

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM VÀ BIẾN ĐỔI HOẠT TÍNH CẢM ỨNG  
TIẾT CYTOKINE CỦA TẾ BÀO NK MÁU NGOẠI VI  
Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ  
GIAI ĐOẠN IIIB - IV

Tạ Bá Thắng<sup>1</sup>, Phạm Thị Kim Nhung<sup>1</sup>, Đỗ Quyết<sup>2</sup>  
Nguyễn Ngọc Tuấn<sup>2</sup>, Đỗ Khắc Đại<sup>2</sup>, Đào Ngọc Bằng<sup>1</sup>

**Tóm tắt**

**Mục tiêu:** Đánh giá đặc điểm và biến đổi hoạt tính cảm ứng tiết cytokine IFN- $\gamma$  của tế bào giết tự nhiên (Natural killer cell - NK) máu ngoại vi ở bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn IIIB - IV. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang trên 80 BN được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn IIIB - IV, điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2019 - 11/2021; nhóm chứng là 30 người bình thường đến khám sức khỏe định kỳ tại Phòng Khám bệnh, Bệnh viện Quân y 103. Xét nghiệm hoạt tính tế bào giết tự nhiên (Natural killer cell activity - NKA) máu ngoại vi bằng phương pháp ELISA, xác định bằng nồng độ interferon gamma được tiết ra trong huyết tương bởi tế bào NK sau khi được hoạt hoá với hoạt chất Promoca, sử dụng bộ kit NK Vue<sup>TM</sup> của hãng ATGen. **Kết quả:** Giá trị trung vị của NKA trong nhóm UTPKTBN là 116,5 pg/mL, thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng 769,5 pg/mL ( $p < 0,001$ ). Tỷ lệ BN có NKA giảm  $< 200$  pg/mL ở nhóm UTPKTBN và nhóm chứng lần lượt là 60% và 6,7%. Không có sự khác biệt về giá trị NKA trước và sau 1 tháng điều trị ở nhóm hoá trị (90,5 pg/mL (IQR: 64,5 - 309,5 pg/mL) so với 270,5 pg/mL (IQR: 107,75 - 406,75 pg/mL);  $p = 0,305$ ) và nhóm điều trị đích (116,5 pg/mL (IQR: 46,75 - 574,50 pg/mL) so với 155,5 pg/mL (IQR: 61,5 - 727,0 pg/mL);  $p = 0,884$ ). **Kết luận:** Giá trị NKA ở BN UTPKTBN giai đoạn IIIB - IV thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng. Không có sự khác biệt về giá trị NKA tại thời điểm chẩn đoán và sau 1 tháng điều trị hoá chất hay điều trị đích.

\* Từ khoá: Ung thư phổi không tế bào nhỏ; Hoạt tính tế bào giết tự nhiên; Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ).

<sup>1</sup>Bệnh viện Quân y 103

<sup>2</sup>Học viện Quân y

Người phản hồi: Đào Ngọc Bằng (bsdaongocbang@gmail.com)

Ngày nhận bài: 04/01/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 16/01/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i2.227>

**A STUDY OF CHARACTERISTICS AND CHANGES OF CYTOKINE-SECRETING ACTIVITY OF PERIPHERAL BLOOD NK CELL IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WITH STAGE IIIB - IV**

**Summary**

**Objectives:** To evaluate characteristics and changes of IFN- $\gamma$ -secreting activity of peripheral natural killer cells in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with stage IIIB - IV. **Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive, prospective study on 80 NSCLC patients with stage IIIB - IV, treated at 103 Military Hospital 103 from January 2019 to November 2021; the control groups were 30 normal people who had personal periodic health examinations at Outpatient Department, Military Hospital 103. Peripheral blood NKA was determined by the concentration of interferon-gamma secreted in plasma by NK cells after being activated with Promoca ingredient, using NK Vue™ kit of ATGen, based on ELISA principle. **Results:** The median value of NKA in the NSCLC group was significantly lower than that in the control group (116.5 pg/mL and 769.5 pg/mL,  $p < 0.001$ ). The percentage of people with NKA below 200 pg/mL in NSCLC group and control group were 60% and 6.7%, respectively. There was no difference in NKA values before and after 1 month of treatment in the chemotherapy group (90.5 pg/mL (IQR: 64.5 - 309.5 pg/mL) vs. 270.5 pg/mL (IQR: 107.75 - 406.75 pg/mL);  $p = 0.305$ ) and target-therapy group (116.5 pg/mL (IQR: 46.75 - 574.50 pg/mL) vs. 155.5 pg/mL (IQR: 61.5 - 727.0 pg/mL);  $p = 0.884$ ). **Conclusion:** The NKA value in non-small cell lung cancer patients with stage IIIB - IV was significantly lower than that in the control group. There was no difference in NKA values at the time of diagnosis and after 1 month of treatment (chemotherapy or target-therapy).

\* **Keywords:** *Non-small cell lung cancer; Natural killer cell activity; Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ).*

**ĐẶT VẤN ĐỀ**

Ung thư phổi (UTP) là bệnh lý ung thư có tỷ lệ mắc cao ở cả 2 giới, tỷ lệ tử vong đứng hàng đầu trong các bệnh lý ác tính nói chung, là một trong những gánh nặng y tế toàn cầu. Về phân loại

mô học, UTP được chia thành 2 phân nhóm lớn, đó là UTPKTBN, chiếm đa số (khoảng 85%) và UTP tế bào nhỏ (khoảng 15%). Hai phân nhóm này có sự khác nhau trong tiếp cận chẩn đoán, tiên lượng và lựa chọn điều trị.

Bên cạnh đó, các nghiên cứu cho thấy, hơn 2/3 BN UTP được chẩn đoán khi bệnh đã ở giai đoạn muộn.

NK là một thành phần trong quần thể lympho bào ở máu ngoại vi, đã được chứng minh vai trò quan trọng trong cơ chế miễn dịch tự nhiên, không đặc hiệu chống lại tế bào u. NKA thông qua cảm ứng chế tiết cytokin IFN- $\gamma$ , là một chỉ số đánh giá chức năng tế bào NK tốt hơn và chính xác hơn so với số lượng tuyệt đối tế bào NK. NKA được sử dụng trong đánh giá tình trạng miễn dịch và ứng dụng liệu pháp miễn dịch tế bào ở BN ung thư. Các nghiên cứu cho thấy NKA giảm trong huyết tương BN ung thư và có liên quan đến giai đoạn và tiên lượng bệnh [1]. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Đánh giá đặc điểm và biến đổi hoạt tính cảm ứng tiết cytokine IFN- $\gamma$  của tế bào NK máu ngoại vi ở BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa.*

## **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **1. Đối tượng nghiên cứu**

80 BN UTPKTBN giai đoạn IIIB - IV điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2019 - 11/2021.

\* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN mới được chẩn đoán xác định UTPKTBN giai đoạn IIIB hoặc IV dựa trên các tiêu chuẩn lâm sàng và xét nghiệm, đồng ý tham gia nghiên cứu.

\* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN UTP đã được điều trị, mắc các bệnh tự miễn, suy giảm miễn dịch, có tiền sử đồng mắc ung thư cơ quan khác, sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch hoặc corticoid trong vòng 1 tháng. BN không mắc các bệnh viêm cấp, viêm mạn tính giai đoạn tiến triển cấp hoặc mắc các bệnh đó nhưng đã được điều trị khỏi > 7 ngày.

Nhóm chứng là 30 người bình thường đến khám sức khoẻ định kỳ tại Phòng Khám bệnh, Bệnh viện Quân y 103, có độ tuổi và tỷ lệ nam/nữ tương đồng nhóm bệnh; được đánh giá bằng phiếu khảo sát, không có tiền sử bệnh lý ung thư, bệnh lý miễn dịch, không có triệu chứng nghi ngờ UTP trên phim chụp X-quang ngực tiêu chuẩn, không sử dụng corticoid trong vòng 1 tháng, tự nguyện tham gia nghiên cứu.

### **2. Phương pháp nghiên cứu**

\* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang.

Xét nghiệm đánh giá hoạt tính cảm ứng tiết cytokine của tế bào NK được thực hiện trên mẫu máu tĩnh mạch ngoại vi, dựa trên nguyên lý ELISA, thông qua định lượng nồng độ IFN- $\gamma$  được tiết ra bởi tế bào NK sau khi được hoạt hoá với hoạt chất Promoca - một cytokine tái tổ hợp được thiết kế hoạt hoá đặc hiệu cho tế bào NK trong máu toàn phần, sử dụng bộ kit NK

Vue™ của hãng ATGen. Xét nghiệm được thực hiện cho nhóm chứng 1 lần và thực hiện cho nhóm bệnh tại 2 thời điểm (mới chẩn đoán và sau điều trị hoá chất hoặc điều trị đích 1 tháng).

Sử dụng bảng phân loại TNM lần thứ 7 cho chẩn đoán giai đoạn UTP. Sử

dụng phân loại mô bệnh học của UTP theo Tổ chức Y tế thế giới năm 2015.

\* *Xử lý số liệu:* Bằng phần mềm IBM SPSS Statistics 28.0.

\* *Đạo đức nghiên cứu:* Đề tài được thông qua Hội đồng đạo đức Bệnh viện Quân y 103.

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 80 BN UTPKTBN giai đoạn IIIB - IV và 30 người bình thường có tuổi trung bình lần lượt là  $65,59 \pm 12,15$  (nhỏ nhất 37, cao nhất 96 tuổi) và  $61,23 \pm 15,85$  (nhỏ nhất 36, cao nhất 91 tuổi); tỷ lệ nam/nữ lần lượt là 59/21 và 14/16.

Bảng 1: Một số đặc điểm chính của nhóm BN UTP.

Đặc điểm	n (%)
Giai đoạn bệnh:	
IIIB	16 (20)
IV	64 (80)
Mô bệnh học:	
Biểu mô tuyến	58 (72,5)
Biểu mô vảy	16 (20)
Biểu mô tuyến vảy	6 (7,5)
Đột biến gen EGFR dương tính	18/47 (38,3)
Tổn thương bóng mờ dạng tròn trên X-quang	68/80 (85)
Tràn dịch màng phổi ác tính	38/80 (47,5)

Có 64/80 (80%) BN được chẩn đoán giai đoạn IV theo phân loại TNM lần thứ 7. Tỷ lệ loại mô bệnh học chiếm ưu thế là ung thư biểu mô tuyến (72,5%), sau đó là ung thư biểu mô vảy (20%) và 7,5% thuộc phân loại tuyến vảy. Xét nghiệm

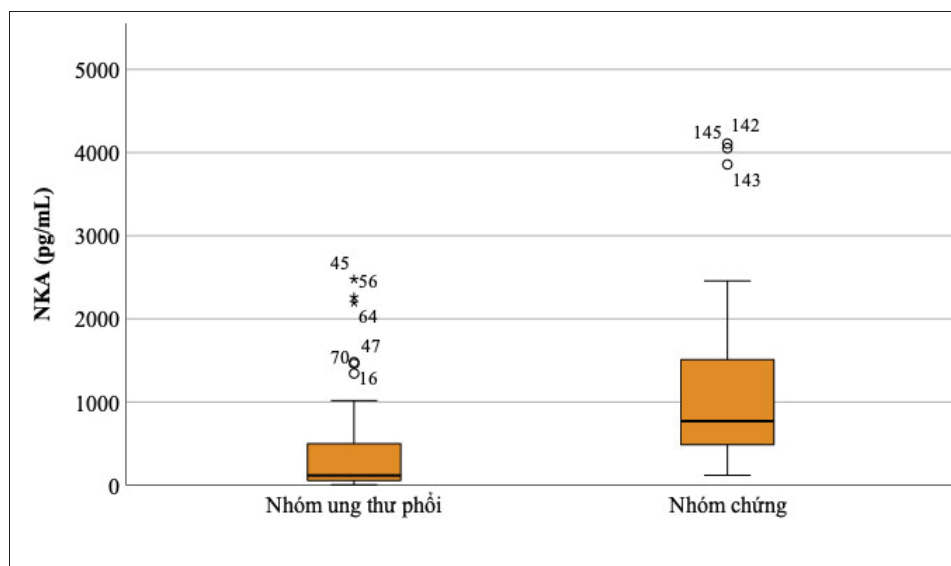
đột biến gen EGFR được thực hiện ở 47/80 (58,75%) BN, tỷ lệ đột biến là 18/47 (38,3%), trong đó có 3 vị trí đột biến là exon 18 (1/18); 19 (8/18) và exon 21 (3/18). Hình thái tổn thương chủ yếu của nhóm UTPKTBN là bóng mờ dạng tròn (85%). Có 47,5% BN có tràn dịch màng phổi ác tính, tương ứng phân loại M1a trong chẩn đoán giai đoạn.

**2. Hoạt tính cảm ứng chế tiết cytokine IFN- $\gamma$  của tế bào NK máu ngoại vi ở BN UTPKTBN giai đoạn IIIB - IV mới chẩn đoán**

Bảng 2: So sánh giá trị NKA của 2 nhóm đối tượng nghiên cứu.

Nhóm	Số lượng (n)	Giá trị NKA (pg/mL)			P*
		Trung vị	Min - max	Khoảng tứ phân vị	
UTPKTBN	80	116,5	5 - 2477	56,25 - 510,25	< 0,001
Nhóm chứng	30	769,5	120 - 4109	485,75 - 1588,0	

\* Kiểm định Mann-Whitney.



Biểu đồ 1: Biểu đồ Boxplot so sánh NKA giữa 2 nhóm đối tượng nghiên cứu.

Bảng 2 và biểu đồ 1 cho thấy giá trị trung vị, nhỏ nhất và lớn nhất ở nhóm bệnh thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ( $p < 0,001$ ). Giá trị trung vị NKA của nhóm UTPKTBN là 116,5 pg/mL, của nhóm chứng là 769,5 pg/mL.

Bảng 3: Phân bố giá trị NKA theo điểm cắt 200 pg/mL ở hai nhóm đối tượng nghiên cứu.

NKA (pg/mL)	Nhóm bệnh n (%)	Nhóm chứng n (%)
< 200	48 (60)	2 (6,7)
≥ 200	32 (40)	28 (93,3)
Tổng	80 (100)	30 (100)

Lấy ngưỡng giá trị NKA là 200 pg/mL theo khuyến cáo của nhà sản xuất khi đánh giá sự giảm của NKA cần được khảo sát nguyên nhân, có thể thấy ở nhóm UTPKTBN, tỷ lệ BN có NKA giảm là 60%, trong khi tỷ lệ này là 6,7% ở nhóm chứng.

**3. Sự thay đổi của hoạt tính cảm ứng chế tiết cytokine IFN- $\gamma$  của tế bào NK máu ngoại vi ở BN UTPKTBN giai đoạn IIIB - IV sau 1 tháng điều trị**

Bảng 4: So sánh giá trị NKA trước và sau điều trị.

	Giá trị NKA (pg/mL)		p*
	Trước điều trị	Sau 1 tháng điều trị	
Điều trị hoá chất (n = 28)	90,5 (IQR: 64,5 - 309,5)	270,5 (IQR: 107,75 - 406,75)	0,305
Điều trị đích (n = 22)	116,5 (IQR: 46,75 - 574,50)	155,5 (IQR: 61,5 - 727,0)	0,884
Tổng (n = 50)	105,5 (IQR: 59,25 - 368,0)	180,5 (IQR: 81,0 - 442,25)	0,393

\* Kiểm định Wilcoxon.

Tất cả 80 BN nghiên cứu sau khi được chẩn đoán giai đoạn đều được chỉ định các biện pháp điều trị, bao gồm hóa chất, xạ trị và điều trị đích. Tuy nhiên, chỉ có 50 BN tiếp tục theo dõi được sau điều trị, trong đó chia thành hai nhóm điều trị hoá chất (28 BN) và điều trị đích (22 BN) bằng thuốc ức chế tyrosine kinase (TKI) thế hệ 1 (erlotinib hoặc gefitinib). So sánh giá trị trung vị của NKA trước và sau điều trị theo từng phân nhóm biện pháp điều trị đều cho thấy không có sự khác biệt về giá trị NKA trước và sau điều trị.



Bảng 5: Phân bố giá trị NKA theo điểm cắt 200 pg/mL trước và sau điều trị.

NKA (pg/mL)	Trước điều trị	Sau 1 tháng điều trị
< 200	34/50 (68%)	27/50 (54%)
≥ 200	16/50 (32%)	23/50 (46%)

Tỷ lệ BN có giảm NKA dưới 200 pg/mL trước điều trị là 68% và sau 1 tháng điều trị là 54%.

## BÀN LUẬN

### 1. Giá trị NKA ở BN UTPKTBN giai đoạn IIIB - IV

Xuất phát từ cơ sở lý luận về việc giảm số lượng tuyệt đối cũng như chức năng tế bào NK trong các bệnh lý ung thư nói chung trên người, liên quan đến sự giảm hoặc mất biểu lộ HLA lớp I trên bề mặt tế bào u nhằm “trốn tránh” sự phát hiện và tấn công của các tế bào miễn dịch nói chung và tế bào NK nói riêng, chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 80 BN UTPKTBN giai đoạn IIIB và IV - là nhóm UTP có tỷ lệ gặp cao trên thực hành lâm sàng; có so sánh với nhóm chứng 30 người bình thường tình nguyện, cùng độ tuổi nhằm đánh giá và so sánh chức năng tế bào NK giữa hai nhóm về khía cạnh chức năng cảm ứng chế tiết cytokine IFN- $\gamma$  - một chất trung gian hoá học đặc hiệu cao cho hoạt tính chế tiết cytokine của tế bào NK. Kết quả cho thấy, tại thời điểm mới chẩn đoán, giá

trị trung vị của NKA trong nhóm UTPKTBN là 116,5 pg/mL (IQR: 56,25 - 510,25 pg/mL), khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng 769,5 pg/mL (IQR: 485,75 - 1588,0 pg/mL) ( $p < 0,001$ ). Ở đây, kết quả NKA không có phân phối chuẩn nên nhóm nghiên cứu thực hiện mô tả giá trị theo trung vị và khoảng tứ phân vị.

Giá trị NKA ở nhóm UTPKTBN trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Sue In Choi và CS công bố (2019) là 406,3 pg/mL (IQR: 61,6 - 984,3 pg/mL) [2]. Nghiên cứu của tác giả Sue In Choi được xem là nghiên cứu đầu tiên đánh giá về hoạt tính cảm ứng chế tiết cytokine của tế bào giết tự nhiên trên nhóm BN UTP. Sự khác nhau này hoàn toàn hợp lý bởi trong nghiên cứu của tác giả trong số 71 BN UTP được tuyển chọn vào nghiên cứu thì có tới 31/71 (43,66%) BN giai đoạn sớm. Số liệu của tác giả cũng phản ánh NKA có

xu hướng giảm theo giai đoạn bệnh, giai đoạn sớm cao hơn có ý nghĩa thống kê so với ở giai đoạn muộn (158,2 pg/mL so với 912,3 pg/mL;  $p < 0,001$ ). Kết quả này cũng tương tự với phân tích trước đó của tác giả công bố vào năm 2017 khi phân tích NKA trung bình ở 48 BN UTPKTBN so với 38 BN bệnh phổi lành tính và 33 người khỏe. NKA trung bình giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm UTP so với 2 nhóm chứng ( $p < 0,05$ ), lần lượt là  $958,7 \pm 1011$ ;  $1516 \pm 1066$  và  $1660 \pm 878,7$  pg/mL và NKA ở giai đoạn III và IV cũng giảm có ý nghĩa so với giai đoạn I và II ( $527,7 \pm 723,7$  so với  $1562 \pm 1062$  pg/mL;  $p = 0,0001$ ) [3].

Xét nghiệm đánh giá khả năng chế tiết IFN- $\gamma$  của tế bào NK sau khi được hoạt hoá trong môi trường chuyên biệt được dựa trên nguyên lý xét nghiệm ELISA cho kết quả nhanh, dễ thực hiện, có thể xét nghiệm thường quy. Xét nghiệm này trong những năm gần đây được sử dụng trong nhiều nghiên cứu về ung thư như ung thư dạ dày, ung thư tiền liệt tuyến, ung thư đại trực tràng,... [4, 5, 6], và là cơ sở khoa học mở ra tiềm năng trị liệu ung thư bằng tế bào miễn dịch [7, 8]. Xuất phát từ những kết quả về sự giảm hoạt tính chế tiết cytokine IFN- $\gamma$  của tế bào NK trong các loại ung thư trên người, các

tác giả đưa ra gợi ý rằng NKA có thể là một dấu ấn sinh học trong tiên lượng bệnh và bước đầu, đây cũng là chỉ số theo dõi đáp ứng với liệu pháp miễn dịch sử dụng tế bào NK tự thân trong điều trị ung thư.

Một vấn đề được đặt ra, liệu rằng nồng độ IFN- $\gamma$  có phản ánh chính xác hoạt tính tiết cytokine của tế bào NK hay IFN- $\gamma$  có thể được tạo ra bởi các tế bào miễn dịch khác. Các nghiên cứu cho thấy mặc dù cả tế bào NK, tế bào T và tế bào T giết tự nhiên (NKT natural killer T cell) đều tạo ra IFN- $\gamma$  nhưng tỷ lệ tiết IFN- $\gamma$  của tế bào NK vượt xa có ý nghĩa so với tế bào T và NKT ( $p < 0,001$ ) và nồng độ IFN- $\gamma$  còn phản ánh chức năng hệ miễn dịch bẩm sinh; do đó, đánh giá NKA thông qua định lượng nồng độ IFN- $\gamma$  có thể phản ánh tốt chức năng cảm ứng tiết cytokine của tế bào NK.

## **2. Sự thay đổi của giá trị NKA ở BN UTPKTBN giai đoạn IIIB - IV sau 1 tháng điều trị**

Từ kết quả nghiên cứu có thể thấy không có sự khác biệt về giá trị NKA tại thời điểm mới chẩn đoán và sau 1 tháng điều trị ở cả hai nhóm hoá trị và điều trị đích. Về lý thuyết, khi điều trị hoá chất độc tế bào sẽ tiêu diệt không những tế bào ung thư mà còn làm tổn thương các tế bào lành của cơ thể,



trong đó có tế bào miễn dịch. Một số nghiên cứu đã chứng minh sự giảm số lượng tế bào NK trong máu ngoại vi ở nhiều loại ung thư khi tiến hành hoá trị [9]. Một số nghiên cứu khác lại cho thấy kết quả ngược lại, hoá trị làm giảm tế bào lympho B nhưng không làm thay đổi số lượng tế bào lympho T và tế bào NK [10]. Vấn đề này vẫn cần được nghiên cứu tiếp tục. Dữ liệu về sự thay đổi hoạt tính cảm ứng chế tiết cytokin của tế bào NK sau hoá trị và điều trị đích còn hạn chế. Nghiên cứu của chúng tôi góp thêm phần số liệu nhỏ, bước đầu.

Số lượng và phân loại dưới nhóm của tế bào NK được thực hiện bằng kỹ thuật dòng chảy tế bào (flow cytometry). Do hạn chế về thời gian và ngân sách, chúng tôi chưa thực hiện được đồng thời định lượng nồng độ IFN- $\gamma$  và đếm số lượng tế bào NK máu ngoại vi. Số lượng và chức năng tế bào NK không phải lúc nào cũng song hành với nhau, có thể số lượng bình thường nhưng chức năng lại giảm và ngược lại có thể giảm về số lượng nhưng chức năng có thể vẫn bình thường. Do đó, cần những nghiên cứu sâu hơn, chi tiết hơn, với số lượng lớn hơn để có được bức tranh toàn cảnh hơn về sự thay đổi đặc điểm số lượng, đặc điểm chức năng của tế bào NK trong ung thư nói chung, UTPKTBN nói riêng.

## KẾT LUẬN

Hoạt tính tế bào giết tự nhiên NKA thông qua cảm ứng chế tiết cytokine IFN- $\gamma$  máu ngoại vi ở BN UTPKTBN giai đoạn IIIB - IV giảm có ý nghĩa so với nhóm chứng người bình thường. Không có sự khác biệt về giá trị NKA tại thời điểm chẩn đoán và sau 1 tháng điều trị hoá chất hay điều trị đích.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lee S.B., Cha J., Kim I.K., et al. (2014). A high-throughput assay of NK cell activity in whole blood and its clinical application. *Biochem Biophys Res Commun*; 445(3): 584-590.
2. Choi S.I., Lee S.H., Park J.Y., et al. (2019). Clinical utility of a novel natural killer cell activity assay for diagnosing non-small cell lung cancer: A prospective pilot study. *Oncotargets Ther*; 12: 1661-1669.
3. Choi S.I., In K.H., Kang K.H., et al. (2017). Analyses on the clinical usefulness of natural killer cell activity in non-small cell lung cancer patients. *Chest*; 152(4): A663.
4. Barkin J., Rodriguez-Suarez R., and Betito K. (2017). Association between natural killer cell activity and prostate cancer: A pilot study. *Can J Urol*; 24(2): 8708-8713.

5. Jung Y.S., Kwon M.J., Park D.I., et al. (2018). Association between natural killer cell activity and the risk of colorectal neoplasia. *J Gastroenterol Hepatol*; 33(4): 831-836.
6. Lee J., Park K.H., Ryu J.H., et al. (2017). Natural killer cell activity for IFN-gamma production as a supportive diagnostic marker for gastric cancer. *Oncotarget*; 8(41): 70431-70440.
7. Dianat-Moghadam H., Rokni M., Marofi F., et al. (2018). Natural killer cell-based immunotherapy: From transplantation toward targeting cancer stem cells. *J Cell Physiol*; 234(1): 259-273.
8. Pockley A.G., Vaupel P., and Multhoff G. (2020). NK cell-based therapeutics for lung cancer. *Expert Opin Biol Ther*; 20(1): 23-33.
9. Murta E.F., de Andrade J.M., Falcao R.P., et al. (2000). Lymphocyte subpopulations in patients with advanced breast cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy. *Tumori*; 86(5): 403-407.
10. Waidhauser J., Schuh A., Trepel M., et al. (2020). Chemotherapy markedly reduces B cells but not T cells and NK cells in patients with cancer. *Cancer Immunol Immunother*; 69(1): 147-157.