

부인과 종양에서 혈액내 T, B lymphocyte에 관한 연구

경북대학교 의과대학 산부인과학교실
박일수 · 이윤순 · 조영래 · 전상식 · 배용철

= Abstract =

T and B Lymphocyte in Peripheral Blood of Gynecologic Tumor Patients

I. S. Park, M.D., Y. S. Lee, M.D., Y. L. Cho, M.D.,
S. S. Chun, M.D., Y. C. Bae, M.D.

Department of OB/GYN Kyungpook National University Hospital

To investigate the change of T lymphocyte and the subsets in gynecologic tumors, we measured the ratios of T lymphocyte, B lymphocyte and subsets(T_4 , T_8 cells) in patient's peripheral blood by using flowcytometry.

In this study, the patients were included 16 benign gynecologic tumor, 110 malignancy and 15 control group.

The results obtained were analysed as follows :

1. The ratios of T - cell, B - cell, T_4 - cell, T_8 - cell and T_4/T_8 were 71.4 ± 7.26 , 15.5 ± 6.16 , 42.7 ± 7.68 , 32.6 ± 8.48 , and 1.4 ± 0.47 respectively.
2. The ratios of T - cell, B - cell, T_4 - cell, T_8 - cell and T_4/T_8 were 66.9 ± 8.49 , 13.1 ± 6.45 , 37.9 ± 7.89 , 30.3 ± 7.37 and 1.3 ± 0.52 respectively and there were no significant different ratios compared with normal control group.
3. There was no significant difference between lymphocyte ratios in 63 cases of pretherapeutic cervical cancer group and normal control group.
4. There was a significant decrement in T - cells in 6 cases of pretherapeutic malignant ovarian tumors compared with normal control group, but there was no significant difference in B - cells.
5. There was a significant difference in T - cells of malignant ovarian tumors after chemotherapy and operation compared with normal control group($P < 0.05$).

I. 서 론

과거 인체 면역 기전을 규명하려는 많은 연구가 있어 왔으며 연구는 종양 관련항원과 말초혈액에서 세포성 그리고 체액성 면역 반응에 대하여 많은 것을 밝혀주었다. 대다수 종양환자의 경우 면역체계가 특히 세포성 면역체계가 억제되어 있으나 말초 혈액임파구나 항체의 연구에서 서로 상반된 연구를 나타내며 더욱이 말초혈액 임파구와 항체의 반응이 환자의 생존과 상관관계가 없는 것으로 알려져 있다. 인체에는 방어기전인 면역기능이 존재하는 것으로 알려져 있으며, 이러한 면역기능을 담당하는 임파구는 세포표면 표지자와 기능에 의해 T 세포, B 세포 및 null 세포로 나누어지며, T 세포는 T_4 세포(helper T cell) 및 T_8 세포(suppressor T cell)로 다시 나눌 수 있다. B 세포는 면역글로부린을 생성하여 체액성면역을 담당하고 T_4 세포는 면역 반응을 증가시키는 작용과 지연형반응에 관여하는 기능이 있고, T_8 세포는 신체의면역의 항상성을 유지하고 조절하기 위하여 면역응답을 억제 또는 억제시키는 작용과 세포독성 기능을 담당한다고 하며, T 및 B 세포의 세포표면 표지자를 결여하는 natural killer 세포는 면역감시기구로 종양 저항성에 관여하고 있다고 한다. 이와 같이 서로 다른 기능을 담당하는 각 세포들은 정상인의 말초혈액에 일정한 비율로 존재하고 있으며 또한 종양세포의 증식에 대한 T 임파구의 인체 방어조절기능의 중요 역할은 잘 알려진 사실이다.¹⁾

이에 저자는 세포표면 항원동정을 신속 정확하게 자동화 세포분석을 할 수 있는 유식세포 분석기를 이용하여 여러 부인과 종양에서 T 임파구와 그 아형의 변화를 알아보기 위해 환자의 말초혈액내 T 임파구, B 임파구, T_4 세포, T_8 세포에 대한 구성비를 조사하여 세포면역상태를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

II. 재료 및 방법

1991년 4월부터 1992년 6월 말까지 경북대학교병원 산부인과를 내원한 정상대조군 15예와 126예의 부인과 환자를 대상으로 하였으며, 이들은 난소낭

종 13예, 자궁근종 3예의 양성 종양 환자 16예와, 자궁경부암 82예, 악성 난소종양 23예, 유모상피암 1예, 자궁내막암 1예, 질 및 외음부 악성종양 3예 등 악성종양환자 110예이다.

이들을 대상으로 치료전 및 수술 1주 후 또는 화학요법 3주 후의 시기에 말초혈액을 채취하였으며 이들 중 일부에서는 본 연구 기간중 이미 수술 후나 화학요법 시행중이던 환자도 있어 치료 전의 성적을 포함하지 못한 경우도 있다.

혈액 내의 단핵세포인 임파구 즉 T 세포, B 세포, T_4 세포, T_8 세포, T_4/T_8 비, NK 세포의 측정은 미국의 Becton - Dickinson (BD) Immunocytometry Laboratory가 새로 개발한 Simultest Immuno Monitoring 키트를 사용하여 검체를 염색하고 FACS 용해액으로 처리하여 적혈구를 용해시키고, FACScan flow cytometer로 분석하는 Becton - Dickinson Immunocytometer System 법으로 아래와 같이 사용하였다.

염색과 용해

다음의 8개 표지 시험관을 준비한다.

Simultest Leucogate(Anti - Leucocyte FITC + Anti - Leu M3 PE)

Simultest Control(Ig G 1 FITC+Ig G2 PE)

Simultest T and B cell(Anti - Leu 4 FITC + Anti - Leu 12 PE)

Simultest T helper/suppressor(Anti - Leu 3a FITC + Anti - Leu 2a PE)

Simultest Anti - Leu 4 FITC + Anti - HLADR PE

Simultest Anti - Leu 3 FITC + Anti - Leu 8 PE
Mouse Ig G, control PE

Anti - Human Leu 19 PE

위의 각 시험관에 각각의 BD monoclonal 시약을 20μl씩 넣고 잘 혼합된 EDTA 항응고처리 전혈을 100μl씩 첨가하고 잘 혼합한다. 직사광선은 피하면서 22℃에서 15분간 배양시키고 2ml의 10배 FACS 용해액을 각 시험관에 가하고 캡으로 막고 살살 Vortex 혼합을 시킨다. 암소에서 22℃ 10분간 배양한다.

모든 검체를 300 G7 5분간 22℃에서 원심분리를

시킨 후 세포를 제외한 상층을 제거하고 Cell pellet을 재부유시키고 소독된 PBS(aside 함유) 완충액을 2ml씩 가한다. 모든 검체 시험관을 300 G 5분간 위와 같이 원심분리 한다. 상층을 제거하고 Cell pellet을 재부유시키고 1% paraformaldehyde를 가하고 모두 Vortex 혼합한다.

FACScan(BD U.S.A.)을 이용하였다. 검체를 sheath액 속에 flow cell assembly에 흐르게 하여 lamina flow를 형성하고 검체 core에서 레이저 광에 비치게 되면 세포입자가 레이저광을 scatter 시키게 되며 형광물질이 있으면 형광을 발생시킨다. 이 scatter되고 발생된 형광은 렌즈에 모아져 beam splitter와 여과판은 판별하여 광전지 detector에 보내어져 이 detector는 이 빛을 전기신호로 바꾸며 이 신호는 빛의 양에 비례한다. 이때 사용되는 software는 Simultest soft-ware (Version 2.18/88)과 BDIS Consort 30(Ver F2/88)이며 전자는 Simultest-routine clinical analysis with established antibody panel이며 후자는 C 30-non-routine experiments or panel으로써 차이는 Leucogate와 Control을 사용하지 않는다.

전자는 single histogram analysis이며, 후자는 contour plot analysis를 하는 차이를 가지고 있다. 본 실험에서는 양쪽 방법 모두 병용하였다. 임파구만의 분석을 위하여 이들 soft program에 의하여 lymphocyte gate를 설정 구분하여 특이성 높게 조정하였다.

NK 세포 측정은 별도의 시약으로서 Anti-leu 4 + Anti-Leu 19을 사용하였으며 통계학적 분석은 Student t-test를 이용하여 처리하였다.

III. 성 적

정상 대조군의 평균 임파구 구성과 표준 편차는 T 세포, B 세포, T_4 세포, T_8 세포 및 T_4/T_8 세포비 순으로 각각 71.4 ± 7.26 , 15.5 ± 6.16 , 42.2 ± 7.68 , 32.6 ± 8.48 및 1.4 ± 0.47 이었다(Table 1).

양성 부인과종양 16예의 T 세포, B 세포, T_4 세포, T_8 세포 및 T_4/T_8 세포비는 각각 66.9 ± 8.49 , 13.1 ± 6.45 , 37.9 ± 7.89 , 30.3 ± 7.37 및 1.3 ± 0.52 로 정상 대조군에 비해 약간의 낮은 수치를 보였으나 유

의한 감소는 보이지 않았다(Table 2).

Table 1. Mean lymphocyte ratio in normal control

No.	Mean age	T	B	T_4	T_8	T_4/T_8
15		71.4	15.5	42.2	32.6	1.4
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
		7.26	6.16	7.68	8.48	0.47

Table 2. Mean lymphocyte ratios in groups of benign gynecologic tumor

Dx.	No.	Mean age	T	B	T_4	T_8	T_4/T_8
Ovary cyst	13	42.5	64.7	13.7	36.0	31.2	1.2
			\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
			8.40	6.94	6.32	6.26	0.41
Uterine myoma	3	41.3	72.3	12.7	46.3	27.6	1.8
			\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
			3.78	2.88	12.50	8.96	0.90
Mean		41.9	66.9	13.1	37.9	30.3	1.3
\pm			\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
SD			8.49	6.45	7.89	7.37	0.52

치료전 자궁경부암 63예의 각 평균 임파구는 대조군에 비해 유의한 차이를 보이지는 않았으며 각 병기별 비교에서는 1기에서 B 세포의 증가를 관찰할 수 있었고, 3기에서 T_4 및 T_4/T_8 비의 증가를 보았다(Table 3).

치료전 악성난소종양 6예를 정상 대조군과 비교시 T 세포가 57.3 ± 7.61 로 유의한 감소를 보였으며 ($p < 0.05$), B 세포 구성비는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4).

정상 대조군과 치료전 양성 및 악성 부인과 질환의 평균 임파구를 비교시 양성 부인과 질환에서는 약간 낮은 수치를 보였으나 악성 질환에서는 정상 범위 내의 수치를 보였다(Table 5).

악성 난소종양환자에서 수술 전후의 평균 임파구를 비교해 볼 때 수술 전후 T 세포가 각각 57.3 ± 7.61 및 68.6 ± 11.09 로 수술 후 유의한 증가를 보였다 ($p < 0.05$) (Table 6).

자궁경부암 및 악성난소종양 환자에서 화학요법 전후의 각 평균 임파구를 비교시 악성 난소종양의 T 세포에서 유의한 차가 있었다($p < 0.05$)(Table 7).

Table 3. Mean lymphocyte ratios in patients with cervical cancer before treatment

Dx.	No.	Mean age	T	B	T ₄	T ₈	T ₄ /T ₈
Control	15	44.2	71.4 ± 7.26	15.5 ± 6.16	42.2 ± 7.68	32.6 ± 8.48	1.4 ± 0.47
Cervix ca.	63	49.9	68.0 ± 9.73	15.4 ± 9.69	44.4 ± 8.68	29.5 ± 7.29	1.6 ± 0.56
Stage 0	19	45	67.0 ± 7.07	14.1 ± 3.49	41.1 ± 8.45	29.1 ± 5.77	1.5 ± 0.53
I	9	42.7	67.8 ± 4.89	21.1 ± 22.54	45.3 ± 7.45	30.9 ± 6.27	1.6 ± 0.56
II	33	53.8	68.4 ± 12.11	14.5 ± 5.97	45.8 ± 9.10	29.5 ± 8.51	1.7 ± 0.60
III	2	57	70.5 ± 6.36	17.0 ± 5.66	47.5 ± 0.71	28.5 ± 6.36	1.8 ± 0.35

Table 4. Mean lymphocyte ratios in patients with ovarian cancer before treatment

Dx.	No.	Mean age	T	B	T ₄	T ₈	T ₄ /T ₈
Control	15	44.2	71.4 ± 7.26	15.5 ± 6.16	42.2 ± 7.68	34.6 ± 8.48	1.4 ± 0.47
Ovary ca.	6	46.5	57.3 ± 7.61*	15.0 ± 11.64	37.0 ± 6.32	34.2 ± 7.81	1.2 ± 0.38
Stage I	5		58.2 ± 8.12**	16.4 ± 12.44	37.8 ± 2	33.4 ± 8.47	1.2 ± 0.39
III	1		53	8	33	38	0.9

* p < 0.05

** p < 0.01

IV. 고 찰

인체의 말초혈액에는 T 임파구와 B 임파구 및 수많은 이들의 subpopulation이 존재하고 있으며,^{12,13)} 특히 T 임파구와 B 임파구는 각각 세포면역(cell mediated immunity)과 체액성 면역(humoral immunity)에 참여하는 기본적인 세포로서 여러 학자들에 의하여 연구 발표되었다. T 임파구의

Table 5. Comparative studies on mean lymphocyte ratios between control group and gynecologic tumor

	Control	Benign tumor	Malignant tumor
No. of cases	15	16	74
Age	44.2	41.9	47.8
T	71.4±7.26	66.9±8.49	67.2±9.75
B	15.5±6.16	13.1±6.45	15.2±9.51
T ₄	42.2±7.68	37.9±7.89	43.6±8.62
T ₈	32.6±8.48	30.3±7.37	30.0±7.55
T ₄ /T ₈	1.4±0.47	1.3±0.52	1.6±0.55

Table 6. Mean lymphocyte ratios of the patients with ovarian cancer before and after operation

	No.	T*	B	T ₄	T ₈	T ₄ /T ₈
Ovarian ca.	6	57.3	15.0	37.0	34.2	1.2
Pre - op.		± 7.61	± 11.64	± 6.32	± 7.81	± 0.38
Post - op.	9	68.6	11.6	39.4	33.2	1.3
		± 11.09	± 5.05	± 10.36	± 10.54	± 0.60

* p < 0.05

Table 7. Mean lymphocyte ratios of the patients with gynecologic malignancies before and after chemotherapy

	Control	Cervical ca.		Ovarian ca.	
		Pre - CTx	Post - CTx	Pre - CTx	Post - CTx
No.	15	63	34	6	13
T	71.4 ± 7.26	68.0 ± 9.73	70.2 ± 8.95	57.3 ± 7.61*	70.8 ± 17.22
B	15.5 ± 6.16	15.4 ± 9.69	12.9 ± 5.62	15.0 ± 11.64	10.4 ± 16.08
T ₄	42.2 ± 7.68	44.4 ± 8.68	42.3 ± 11.10	37.0 ± 6.32	42.3 ± 15.22
T ₈	32.6 ± 8.48	29.5 ± 7.29	32.4 ± 8.60	34.2 ± 7.81	34.7 ± 6.69
T ₄ /T ₈	1.4 ± 0.47	1.6 ± 0.56	1.4 ± 0.64	1.2 ± 0.38	1.3 ± 0.64

* p < 0.05

CTx=chemotherapy

subpopulation에는 helper cell과 suppressor cell 및 항체 의존성 세포파괴능(antibody dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC)을 일으키는 살해세포(killer cell)가 있고, 그 외 항원의 감작없이 즉각적인 세포파괴능을 일으키는 NK 세포의 존재가 확인되었다.^{4,5)}

T 임파구 중 보조 T 임파구는 lymphokine을 분비하여 다른 세포를 활성화시키고 세포 상해성 T 임파구는 주로 종양세포를 용해시키는 작용을 한다.

대부분 종양세포들은 보조 T 임파구가 직접 종양 세포를 인지할 수 없다. 따라서 보조 T 임파구는 대식 세포와 같은 다른 세포의 도움으로 활성화되며 일단 활성화가 이루어지면 interleukin 2와 같은 lymphokine을 분비하고 있는 세포와, 상해성 T 임파구 대식 세포 그리고 자연 살해세포와 B 임파구를 활성화 시킨다. 세포 상해성 T 임파구는 직접 종양세포를 인지하여 종양 세포의 막과 핵을 파괴시켜 종양 세포를 살해할 수도 있고 또 세포 상해성 T 임파구가 활성화되는 데는 interleukin 2와 같은 보조인자가 필요한데 이는 보조 T 임파구가 분비하는 것이다.^{6,7)}

최근 면역기능 세포의 표면에 존재하는 특정 항원에 대한 단일 클론 항체의 발견과 표면항원에 따른 T 세포의 분류가 완료되었으며,⁸⁾ 또한 광학 전자 기기의 발달 및 컴퓨터의 자료 처리(data processing) 능력을 이용한 유식세포 분석기에 의한 임파구 아형 측정은 가장 간단하고 신속한 면역기능 측정법으로 그 임상적 응용이 기대되고 있다.

일부 학자들은 두경부암,⁹⁾ 폐암,¹⁰⁾ 자궁경부암¹¹⁾에서 면역능 저하가 관찰되었으며, 암이 진행될수록 면역기능 저하는 심하다고 보고하였다. 그러나 Krown 등¹²⁾은 유암에서, Rand 등¹³⁾과 김 등¹⁴⁾은 자궁경부암에서 통계적으로 유의한 면역능 저하를 볼 수 없었으며, 병기별 변화도 없었다고 보고하여 본 연구에서와 같은 결과를 보였으나, 이는 면역기능의 측정 방법상의 어려움 및 오차가 많기 때문에 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

정상 대조군과 양성 부인과 질환, 난소암 및 자궁경부암군의 비교치를 대조한 바 T 세포군에서는 3개 대상군 전부에서 수치의 감소 경향을 보였으며, 특히 난소 종양군에서 심한 저하를 보였으나 B 세포군에서는 유의한 차이가 관찰되지 못했다.

Tay 등¹⁵⁾은 T₄/T₈ 세포 구성비가 자궁경부 상피내암에서 0.87, HPV에서 0.7로 수치가 1.0 이하임을 보고하여 본 연구의 그 결과와는 많은 차이를 보였다.

악성종양환자에서 면역감시능이 저하된다는 것은 이미 잘 알려진 사실이며,¹⁶⁻¹⁸⁾ 이러한 면역기능의 저하는 암 자체에 의하거나 항암화학요법이나 방사선치료에 의해 이차적으로 발생할 수도 있다.^{19,20)} 특히 병합 화학요법시 면역기능 저하는 심하다고 알려져 있다.²¹⁾ 그러나 본 연구에서는 악성난소종양군의 수술 전후 T 세포 구성비의 차이는 보였으나, 자궁경부암, 악성난소종양군의 화학요법 실시 전후의 각 parameter별 구성비 비교에서는 유의한 차이를 볼 수 없었는데 이는 본 연구에서는 임파구 아형의 구성비의 비교만 나타낸 것으로 추후 전체 임파구의 수도 검사하여 비교해 봐야 할 것으로 사료된다.

이와 같은 결과의 차이는 검사자, 검사방법, 또는 검사대상에 따라 차이가 있을 것으로 생각되며 단지 T와 B 임파구를 가지고 암환자에서 면역기능을 측정하는 것은 많은 문제점을 갖고 있으리라 생각되며 좀더 많은 예를 대상으로 여러 가지 면역기능에 관여하는 더 많은 지표들을 포함해서 관찰하는 것이 좋을 것으로 사료된다.

V. 요약

1991년 4월부터 1992년 6월 말까지 경북대학교 병원 산부인과를 내원한 정상대조군 15예와 126예의 부인과 환자를 대상으로 하였으며, 이들은 난소 낭종 13예, 자궁근종 3예의 양성 부인과 종양환자 16예와, 자궁경부암 82예, 악성난소종양 23예, 용모상피암 1예, 자궁내막암 1예, 질 및 외음부 악성종양 3예 등 악성종양환자 110예를 대상으로 조사한 바 다음과 같은 결과를 요약할 수 있었다.

1. 정상 대조군의 평균 임파구와 표준편차는 T 세포, B 세포, T₄ 세포, T₈ 세포 및 T₄/T₈ 세포비 순으로 각각 71.4 ± 7.26 , 15.5 ± 6.16 , 42.2 ± 7.68 , 32.6 ± 8.48 및 1.4 ± 0.47 이었다.

2. 양성 부인과 종양 16예의 T 세포, B 세포, T₄ 세포, T₈ 세포 및 T₄/T₈ 세포비는 각각 66.9 ± 8.49 ,

13.1 ± 6.45 , 37.9 ± 7.89 , 30.3 ± 7.37 및 1.3 ± 0.52 로 정상 대조군에 비해 약간의 낮은 수치를 보였으나 유의한 감소는 보이지 않았다.

3. 치료전 자궁경부암 63예의 각 평균 임파구는 대조군에 비해 유의한 차이를 보이지는 않았으며 각 병기별 비교에서는 1기에서 B 세포의 증가를 관찰할 수 있었고, 3기에서 T_4 및 T_4/T_8 비의 증가를 보였다.

4. 치료전 악성 난소종양 6예를 정상 대조군과 비교시 T 세포가 유의한 감소를 보였으며($p < 0.05$), B 세포 구성비는 유의한 차이를 보이지 않았다.

5. 악성 난소종양 환자에서 화학요법 및 수술 전후의 각 평균 임파구를 비교시 T 세포에서 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$).

- References -

1. Stites DP, Stobo JD, Wells JB : Basic & clinical immunology. 6th ed. Norwalk, Connecticut/Los Altos, California : Appleton & Lange, 1987
2. Mingari MC, et al. : Fc receptors for IgG and IgM immunoglobulin on human T lymphocytes. J. Immunol. 1978 ; 121 : 767
3. Mortta L, et al. : Expression of a receptor for IgM by human T cell in Vitro. Eur. J. Immunol. 1975 ; 5 : 565
4. Gomard, et al. : Spontaneous antilymphoma reaction in preleukemia AKR mice is a non T cell killing. Nature 1974 ; 250 : 671
5. Greenberg AH, Playfair JHL : Spontaneously arising cytotoxicity to the P-815-Y mastocytoma in NZB mice. Clin. Exp. Immunol. 1974 ; 16 : 99
6. Doherty PC, Kowless BB, Wettstein PJ : Immunologic surveillance of tumors in the context of major histocompatibility restriction of T cell function. Adv Cancer Res 1984 ; 42 : 1
7. Cheever MC : IL-2 administrated in vivo induces the growth and augments the function of cultured T cells in vivo. J Biol Response Mod 1984 ; 3 : 462
8. Gatti RA, Good RA : Occurrence of malignancy in immunodeficiency disease. A Literature Review Cancer 1971 ; 28 : 89~98
9. Wanebo HJ, Jun MY, Strong EW & Oettge H : T cell deficiency in patients with squamous cell of the head and neck. Am. J. Surg. 1975 ; 130 : 445~451
10. Dellon AL, Potvin C & Chretien PB : Thymus dependent lymphocyte levels in bronchogenic carcinoma ; correlation with histology, clinical stage and clinical course after surgical treatment. Cancer 1975 ; 35 : 687~694
11. 김세일, 이 곤, 정수용 : 자궁경부암 환자에서 항체의 존성 세포파괴 기능과 자연 Rosette 형성 반응. 대한산부회지 1985 ; 28 : 1037~1043
12. Krown SE, et al. : Reactivity and prognosis in breast cancer. Cancer 1980 ; 46 : 1746~1752
13. Rand RJ, Jenkins DM & Bulmer R : T and B lymphocyte subpopulations in pre-invasive and invasive carcinoma of the cervix. Clin. Exp. Immunol. 1977 ; 30 : 421~428
14. 김재옥 : 침윤성 자궁경부암 환자에서 T 및 B 임파구 통계에 관한 연구. 대한산부회지 1988 ; 31 : 1531~11536
15. Tay SK, Jenkins D, Maddox P and Singer A : Lymphocyte phenotype in cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection. Br. J. obstet. Gynecol. 1987 ; 94 : 16~21
16. Kaszubowski RA, Husky G, Tung KS & Williams PC Jr : T lymphocyte subpopulations in peripheral blood and tissues of cancer patients. Cancer Res. 1980 ; 40 : 4648~4657
17. Whittaker MG, Rees K & Clark CG : Reduced lymphocyte transformation in breast cancer. Lancet. 1971 ; 1 : 892~893
18. Strender LE, Blomgren H & Petrini B, et al. : Immunologic monitoring in breast cancer patients receiving postoperative adjuvant chemotherapy. Cancer 1981 ; 48 : 1996~2002
19. Ezdinli EZ, Simonson KL & Smoth RA : Comparison of the effects of single vs. multiple agent chemotherapy on lymphocyte assayed by the rosette techniques. Cancer 1978 ; 42 : 2234~2243
20. Petrini B, Wasserman J, Blomggren H, & Hoststein S : T helper/suppressor rations in chemotherapy and radiotherapy. Clin. Exp. Immunol. 1983 ; 53 : 255~256
21. Penn I : Chemical immunosuppression and human cancer. Cancer 1974 ; 34 : 1474~1480