

## 대장암 종양 내 자연살해세포의 예후인자로서의 중요성

고려대학교 의과대학 외과학교실, <sup>1</sup>건국대학교 의과대학 외과학교실

민병욱 · 김완배 · 김경래<sup>1</sup> · 엄준원 · 문홍영

### The Prognostic Significance of Intratumoral Natural Killer Cells in Colorectal Cancer

Byung Wook Min, M.D., Wan Bae Kim, M.D., Kyung Rae Kim, M.D.<sup>1</sup>, Jun Won Um, M.D. and Hong Young Moon, M.D.

**Purpose:** Natural killer (NK) cells have a spontaneous cytotoxic capacity against tumor cells. NK cell infiltration is known to be related to the prognosis of colorectal cancer, but their prognostic significance has not been determined. The purpose of this study was to determine the prognostic importance of NK cell infiltration in colorectal cancer.

**Methods:** Ninety-one patients, diagnosed with colorectal cancer, between Jan. 1994 to Dec. 1995, and consequently operated on at the Department of surgery, Korea University college of medicine, were retrospectively reviewed. Immunohistochemical stains were performed for NK cells using the monoclonal antibody CD57 (IOT-10; 1 : 50 diluted; Chemicon, Temecula, U.S.A.). The intratumoral CD57 expressions were divided into 4 grades. Intensity 0 was defined as a total absence of CD57 expression in the tumor cells, Intensities 1+, 2+ and 3+ were defined as less than 25, 25~50 and more than 50% expression, respectively. Consecutively, intensities 0, 1+ and 2+ were regarded as low CD57 expression, with 3+ regarded as high CD57 expression. The clinical characteristics, 5-year survival rates and recurrence rates by stage, according to the CD57 expression, were then analyzed.

**Results:** Patients with high CD57 expression showed better survival rates and lower recurrence rates than those with low CD57 expressions (77.8 versus 53.4% and 14.8 versus 25.0%, respectively,  $P=0.0856$ ). According to stage, the patient with high CD57 expressions showed better survival rates than those with low CD57 expressions in stages II and III (76.4 versus 69.9% [ $P=0.6802$ ] and 66.7 versus 40.0% [ $P=0.4496$ ], respectively).

**Conclusion:** Although there was not statistical significance, these data suggest that high intratumoral infiltration of NK cells, as determined by the CD57 expression, seems to be a favorable prognostic factor in colorectal cancer, although further study will be needed. (J Korean Surg Soc 2003;65: 316-321)

**Key Words:** Colorectal cancer, Prognostic factor, Natural killer cell

**중심 단어:** 대장직장암, 예후인자, 자연살해세포

Department of Surgery, Korea University College of Medicine, <sup>1</sup>Konkuk University, Seoul, Korea

### 서론

암 환자에서 예후에 영향을 주는 인자를 알아내는 것은 향후 치료 계획수립에 있어 매우 중요하다. 대장 직장암에서 벽 침윤도, 림프절 전이, 원격전이 등은 중요한 예후 인자로 알려져 왔으며,<sup>(1,2)</sup> 1932년 Dukes는 이러한 인자들을 고려한 병리학적 병기를 제시하였고 이후 몇몇 변형이 제시되었다. 현재까지 이러한 병기 분류가 예후를 예측할 수 있는 가장 좋은 지표로 여겨지고 있으나 다른 인자에 대한 연구도 계속 진행되고 있다.

자연살해세포(natural killer cell, NK cell)는 형태학적으로 거대과립 림프구로 표현되는 세포로서 바이러스감염에 대한 저항, 동종이식의 거부반응, 암에 대항하는 면역감시기능과 암의 전이의 조절에서 중요한 역할을 하며,<sup>(3,4)</sup> 자연살해세포의 활성화는 기능적으로는 탈감작된 림프구양 세포가 virus에 의해 감염된 세포나 종양세포에 대해 갖는 자발적인 세포분해 활성을 의미하는데 말초혈액에서의 자연살해세포의 수나 활성화는 두경부암이나 폐암, 유방암, 흑색종 그리고 대장암 등에서 건강한 정상인에 비하여 감소하며,<sup>(5,6)</sup> 동물 실험에서 자연살해세포활성이 저하되면 암 발생이 증가하며 암전이의 위험이 증가하는 것으로 알려져 있다.<sup>(7)</sup> 또한 암에 대한 저항력을 반영하는 림프구 침윤의 정도가 대장직장암의 예후를 예측할 수 있는 인자로 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 왔는데, 이러한 염증성 림프

책임저자 : 문홍영, 서울시 구로구 구로동길 97번지  
☎ 152-703, 고려대학교 구로병원 외과  
Tel: 02-818-6673, Fax: 02-859-5941  
E-mail: hymoon@korea.ac.kr

접수일 : 2003년 4월 3일, 게재승인일 : 2003년 8월 19일

구 중 자연살해세포의 침윤 정도가 대장직장암의 예후에서 중요한 역할을 할 것으로 제시되었으며,(6,7) 단클론항체인 CD57 (IOT-10)은 파라핀에 포매된 종양조직에서 자연살해세포를 정확하고 일정하게 염색함으로써 자연살해세포의 동정에 유용한 것으로 알려져 왔다.(8)

이에 저자들은 본 연구를 통하여 대장직장암에서 자연살해세포의 예후인자로서의 역할을 알아보고자 하였다.

## 방 법

### 1) 대상

1994년 1월부터 1995년 12월까지 만 2년간 고려대학교 의과대학 외과학교실에서 대장직장암으로 수술을 받은 환자 중 2년 이상 추적관찰이 가능하였던 91예를 대상으로 후향적 연구를 하였다.

### 2) 면역조직화학 염색

환자들의 종양조직 내 자연살해세포의 침윤 정도를 알아보기 위해 단클론성 항체인 CD57을 이용한 면역조직화학 염색을 시행하였다.

면역조직화학 염색을 위해 절제된 조직의 일부를 포르말린에 고정, 파라핀에 포매된 조직을 4 $\mu$ m의 두께로 박절하여 슬라이드에 부착시킨 후 67°C에서 한 시간 가운 하고 통상의 방법으로 탈파라핀한 후 점차 낮은 농도의 알코올을 거쳐 증류수로 수세하였다. 내인성 과산화효소의 활성을 억제시키기 위해 3%의 과산화수소수를 사용하여 10분간 처리한 후 Tris완충용액(Trizna base 1.21 g, NaCl 16 g, H<sub>2</sub>O 2L, pH 7.4)에 씻었다. 그 다음에 차단항체를 20분간 반응시킨 후 자연살해세포에 대한 단클론성 일차항체인 CD57 (IOT-10; 1 : 50 diluted; Chemicon, Temccula, U.S.A.)과 신경내분비세포에 대한 단클론성 일차항체인 chromogranin (1 : 50 diluted; Zymed, U.S.A.)을 121°C에서 15분간 autoclave를 이용하여 처리하였다. 이를 Tris 완충액으로 수세하고 biotin 이 결합된 이차항체(Vector Universal Elite kit)를 가하여 실온에서 40분간 반응시켰다. 그 후 다시 Tris 완충액으로 수세한 후 과산화효소가 결합된 streptavidin 용액을 가하여 20분간 반응시키고 또 한번 Tris 완충액으로 수세하고 발색제인 3-amino-9-ethyl-carbazole (AEC) 용액을 가하여 10분간 반응시켰다. 이후 Harris' hematoxylin으로 대조염색하고 알코올로 탈수한 후 봉입하였다.

### 3) 면역조직화학 염색의 판독

자연살해세포의 침윤 정도는 본원 해부병리과에 의뢰하여 CD57의 발현 정도에 따라 반정량적으로 판독하여, 시각적 강도에 따라 0, 1+, 2+, 3+로 구분하였는데 0은 CD57에 암세포가 발현이 되지 않은 경우로 하였으며, 1+는 전체 암세포의 25% 미만에서 발현된 경우, 2+는 전체 암세포

의 25~50%에서 발현된 경우, 3+는 전체 암세포의 50% 이상에서 발현된 경우로 정의하였다. CD57의 발현 정도를 두 군으로 나누어 염색의 정도가 0에서 2+까지를 저발현군으로, 그리고 3+를 고발현군으로 구분하였다.

### 4) 분석

연구대상 91예를 UICC/AJCC에 의한 TNM 병기 분류법에 의해 분류하여 병기와 생존율, 병기와 재발과의 관계를 비교 분석하였고, CD57의 발현을 고발현과 저발현으로 나누어 환자의 임상병리학적 특성과 CD57의 발현 정도의 관계, CD57 발현 정도에 따른 생존율, 병기별 CD57 발현 정도와 생존율의 관계를 비교 분석하였다. 모든 자료의 분석은 SPSS 9.0 통계프로그램을 이용하였으며, 단변량 분석에는 Chi-square test를 이용하였고 P<0.05를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다. 생존율의 비교분석은 Kaplan-Meier method를 이용하여 알아보았으며, Log Rank test로 검증하였다.

## 결 과

### 1) 임상적 특성

평균 추적조사 기간은 37.6 $\pm$ 16.5개월이었다. 연구대상 91예의 임상적 특성은 남성이 53명, 여성이 38명이었으며 평균 연령은 57.4세였다. CD57 발현에 따라 저발현군과 고발현군으로 나누어 각각에서의 연령, 성별, 종양의 위치, 분화도, 침윤도, 임파선 전이여부, 원격전이여부, TNM 병기 분류 등을 비교하였으며, 통계적으로 두 군에서의 차이는 보이지 않았다(Table 1).

### 2) CD57의 발현정도

CD57을 이용한 면역조직화학 염색의 발현 정도를 본 결과 0 2예, 1+ 41예, 2+ 21예, 3+ 27예이었으며 저발현군(0, 1+, 2+)이 64예, 고발현군(3+)이 27예이었다. 병기별 발현정도의 빈도는 통계적으로 차이가 없었다(Table 2).

### 3) CD57의 발현 정도와 재발 및 생존율과의 관계

CD57의 발현 정도에 따른 재발률의 차이는 고발현군에서 14.8% (4/27), 저발현군에서 25.0% (16/64)로 발현정도가 높을수록 재발률이 낮았으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3). 5년 생존율은 고발현군에서 77.8%, 저발현군에서 53.4%로 발현 정도가 높을수록 양호한 예후를 보였으나 역시 통계학적 의의는 없었다(Fig. 1).

각 TNM 병기에서 CD57의 발현 정도에 따른 5년 생존율은 통계적으로 분석이 가능한 표본수 가진 병기 II와 III에서 알아보았으며, 병기 II의 경우 고발현군에서 76.4%, 저발현군에서 69.9% (Fig. 2), 병기 III의 고발현군에서 66.7%, 저발현군에서 40.0%로 고발현군에서 좋은 예후를 보였으나

**Table 1.** Clinicopathologic characteristics of patients according to CD57 expression

	No. of case (%)		P value
	Low group (n=64)	High group (n=27)	
Age (years)	56.9	57.9	
Gender			0.488
Male	39	14	
Female	25	13	
Location of tumor			0.414
Right colon	17	7	
Transverse colon	3	2	
Left colon	1	2	
Sigmoid colon	7	5	
Rectum	36	11	
Differentiation			0.787
Well	4	3	
Moderate	56	23	
Poor	2	1	
Mucinous	2	0	
Depth of invasion			0.349
T1	2	0	
T2	8	3	
T3	45	23	
T4	9	1	
Lymph node status			0.058
Lymph node negative	35	21	
Lymph node positive	29	6	
Distant metastasis			0.498
M0	54	25	
M1	10	2	
TNM stage			0.255
I	7	2	
II	26	17	
III	20	6	
IV	11	2	

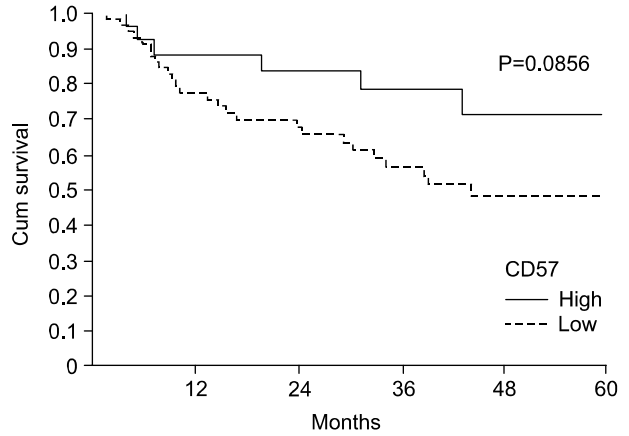
**Table 2.** Incidence of CD57 expression in relation to stage

Stage	CD57 expression			
	0	1+	2+	3+
I	1	3	3	2
II	1	17	8	17
III	0	13	7	6
IV	0	8	3	2
Total	2	41	21	27

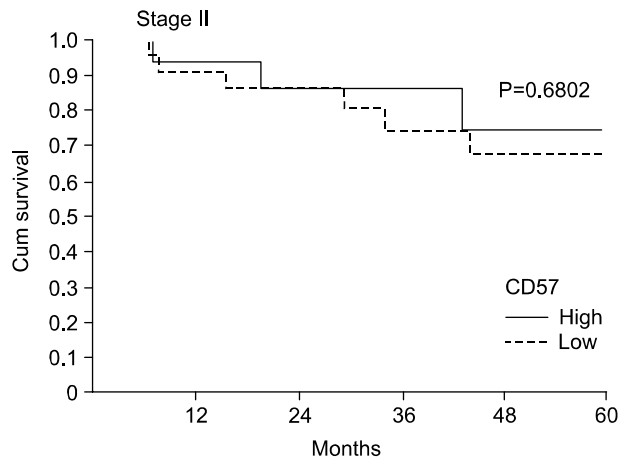
P=0.145.

**Table 3.** Recurrence rate according to CD57 expression

	No. of case (%)		P value
	Low	High	
Recurrence rate	16/64 (25.0)	4/27 (14.8)	0.0856



**Fig. 1.** 5-year survival rate according to CD57 expression.



**Fig. 2.** 5-year survival rate according to CD57 expression in stage II. P=0.6802.

통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 3).

### 고 찰

자연살해세포는 크기가 큰 과립림프구로 종양세포와 바이러스에 의해 감염된 세포에 대해 세포독성(cytotoxicity)을 갖는 것으로 알려져 왔다.(3) Habu 등(9)은 자연살해세포의 이러한 활성이 이전의 감각(sensitization)이나 주요조직적

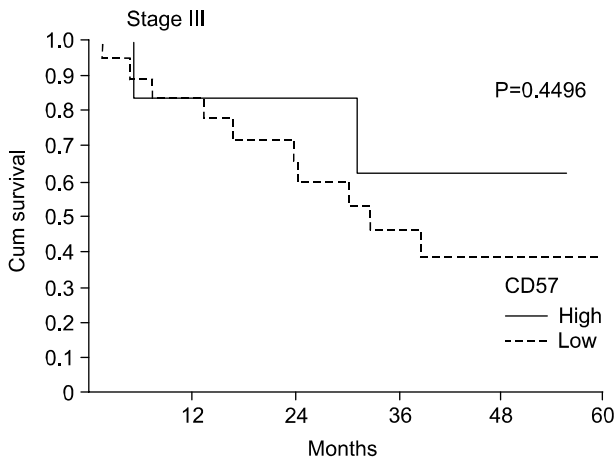


Fig. 3. 5-year survival rate according to CD57 expression in stage III. P=0.4496.

합성(major histocompatibility)의 제한을 받지 않으므로, 자연살해세포는 세포가 악성으로 전환(malignant transformation)하는 발암과정이나, 바이러스감염 초기의 방어기전에서 결정적인 역할을 한다고 하였으며, 자연살해세포의 조기 항종양방어(early antitumor defense)에 관해서는 자연살해세포가 초기에 종양발생 지역에 침투한 후 연속적인 종양특이성 세포독성 T 림프구(tumor-specific cytotoxic T lymphocyte)의 생산에 결정적인 역할을 하는 것으로 설명하고 있다.(10) Koichiro 등(10)에 의하면 초기에 종양세포에 침윤한 자연살해세포는 Interferon의 생산을 통해 종양과 연관된 대식세포(tumor-associated macrophage)의 nitric oxide 생산을 유발함으로써 종양세포증식의 억제와 종양세포분해에 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다.

비록 면역학적인 변화의 근간을 이루는 작용기전에 대한 완벽한 이해는 이루어지고 있지 않지만 암 환자 특히 진행된 병기의 암 환자에서 기능적이며 정량적인 면역학적 결손이 발생한다는 사실은 명백하다. 동물실험에 의하면 자연살해세포의 자연살상효과는 암에 대한 면역방어기전 중 중요한 역할을 한다고 알려져 있어 자연살해세포의 활성이 감소된 동물에서 암의 전이가 증가되는 반면에 자연살해세포의 활성이 증가된 동물에서는 암전이에 대하여 저항성이 증가된다고 보고되었다.(11,12) 그러나 인간에서 암에 대항하는 면역학적 역할에 대해서는 아직 명확히 밝혀져 있지 않다. 암 환자의 말초혈액에서 자연살해세포 활성의 변화에 대하여 논란이 되고 있으며 흑색종, 두경부암, 폐암, 난소암, 자궁암, 방광암, 전립선암, 간암, 췌장암, 식도암 등에서는 자연살해세포의 활성이 감소된다고 보고된다.(13-21) 그러나 대장암과 유방암의 경우 일부 보고자는 자연살해세포의 활성이 감소된다고 하였고(22,23) 일부 보고자는 세포의 활성의 변화가 없었다고 보고하였다.(24) Stimson 등(6)은 두경부암 환자에서 자연살해세포의 활성이 감소되는 경

우 원격전이 등이 증가하여 사망률이 증가한다고 보고하였고, Pross 등(25)도 고형암에서 자연살해세포의 활성과 암 치료 후 재발까지의 기간과의 상관관계가 있다고 보고하였다. 김 등(26)은 치핵 환자군과 대장암 환자군 사이에 수술 전 T 세포수, B 세포수와 자연살해 세포수에 차이가 없었으나 B세포수의 경우 수술을 시행 받은 후에 두 군 모두에서 감소하였고 T 세포수와 자연살해세포수의 경우는 치핵 환자군에서는 수의 변화가 없었으나 암수술과 같은 광범위한 수술을 시행 받은 후에는 세포수가 감소한다고 보고하였다. Jass와 Harrison 등(27-29)은 대장직장암 환자의 생존율과 무병생존율에 가장 큰 영향을 주는 인자를 중요도 순으로 나열하면 림프구 침윤, 자연살해세포 침윤, TNM 병기라고 하였다. Santiago 등(1)은 자연살해세포와 림프구 침윤의 관련성에 관해 두 인자가 서로 대체 가능한 예후인자로서 아주 밀접한 관련을 갖고 있는 것이 확실하기는 하나 환자에 따라 관련성의 정도가 많은 차이를 보이며, 이에 대한 이유로써 확실하게 밝혀지지 않았으나 대장직장암 환자마다 서로 다른 림프구의 하부단위에 대한 서로 다른 면역자극인자가 작용한다는 점을 들고 있다.

본 연구의 목적은 대장암에서 염증성 침윤의 일부를 이루는 자연살해세포의 예후인자로서의 중요성을 평가하는데 있다. 그동안 많은 다른 연구자들에 의해 대장암에서, 특히 침윤성 암의 변연부에서의 림프구침윤에 대한 연구가 이루어졌으나, 본 연구에서는 자연살해세포의 세포독성이 주로 종양세포와의 접촉에 의해 활성화된다는 점을 감안하여 종양선들(tumoral glands)의 주변이나 종양선 내부의 림프구침윤에서 자연살해세포에 대한 평가를 실시하였다. 염증성침윤의 일부인 자연살해세포의 침윤을 알아보기 위해 과라핀에 포매된 종양조직에서 자연살해세포를 항상 정확하고 일정하게 염색하는 단클론항체인 CD57 (IOT-10)을 자연살해세포의 동정에 이용하였다. 연구 결과 CD57의 발현으로 나타나는 자연살해세포의 침윤 정도에 따른 재발률은 고발현군에서 14.8% (4/27) 저발현군에서 25.0% (16/64)로 발현 정도가 높을 때 재발률이 낮았고, 5년 생존율은 고발현군에서 77.8% 저발현군에서 53.4%로 발현 정도가 높을수록 높았다. 그리고 CD57의 발현 정도의 병기에 따른 5년 생존율은 병기 II, III에서 모두 고발현군에서 좋은 예후를 보였으나 통계학적 의의는 없었다.

본 연구에서 비록 통계적인 유의한 차이를 얻을 수는 없었으나, CD57의 발현으로 표현되는 자연살해세포의 종양 내 침윤의 정도가 높을수록 5년 생존율의 향상과 재발의 감소라는 결과를 보여 예후인자로서의 가능성을 시사해 주고 있다.

결론

1994년 1월부터 1995년 12월까지 만 2년간 고려대학교

외과대학 외과학교실에서 대장직장암으로 수술을 받은 환자 중 2년 이상 추적관찰이 가능하였던 91명의 환자를 대상으로 종양 내 자연살해세포의 침윤 정도를 알아보기 위해 자연살해세포에 대한 단클론항체인 CD57 (IOT-10)을 이용한 면역조직화학 염색법을 시행한 연구에서 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) CD57의 발현 정도로 표현되는 자연살해세포의 종양 내 침윤정도는 환자의 임상병리학적 특성에 영향을 받지 않는다.

2) 종양 내 자연살해세포의 침윤 정도에 따른 재발률은 고침윤군에서 재발이 적었으며, 5년 생존율 역시 침윤이 많을수록 생존율이 양호하였으나 통계학적 의의는 없었다.

3) TNM 병기에서 종양 내 자연살해세포의 침윤 정도에 따른 5년 생존율은 병기 II, III의 고침윤군에서 좋은 예후를 보였으나 통계학적 의의는 없었다.

상기한 결과에서 대장직장암 환자에서 종양 내 자연살해세포의 침윤의 정도가 재발과 생존율에 영향을 주는 예후인자로서의 가능성은 확인하였지만 통계학적인 유의성을 얻을 수는 없었다. 따라서 종양 내 자연살해세포 침윤이 대장직장암에서 예후인자의 지표로서 유용한 것인지를 확인하기 위해 좀 더 많은 예를 대상으로 광범위한 연구가 필요하리라 생각된다.

REFERENCES

- 1) Santiago C, Javier PP, David M, Antonio C, Miguel AS, Carmen V, et al. The prognostic significance of intratumoral natural killer cells in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1997;79:2320-8.
- 2) Deans GT, Parks TG, Rowlands BJ, Spence RAJ. Prognostic factors in colorectal cancer. *Br J Surg* 1992;79:608-13.
- 3) Timonen T, Ortaldo JR, Herberman RB. Characteristics of human large granular Lymphocytes and their relationship to natural killer and K cells. *J Exp Med* 1981;153:569-82.
- 4) Ortaldo JR, Sharrow SO, Timonen T. Determination of surface antigens on highly purified human NK cells by flow cytometry with monoclonal antibodies. *J Immunol* 1981;127:2401-9.
- 5) Gorelik E, Herberman RB. Depression of natural antitumor resistance of C57BL/6 mice by leukemogenic doses of radiation and restoration of resistance by transfer of bone marrow or spleen cells from normal, but not beige, synergistic mice. *J Natl Cancer Inst* 1982;69:89-93.
- 6) Stimson P, Schantz SP, Campbell BH, Guillaumondegui OM. Pharyngeal carcinoma and natural killer cell activity. *Am J Surg* 1986;152:467-74.
- 7) Tarter PA, Steinberg B, Barron DM, Martinelli G. The prognostic significance of natural killer cytotoxicity in patients with colorectal cancer. *Arch Surg* 1987;122:1264-8.
- 8) Vaquero J, Caca S, Escandon J, Magallon R, Martinez R.

Immunohistochemical study of IOT-10 natural killer cells in brain metastases. *Acta Neurochir (Wien)* 1990;104:17-20.

- 9) Habu S, Fukui H, Shimamura K, Kasai M, Nagai Y, Okumura K, et al. In vivo effects of anti-asialo GM1. I. Reduction of NK activity and enhancement of transplanted tumor growth in nude mice. *J Immunol* 1981;127:34-8.
- 10) Koichiro A, Mamoru H, Koji T, Osamu I, Tiel L, Kikuo N. Early-appearing tumor-infiltrating natural killer cells play a important role in the nitric oxide production of tumor-associated macrophages through their interferon production. *Cancer Immunol Immunother* 1998;45:225-33.
- 11) Barlozaari T, Leonhardt J, Wiltrout RH, Herberman RB, Reynolds CW. Direct evidence for the role of LGL in the inhibition of experimental tumor metastases. *J Immunol* 1985; 134:2783-9.
- 12) Talmadge JE, Meyers KM, Prieur DJ. Role of NK cells in tumor growth and metastasis in beige mice. *Nature* 1980; 284:622-4.
- 13) Hersey P, Edwards A, Honeyman M, Starkey JR. Low natural killer cell activity in familial melanoma patients and their relatives. *Br J Cancer* 1979;40:113-22.
- 14) LeFever AV, Funahashi A. Phenotype and function of natural killer cells in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer Res* 1991;51:5596-601.
- 15) Introna M, Allavena P, Biondi A, Colombo N, Villa A, Mantovani A. Defective natural killer activity within human ovarian tumors: Low numbers of morphologically defined effectors present in situ. *J Natl Cancer Inst* 1983;70:21-6.
- 16) Vaquer S, Jorda J, Lopez de la Osa E, Alvarez de los Heros J, Lopez-Garcia N, Alvarez de Mon M. Clinical implications of natural killer cytotoxicity in patients with squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1990;36:90-2.
- 17) Morita T, Tokue A, Minato N. Analysis of natural killer activity and natural killer cell subsets in patients with bladder cancer. *Cancer Immunol Immunother* 1990;32:191-4.
- 18) Lahat N, Alexander B, Levin DR, Moskovitz B. The relationship between clinical stage, natural killer activity and related immunological parameters in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer Immunol Immunother* 1989;28:208-12.
- 19) Chuang WL, Liu HW, Chang WY. Natural killer cell activity in patients with hepatocellular carcinoma relative to early development and tumor invasion. *Cancer* 1990;65:926-30.
- 20) Funa K, Nilsson B, Jacobson G, Alm GV. Decreased natural killer cell activity and interferon production by leucocytes in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Br J Cancer* 1984;50:231-3.
- 21) Tsutsui S, Morita M, Kuwano H, Matsuda H, Mori M, Okamura S, et al. Influence of preoperative treatment and surgical operation on immune function of patients with oesophageal carcinoma. *J Surg Oncol* 1992;49:176-81.
- 22) Cunningham-Rundles S, Flippa DA, Braun DW, Antonelli P, Ashikari H. Natural cytotoxicity of peripheral blood lympho-

- cytes and regional lymph node cells of breast cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1981;67:585-90.
- 23) Espi A, Arenas J, Garcia-Granero E, Marti E, Lledo S. Relationship of curative surgery on natural killer cell activity in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1996;39:429-34.
- 24) Pislarasu M, Oproiu A, Taranu D, Herberman RB, Sulica A. Modulation of natural killer cell activity by serum from cancer patients: Preliminary results of a study of patients with colorectal adenocarcinoma or other type of cancer. *Cancer Immunol Immunother* 1988;48:2596-603.
- 25) Pross HF, Lotzova E. Role of natural killer cells in cancer. *Nat Immun* 1993;12:279-92.
- 26) KH Kim, KS Shim, ES Kang, KS Hong, EB Park. Change of Natural Killer Cell in Patients with Colorectal Carcinoma. *J Korean Soc Coloproctol* 1998;14:425-30.
- 27) Jass JR. Lymphocytic infiltration and survival in rectal cancer. *J Clin Pathol* 1986;39:585-9.
- 28) Jass JR, Love SB, Northover JM. A new prognostic classification of rectal cancer. *Lancet* 1987;6:1303-6.
- 29) Harrison JC, Dean PJ, EL-Zeky F, Zwaag RV. From Dukes through Jass: Pathological prognostic indicators in rectal cancer. *Hum Pathol* 1994;25:498-505.
-