation of clinical characteristics of cancer patients treated with Korean Medicine and their natural killer cell activity (NKA).

Methods: The medical records of 52 cancer patients who conducted NKA test at Cheonan Korean Medicine Hospital of Daejeon University from March 2016 to May 2018 were reviewed. NKA was determined at Seegene Medical institute using NK Vue Gold® kit, evaluating activated IFN- γ by enzyme immunoassay after incubation of whole blood.

Careful investigations were conducted by categorizing the patients by their sex, origin, stage, ECOG scale, and conventional treatment type. We used data from the medical records and statistical analysis using SPSS 25.0 V.

Results: The average NKA of all patients was 623.1 ± 722.0 pg/mL. The NKA value was higher for females than for males. No correlation was evident between age and NKA, but patients aged over 70 years had the lowest NKA average result. Stage III and IV patients showed clearly lower NKA values when compared to stage I and II patients. NKA and ECOG scale values showed no evident relationship.

Conclusions: This study presented the characteristics of NKA in cancer patients treated with Korean medicine. The NKA result differed by gender and stage. Based on these findings, further study is needed regarding the clinical meaning of NKA.

Key words: NK cell activity, cancer, clinical characteristics

1. 서 론

국가 암 정보센터에서 발표한 자료에 따르면 2015년 기준으로 국내 암 환자는 21만 명을 넘고

있으며, 10만 명당 270여명에 해당하는 표준화 발생률을 기록하고 있다¹. 현재 서양의학뿐만 아니라 한의학적 치료를 위해 한방병원에 내원하는 암 환자의 수가 증가하고 있으며, 한의학계에서는 침, 뜸, 한약 등 각종 한방치료에 대해 다양한 연구를 비롯하여 한방병원에 내원한 암환자들의 특성을 분석한 연구가 진행되었다²⁻⁷.

종양치료에 있어서 한의학의 대표적인 치료법

· 투고일: 2018.06.26, 심사일: 2018.09.21, 게재확정일: 2018.09.26

· 교신저자: 이남현 천안시 서북구 노태산로 4길

대전대학교 천안한방병원 한방내과

TEL: 041-521-7532 FAX: 041-521-7377

E-mail: nhlee@dju.kr

중 하나는 '扶正祛邪'이다. 질병의 발생과 치유 모두 正氣와 邪氣의 消, 長에 의해 결정된다는 인식 하에 扶正하는 補法과 祛邪하는 瀉法을 혼용하여 사용하였으며, 인체의 면역력 향상을 암 치료의 중요한 원칙으로 여긴 것이다⁸. 현대의 서양의학적 종양 치료 또한 항암제의 독성 및 내성과 같은 부작용으로 인해 점차 인체의 면역반응을 증강시켜 스스로 치유할 수 있도록 하는 방향으로 발전하고 있다⁹. 각광받는 여러 면역치료법 중에서도 특히 암의 치료적, 진단적 측면에서 Natural Killer cell (NK 세포, 자연살해세포)이 주목 받고 있다. NK 세포는 선천면역의 중요 구성요소로, 일반적으로 항원감각 없이 인터페론-감마(IFN- γ)를 분비하여 후천 면역반응의 개시 이전에 외부 이물질을 방어하는 중요한 림프구이다¹⁰. NK 세포가 암세포에 대한 일차적 방어작용에 중요하다는 점을 활용해, NK 세포의 활성도(NK cell Activity, 이하 NKA)가 암환자의 면역 기능에 대한 평가 척도 및 예후 인자로서 활용되고 있다.

국내·외에서 NKA와 암의 연관성에 대한 연구가 진행되고 있으나, 아직까지 한방병원에 내원한 암환자들의 NKA 특성에 대한 연구가 없는 실정이다. 이에 본 연구진은 한방병원에 내원한 암 환자의 NKA의 특성을 아는 것이 추후 NKA의 한방병원 내 임상적 활용에 필요하다고 생각하여 본 연구를 시행하게 되었다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상 및 기간

2016년 3월 1일부터 2018년 5월 31일까지 ○○대학교 ○○한방병원에 내원한 암환자 중 NKA를 시행한 환자를 대상으로 하였다.

2. 분석항목 및 평가 방법

1) 분석 항목

NKA, 연령, 원발암 종류, 병기, 치료군, ECOG

(삶의 질 평가 척도)

2) NKA 분석 방법

각각의 환자로부터 말초혈액 1 ml를 채취하여 NK Vue Gold 키트(ATGen, Seongnam, Korea)를 사용하는 씨젠 의료재단에 위탁하였다. NK Vue Gold 키트를 통한 NKA 측정은 전혈에 존재하는 NK 세포를 인위적으로 활성화시켜 분비되는 IFN- γ 의 양을 효소결합면역흡착측정법(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)으로 측정하는 방법으로 이루어졌다. 간략히 과정을 말하자면, 말초혈액 1 ml 전혈을 전용 튜브에 배양한 후, 동결 건조된 표준액(Standard)와 표준 검체를 항인체 IFN- γ 플레이트에서 2시간, 상온상태에서 배양하고 희석 세척액으로 4번 세척한다. IFN- γ 를 well(항체가 흡착된 스트립)에 추가하여 1시간동안 배양하고, 7번 세척한다. 마지막으로 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TMB) 기질액을 분주하여 30분 동안 암소에서 반응하도록 하고, 반응정지액을 분주한 후에 플레이트 판독기의 450 nm에서 흡광도를 측정하는 방식이다.

52명중 13명의 환자는 NKA 경과관찰을 위해 2~4번의 검사를 시행하였다. 따라서 분석에 있어 모든 환자의 첫 번째 시행한 NKA의 값을 이용하였다.

3) 평가 방법

연령은 NKA 측정 당시 나이로 하였으며 병기는 NKA 측정 당시의 병기로 하였다. 치료군은 한양방 병용치료군, 한방 단독군, 재발전이 억제군으로 나누었다. 한양방 병용치료군은 항암화학요법 또는 방사선요법 시행중인 환자군으로 원발병소 절제술 후 1개월 내의 수술 후 회복 환자를 포함하였다. 한방 단독군은 양방병원에서 항암치료가 불가능하다는 소견을 들었거나 한방 단독치료를 환자가 원하는 경우를 포함하였다. 재발전이 억제군은 화학요법, 방사선요법, 수술요법 등 양방의 치료가 종료되어 경과관찰 중인 환자를 포함하였다. 암환자의 활동상태를 반영하여 삶의 질을 평가할

수 있는 여러 척도 중에서 본 연구에서는 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) scale을 사용하였다¹¹. 각각의 항목은 본원의 혈액검사결과 및 의무기록과 환자가 타 병원에서 지참한 의무기록 사본 등을 통해 후향적으로 평가하였다. 통계분석은 SPSS 25.0 Version을 사용하여 독립검정 t-test, 일원배치 분산분석 및 Dunnett T3, Tuuskey HSD 사후검정을 시행하였다.

III. 결 과

1. 전체 환자의 일반적 특징

조사된 총 환자의 수는 52명이었다. 총 환자 중 남성은 27명(52%), 여성은 25명(48%)로 비슷하였다. 50대 환자가 19명으로 가장 많았으며 평균 나이는 56.73±14.59세였다. 원발암 종류로는 위암 13명(25%), 유방암 11명(21%), 전립선암 5명(10%), 폐암, 췌장암, 자궁경부암이 각각 4명(8%), 간암 3명(6%), 담관암, 직장암, 뇌종양이 각각 2명(4%), 신장암, 골종양이 각각 1명(2%)이었으며 단일 암종으로 위암과 유방암이 압도적으로 많았다. 병기의 분포를 살펴보면 총 환자 중 의무기록사본 등을 지참하지 않아 병기를 정확히 알지 못하는 14명을 제외하고, 38명 중 IV기 17명(33%), III기 9명(17%), I기 7명(13%), II기 5명(10%) 순이었다. 치료유형으로는 한양방 병용치료군이 35명(67%)로 가장 많았으며 그 뒤로 한방 단독군 10명(19%), 재발전이 억제군 7명(13%)이 차지했다. ECOG 점수상 1점인 환자는 1명(2%), 2점은 39명(75%), 3점은 10명(19%), 4점은 2명(4%)로 2점인 환자가 가장 많았다(Table 1).

2. 환자 특성에 따른 NKA 분포

1) 성별 NKA

총 환자의 NKA의 평균값은 623.1±722.0였다. 남성의 NKA 평균값은 284.18±406.56, 여성의 NKA 평균값은 989.16±812.31로 여성이 압도적으로 높았

다($p<0.01$)(Fig. 1).

Table 1. General Characteristics of 52 Patients

Characters	Distributions	Number of patients (%)
Number*		52 (100.0)
Gender	Male	27 (52)
	Female	25 (48)
Age	Average (year)	56.73±14.59
	<50	14 (27)
	50~59	19 (37)
	60~69	9 (17)
	>70	10 (19)
Tumor origin	Stomach	13 (25)
	Breast	11 (21)
	Prostate	5 (10)
	Lung	4 (8)
	Pancreas	4 (8)
	Uterus	4 (8)
	Liver	3 (6)
	Bile duct	2 (4)
	Rectum	2 (4)
	Brain	2 (4)
	Kidney	1 (2)
	bone	1 (2)
Stage	I	7 (13)
	II	5 (10)
	III	9 (17)
	IV	17 (33)
	Unknown	14 (27)
Purpose of the visit	A [†]	35 (67)
	B [‡]	10 (19)
	C [§]	7 (13)
ECOG	1	1 (2)
	2	39 (75)
	3	10 (19)
	4	2 (4)

* number of investigated patients, [†]A : combination therapy of Western and Korean medicine, [‡]B : Korean medical therapy only, [§]C : management after completion of conventional treatment, ^{||}ECOG : Eastern cooperative oncology group

Fig. 1. Mean value of NKA by gender.

Values are represented as mean±S.D. Mean value of female's NKA was higher than that of male.
NKA : natural killer cell activity
** : statistically significance compared with male group (** : $p < 0.01$)

2) 연령대별 NKA

연령대별 NKA의 분포를 살펴보면, 60대의 평균값이 1015.39 ± 938.55 로 가장 높았으며 50대의 평균값이 788.58 ± 808.81 , 50대 미만의 평균값이 429.54 ± 504.57 , 70대 이상의 평균값이 226.69 ± 224.20 을 나타냈다(Fig. 2). 각 연령대군의 평균값 비교를 위해 시행한 일원배치 분산분석을 사용하였으며 사후검정에서 각각의 연령대에서 NKA는 유의한 차이를 찾을 수 없었다(Table 2). 상관 관계 분석상 연령과 NKA의 상관성을 확인할 수 없었고, 연령에 따른 NKA의 분포는 다음과 같았다(p -value:0.693)(Fig. 3).

Fig. 2. Mean value of NKA by age.

Mean value of 60s was the highest among other generations. Patients over 70s showed the lowest mean value. Values are represented as mean±S.D.
NKA : natural killer cell activity

Table 2. Comparison of NKA between Age Groups

Age group	Comparison age group	p-value*
<50	50s	0.540
	60s	0.464
	>70	0.704
50s	<50	0.540
	60s	0.987
	>70	0.054
60s	<50	0.464
	50s	0.987
	>70	0.174
>70	<50	0.704
	50s	0.054
	60s	0.174

* p-value by Dunnett T3

Fig. 3. Distribution of NKA by age.

Statistical correlation between NKA and Age was not established (p -value : 0.693).
NKA : natural killer cell activity

3) 병기별 NKA

병기별 NKA의 분포를 살펴보면 II기의 경우가 829.62 ± 994.94 로 가장 높았으며 I기는 701.13 ± 893.31 , III기는 492.23 ± 579.21 , IV기는 487.97 ± 641.77 로 낮아졌다(Fig. 4). 각 병기의 NKA 평균값 비교를 위해 시행한 일원배치 분산분석 결과상 병기와 NKA는 유의한 차이를 찾을 수 없었다(Table 3). 그러나 I, II기 환자의 평균값은 754.67 ± 252.38 , III, IV기 환자의 NKA 평균값은 489.48 ± 609.06 으로 월등하게 낮은 것이 확인되었다($p < 0.05$)(Fig. 4).

Table 3. Comparison of NKA between Stages

Stage group	Comparison stage group	p-value*
I	II	0.099
	III	0.939
	IV	0.912
II	I	0.990
	III	0.835
	IV	0.788
III	I	0.939
	II	0.835
	IV	1.000
IV	I	0.912
	II	0.788
	III	1.000

* p-value by Tuskey HSD

Fig. 4. Mean value of NKA by stage.

Values are represented as mean±S.D. Mean value of stage II was the highest among other stages. NKA of patients in stage III and IV was lower compared to that of stage III and IV. NKA : natural killer cell activity

* : statistically significance compared with stage I, II group (* : $p < 0.05$).

4) 치료유형별 NKA

치료군별 NKA의 평균값을 분석하였을 때, 재발 전이 억제군의 NKA 평균값이 1119.84 ± 890.16 으로 월등하게 높았으며, 한방 단독군이 388.31 ± 373.45 로 가장 낮았다(Fig. 5). 세 치료 유형군의 일원배치 분산분석 결과시 치료 유형군별 NKA의 통계적 차이는 찾을 수 없었다(Table 4).

Fig. 5. Mean value of NKA by different purpose of the visit groups.

Values are represented as mean±S.D.

NKA : natural killer cell activity

Table 4. Comparison of NKA between Different Purpose of the Visit Groups

Purpose of the visit group	Comparison purpose of the visit group	p-value*
A [†]	B [‡]	0.621
	C [§]	0.415
B [‡]	A [†]	0.621
	C [§]	0.204
C [§]	A [†]	0.415
	B [‡]	0.204

* p-value by Dunnett T3, [†]A : combination therapy of Western and Korean medicine, [‡]B : Korean medical therapy only, [§]C : management after completion of conventional treatment

5) ECOG별 NKA

ECOG scale상 1점인 환자는 1명으로 307.4였으며, 2점인 경우가 746.81 ± 782.21 로 가장 높았고 4점인 경우가 532.35 ± 731.36 , 3점인 경우가 190.41 ± 154.49 로

차례로 그 뒤를 차지하였다(Fig. 6). ECOG 1점인 환자는 1명뿐이었으며, 각 ECOG 점수의 환자 수가 크게 차이나 각 집단 평균값의 일원배치 분산 분석이 불가능 했다.

Fig. 6. Mean value of NKA by ECOG scores.

Values are represented as mean±S.D. Because of most patients were included in score 2, comparison of mean value was unsuccessful.

NKA : natural killer cell activity, ECOG : Eastern cooperative oncology group

IV. 고찰 및 결론

NK 세포는 과립 림프구의 일종으로, 가장 대표적인 역할은 바이러스에 감염된 세포 또는 종양세포 등을 항원 감작 없이 즉각적으로 자가 용해시키는 것이며, 그 밖에도 IFN- γ 같은 사이토카인을 분비하여 수지상 세포, 대식세포, T 세포 등과 상호작용을 한다^{12,13}. 현재까지 NKA와 암, 바이러스 감염, 염증성 질환, 자가면역질환, 알츠하이머, 만성 피로, 유산 등이 밀접하게 관련되었다는 연구가 발표되었다¹⁴. 특히, 암환자의 경우 암환자의 말초 혈액 내에서 NK 세포의 세포독성 기능 저하 및 활성 저하가 확인되고 있으며, 이를 통해 NK 세포의 기능 이상이 암의 발생과 진행에 중요한 역할 담당하는 것으로 여겨지고 있다^{14,15}. 또한, NK 세포는 변형된 세포의 발현을 방지하며 항암 화학요법과 방사선요법의 반응에도 관계되어 있다고 알려졌다^{16,17}. 이에 따라 국내외에서 치료 목적으로 NK 세포 이용한 면역화학요법이 개발되었다¹⁸.

한편, 진단적 방면에서 NK 세포의 가치는 이미 1993년에도 유방암과 전립선 암환자를 대상으로 한 연구에서 제기되었는데, 말기 환자의 경우에 NK 세포의 활성도가 상대적으로 감소된 것이 확인되었다^{19,20}. 그 후에도, 대장암, 위암, 췌장암 등에서 종양의 예후 표지인자로서 NKA가 가치가 있음이 여러 연구를 통해 밝혀졌다²¹⁻²⁴.

본 연구의 결과는 2년 2개월간 국내 단일 한방병원에 내원한 암환자의 NKA 특성을 정리하여 분석한 것이다. NKA와 성별, 연령별, 병기별, 치료유형군별, ECOG 점수별 연관성을 알기 위해 평균값을 비교분석 해 보았다. 본 연구진은 이를 통하여 암환자의 NKA 측정의 임상적 의의를 밝혀 한방 암 치료의 지표로서의 이용에 도움이 될 것으로 보았다.

우선 전체 환자들의 일반적 특징에 대해 분석해 보면, 남, 여 성비는 비슷하였고, 원발 암종으로는 위암, 유방암이 압도적으로 많았으며, 그 뒤를 전립선암, 췌장암, 폐암, 자궁경부암이 각각 8%로 그 뒤를 따랐다. 이는 NKA 검사가 위암, 유방암, 전립선암, 췌장암의 4종에 대하여 급여항목으로 인정되었기 때문에 해당 암종 환자에 대한 수요가 더 많았을 것으로 추측할 수 있다. 또한 병기가 확인된 환자 38명 중 III, IV기에 해당하는 환자가 총 26명으로 I, II기에 한방병원을 내원하여 NKA 검사를 받은 경우의 두 배 이상이었고, 한방 단독 치료에 비해 한양방 병용치료 중인 경우가 3배 이상이었다. ECOG 점수상 1점인 환자 한 명을 제외하고는 모두 2점 이상인 환자였다. 이는 한방병원에 내원하는 암 환자의 특성상 병기가 진행된 경우, 이미 양방 치료를 받은 후에 내원하는 경우, 일상생활에 일정부분 이상의 어려움을 겪는 환자가 많은 점과 연관된다고 추측된다²⁵.

각 특성에 따른 NKA의 차이를 살펴보면, 먼저 성별 NKA값의 차이가 확인되었다. 남성의 NKA 평균값이 284.18±406.56, 여성의 NKA 평균값이 989.16±812.31로 여성이 압도적으로 높았는데, NKA결과의

최대값인 2000을 나타낸 여성 환자의 수가 6명, 남성의 경우 1명으로 확인되어 이로 인해 평균값에 차이를 유발된 것으로 사료된다. 성별 자체가 NKA에 영향을 주는지에 대한 추가적인 연구가 더 필요하다고 사료된다. 두 번째로, 고령일수록 NKA의 결과값이 감소하는 선형의 연관성은 확인할 수 없었다. 그러나 70대 이상의 평균값이 가장 낮다는 점은 주목할 만하다. 세 번째로, 병기와 NKA의 값의 관계를 살펴보았을 때, 연령과 마찬가지로 선형의 상관관계를 갖지는 않았다. 그러나 III, IV기 환자의 NKA가 초기인 I, II기 환자의 NKA 평균값보다 월등하게 낮았다. 이를 통해 말기일 경우 초기보다 면역력의 저하가 동반되는 것을 유추할 수 있다고 생각한다. 네 번째로, 치료 유형에 따른 NKA 값의 차이를 살펴보았는데, 세 치료 유형군 간 NKA 값의 통계적 차이는 찾을 수 없었으나, 한방 단독군의 NKA 값이 한양방 병용 치료군의 NKA 값보다 낮았다. 이는 한방 단독군의 환자들이 III, IV기 환자로서만 구성되어있었기 때문이라고 생각된다. 마지막으로, ECOG의 점수와 NKA 평균값 간에 뚜렷한 상관관계를 찾지 못하였다. ECOG 2점, 3점인 환자가 대부분이었으며, 1점인 환자는 단 1명, 4점인 환자는 10명으로 표본의 편중이 심해 통계적 분석이 어려웠다.

본 연구를 정리해보면, 조사된 52명의 NKA 값에 대해서 성별, 병기에 따라 유의미한 차이를 보였다. 연령과 ECOG 점수, 치료 유형에 따른 NKA 값은 상관성을 찾을 수 없었다. 본 연구는 동일 기간 내에 단일 한방 병원에서 NKA를 측정함 암 환자를 대상으로 실시했기 때문에 한방 치료를 받는 암 환자 전체를 대표할 수 없고, 한방병원에 내원한 모든 암 환자에 대해 NKA를 시행하지 못하여 연구대상인 환자수가 부족하여 통계적 유의성이 부족했다. 또한, 한방병원의 특성상 의무기록사본을 지참하지 않아 환자들에 관한 자료가 충분하지 못하여 더욱 제한이 있었다는 한계를 갖는다. 그러나 기존에 이러한 연구가 한의학계에서 전혀 없었

기에 본 연구 결과가 향후 한방 암 치료와 NKA의 임상적 활용에 있어 유의한 의의를 가질 것으로 사료된다. 향후 이를 기초로 하여 더 체계적이고 광범위한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. National Cancer Information Center. National cancer incidence in 2015. Available at : <https://www.cancer.go.kr/lay1/S1T639C640/contents.do>. Accessed June 11, 2018.
2. Yoon JW, Yoo HS, Lee YW, Cho CK. An overview of current oriental medicine herbal cancer research in Korea. *Chin J Integr Med* 2011;17(4):251-6.
3. Park JW, You SJ, Choi SY, Moon G, Lyu YS. Survey of Motives for Visiting Oriental Medical Hospital and Satisfaction with Oriental Medical Care for Cancer Patients: Report of 22 Cases. *J of Oriental Neuropsychiatry* 2015;26(1):23-38.
4. Park JS, Yoo HS, Lee YW, Cho JH, Son CG, Cho CK. Wheel Balance Cancer Therapy in the Treatment of Metastatic Gastric carcinoma : A Retrospective Analysis of 62 Patients. *Korean J Orient Int Med* 2007;28(3):531-43.
5. Joo JH, Park SW, Kim SM, Choi HS, Kim KS. Clinical Characteristics Analysis of 58 Patients with Breast and Gynecologic Cancer in Oriental Hospital. *J Physiol & Pathol Korean Med* 2014; 28(5):571-5.
6. Jeong TY, Lee YW, Cho CK, Yoo HS. Analysis of Clinical Characteristics for 899 Cancer patients Treated at an Oriental Hospital. *Korean J Orient Int Med* 2010;31(1):102-12.
7. Jeong TY, Park BK, Cho JH, Son CG. Clinical Analysis of 312 Patients with Hepatobiliary Cancer in Oriental Hospital. *J Korean Orient*

- Med* 2009;30(5):163-73.
8. Korean Association of Traditional Oncology textbook compilation committee. Integrative Oncology of Korean Medicine. Seoul: Koonja; 2013, p. 129-31.
 9. Kang SH, Park YB, Shin HJ. Recent Trends of Research about Immune Checkpoint Inhibitor as Anti-cancer Drug. *J Reproductive Med and Population* 2015;28:63-8.
 10. Spits H, Di Santo JP. The expanding family of innate lymphoid cells: regulators and effectors of immunity and tissue remodeling. *Nat Immunol* 2011;12(1):21-7.
 11. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group. *American J of clinical oncology* 1982;5(6):649-55.
 12. Vivier E, Raulet DH, Moretta A, Caligiuri MA, Zitvogel L, Lanier LL, et al. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science* 2011;331(6013):44-9.
 13. Vivier E, Ugolini S, Blaise D, Chabannon C, Brossay L. Targeting natural killer cells and natural killer T cells in cancer. *Nature Reviews Immunology* 2012;12(4):239-52.
 14. Lee SB, Cha J, Kim IK, Yoon JC, Lee HJ, Park SW, et al. A high-throughput assay of NK cell activity in whole blood and its clinical application. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;445(3):584-90.
 15. Wargo JA, Reddy SM, Reuben A, Sharma P. Monitoring immune responses in the tumor microenvironment. *Curr Opin Immunol* 2016; 41:23-31.
 16. Zitvogel L, Galluzzi L, Smyth MJ, Kroemer G. Mechanism of action of conventional and targeted anticancer therapies: reinstating immunosurveillance. *Immunity* 2013;39(1):74-88.
 17. Sung MW, Johnson JT, Dongen G Van, Whiteside TL. Protective effects of interferon-gamma on squamous-cell carcinoma of head and neck targets in antibody-dependent cellular cytotoxicity mediated by human natural killer cells. *Int J Cancer* 1996;66(3):393-9.
 18. Li Y, Yin J, Li T, Huang S, Yan H, Leavenworth J, et al. NK cell-based cancer immunotherapy: from basic biology to clinical application. *Science China Life Sciences* 2015;58(12):1233-45.
 19. Konjevic G, Spuzic I. Stage dependence of NK cell activity and its modulation by interleukin 2 in patients with breast cancer. *Neoplasma* 1993;40(2):81-5
 20. Tarle M, Kraljic I, Kastelan M. Comparison between NK cell activity and prostate cancer stage and grade in untreated patients: correlation with tumor markers and hormonal serotest data. *Urol Res* 1993;21(1):17-21.
 21. Jung YS, Kwon MJ, Park DI, Sohn CI, Park JH. Association Between Natural Killer Cell Activity and the Risk of Colorectal Neoplasia. *J Gastroenterology & Hepatology* 2018;33(4): 831-6.
 22. Takeuchi H, Maehara Y, Tokunaga E, Koga T, Kakeji Y, Sugimachi K. Prognostic significance of natural killer cell activity in patients with gastric carcinoma: a multivariate analysis. *American J Gastroenterol* 2001;93(2):574-8.
 23. Hoshikawa M, Aoki T, Matsushita H, Karasaki T, Hosoi A, Odaira K, et al. NK cell and IFN signatures are positive prognostic biomarkers for resectable pancreatic cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;495(2):2058-65.
 24. Lee JM, Park KH, Ryu JH, Bae HJ, Choi AR, Lee HY, et al. Natural killer cell activity

- for IFN-gamma production as a supportive diagnostic marker for gastric cancer. *Oncotarget* 2017;8(41):70431-40.
25. Jeong TY, Lee YW, Cho CK, Yoo HS. Analysis of Clinical Characteristics for 899 Cancer Patients Treated at an Oriental Hospital. *Korean J Orient Int Med* 2010;31(1):102-12.