

✉ A.P. Sánchez, MD¹, M. Ángel, MD, MsC²

Potencialidades en los efectos de la acupuntura sobre la actividad de células *natural killer* en pacientes con cáncer de mama

Potentialities of the effects of acupuncture on natural killer cell activity in patients with breast cancer

Resumen

En el curso de la enfermedad oncológica, los pacientes se encuentran en un estado de inmunosupresión que determina el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. La acupuntura potencia la respuesta inmunológica, especialmente la primera línea de defensa mediada por las células *natural killer*. Estudios experimentales demuestran un aumento, tanto en el número como en la actividad, de las células *natural killer*, mejorando considerablemente la respuesta citotóxica, lo que clínicamente se refleja en la disminución del tamaño y progresión tumoral, y el aumento de la supervivencia.

El presente artículo revisa la bibliografía existente y da una visión global del efecto de la acupuntura sobre el sistema inmunitario, centrándose de forma especial en el cáncer de mama.

Abstract

Cancer is associated with immunosuppression, which determines the course of the disease and treatment response. Acupuncture boosts the immune response, especially the first line of defence mediated by natural killer cells. Experimental studies show an increase in both the number and activity of natural killer cells, substantially improving cytotoxic response, which is clinically reflected in a reduction in tumoral size and progression and increased survival. The present article reviews the literature on the topic and provides an overview of the effect of acupuncture on the immune system, with a special focus on breast cancer.

Palabras clave

Inmunidad celular, Medicina Tradicional China, cáncer

Key words

Cellular immunity, traditional Chinese medicine, cancer

Introducción

El cáncer de mama es una patología que compromete al sujeto en diferentes dimensiones de su vida, desde su estado físico hasta su equilibrio emocional y relaciones con su entorno social. Se trata de una condición progresiva y degenerativa en que el paciente sufre los efectos de la enfermedad per se asociados a condiciones derivadas de su enfermedad y de su estado de inmunosupresión que empeoran el cuadro.

Junto a los avances medicocientíficos para diagnóstico y tratamiento temprano de la enfermedad, los pacientes encuentran en la medicina alternativa y complementaria una opción de automanejo, que busca aumentar años de vida libre de enfermedad y disminuir síntomas indeseables e incapacitantes de la enfermedad con los cuales deben convivir¹. Un sistema médico complejo originado en China, la medicina china, y su disciplina más conocida, la acupuntura, se abre camino cada vez más en el mundo occidental y la literatura científica en la actualidad reconoce su uso con

✉ Adriana Patricia Sánchez Otero
Correo electrónico: adrianapsanchezo@gmail.com

1 MD. Estudiante de postgrado. Maestría en Medicina Alternativa Área Acupuntura y Medicina Tradicional China. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá D.C. Colombia.
2 MD. MSc Medicina Alternativa Área Acupuntura. Docente. Escuela de Educación Médica. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá D.C. Colombia.

resultados alentadores en múltiples patologías, como por ejemplo el cáncer².

A continuación se presentan los resultados de una revisión de la literatura científica centrada en el efecto de la acupuntura sobre la actividad inmunitaria de las células *natural killer* (NK) con el objetivo de sustentar el uso de la acupuntura en uno de los efectos secundarios más comunes e indeseables del cáncer y su tratamiento, como la inmunosupresión.

Generalidades del cáncer de mama

El cáncer de mama es una enfermedad sistémica que inicia con la alteración de genes que controlan el crecimiento celular y termina en la proliferación inadecuada de células anaplásicas en la glándula mamaria, que tiende a invadir tejidos vecinos y a hacer metástasis a distancia. El paciente afectado se encuentra en un estado de inmunosupresión por el cáncer en sí mismo, entendiéndose éste como un estado de marcada inhibición de respuesta ante un estímulo antigénico, además de los efectos secundarios a los agentes citotóxicos utilizados en su tratamiento.

Las tasas de crecimiento de la enfermedad que reporta el National Cancer Institute se acercan a 230.480 casos nuevos de tumores de seno en Estados Unidos para 2011; a partir de 1960, la incidencia de esta enfermedad ha aumentado y hoy se ubica en el quinto lugar de causa de muerte por cáncer en el ámbito mundial³.

Según el Instituto Nacional de Cancerología colombiano, el cáncer de mama es el segundo tumor más frecuente en mujeres, después del cáncer de pulmón, y la causa de muerte más frecuente por cáncer en mujeres de 18 a 54 años en Colombia⁴. Diferentes estudios demuestran la relación entre el grupo étnico y el tipo de tumor; refieren que las poblaciones negra, hispana y nativa americana al momento del diagnóstico presentan estadios tumorales mayores y cursos de la enfermedad rápidamente progresivos⁵.

Los avances en tratamientos locales y sistémicos, hormonales, quimioterapia (inhibidores de aromatasas de tercera generación, moduladores de receptores de estrógeno y análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, entre otros⁶) y radioterapia, asociados con diagnósticos más tempranos, han incrementado la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama; sin embargo, el uso de estas terapias se asocia frecuentemente a efectos adversos, como síntomas gastrointestinales, artralgias, fatiga, discrasias sanguíneas, alteraciones inmunológicas e infertilidad.

Un estudio del Dr. Sorensen demuestra la asociación del desarrollo de trombosis venosa profunda con el diagnóstico de cáncer, especialmente en estadios avanzados de la enfermedad, y lo relaciona con aumento de la mortalidad a mediano plazo⁷. Una de las terapias más comunes en el tratamiento de la enfermedad, el trastuzumab, usado como adyuvante en el manejo de cáncer de mama con receptores positivos, induce cardiotoxicidad y desarrollo de leucemia⁸. Es por esto que más personas recurren al uso de la medicina alternativa, en especial la acupuntura, como com-

plemento de su terapia convencional y en búsqueda de mejorar la supervivencia, disminuir recurrencias de la enfermedad, minimizar efectos indeseables, reducir síntomas relacionados con la enfermedad y mejorar su calidad de vida.

Mecanismos de acción de la acupuntura

El National Center for Complementary and Alternative Medicine⁹ considera la medicina alternativa y complementaria como un conjunto diverso de sistemas, prácticas y productos médicos y de atención a la salud que no son actualmente parte de la medicina convencional, pero que pueden usarse como complemento de ésta, con datos científicos de alta calidad sobre su seguridad y eficacia.

Estos métodos, que eran considerados puramente alternativos, encuentran hoy un lugar en el tratamiento del cáncer; una muestra de ello es la acupuntura, descrita por Kaptchuk, autor del libro *Una trama sin tejedor*, como un “sistema de pensamiento y práctica coherente e independiente, que se ha desarrollado durante más de dos milenios; es el resultado de un proceso continuo de pensamiento crítico, así como de una amplia observación y experiencia”¹⁰.

En la acupuntura, la inserción de la aguja produce un estímulo aferente, a través de fibras nerviosas A delta y C, que induce cambios en las vías ascendentes medulares, estimulando áreas cerebrales como el tálamo y el hipotálamo, con liberación posterior de opiáceos endógenos¹¹; por otro lado, a nivel medular se produce una inhibición neuronal en el asta dorsal en la médula espinal, tras el estímulo con acupuntura, suprimiendo la transmisión del dolor¹². Localmente, la estimulación de los receptores nociceptivos cutáneos con acupuntura produce cambios en el flujo sanguíneo de la piel y músculos, dados por liberación de sustancias vasodilatadoras¹³.

En Medicina Tradicional China (MTC), el modelo diagnóstico se representa por patrones de alteración en la armonía y anormalidades del *Qi* (flujo de energía) y de la *esencia*. El cáncer es la expresión de un desbalance en la red mente-cuerpo¹⁴, asociado a disturbios en el flujo de información manifestados por una pérdida en la estructura del sistema de energía, que se convierte irreversiblemente en caos. Cuando un individuo está sano se considera que la comunicación mente-cuerpo fluye libremente en un sistema complejo no lineal de interacciones fisiológicas de energía en movimiento.

Para determinar el síndrome energético que está detrás del desarrollo de los tumores de seno se debe individualizar al paciente; sin embargo, en general se pueden mencionar las deficiencias de *Yin* y *Yang* de Riñón, estancamientos de *Qi* y Sangre, en especial de Hígado, Calor Tóxico y Flema¹⁵.

Se ha logrado objetivar estos síndromes mediante la comparación con los hallazgos ecográficos tumorales de pacientes con diagnósticos de tumores malignos de mama, y se ha encontrado relación del tamaño tumoral con tales diagnósticos en MTC¹⁶.

Los pacientes con cáncer de mama, comparados con los que sufren otros tipos de tumores, usan con mayor frecuencia la acupuntura para el manejo sintomático del cáncer y los efectos secundarios al tratamiento, mejorar su calidad de vida y fortalecer el sistema inmune¹⁷.

Evidencias de la acción de la acupuntura sobre el cáncer de mama

Basados en experiencia investigadora, diferentes estudios muestran los efectos benéficos del uso de la acupuntura como terapia complementaria para el tratamiento de la enfermedad. En 1977 un panel de expertos en consenso de los institutos nacionales de salud señaló que la acupuntura es eficaz en el control de náuseas y vómitos posquimioterapia y en el control del dolor posquirúrgico¹⁸. Un estudio realizado en 2008 en pacientes con artralgias relacionadas con el uso de inhibidores de aromataza en cáncer de mama evidenció una significativa mejoría de este síntoma e influyó positivamente en la calidad de vida de los pacientes¹⁹. Diferentes ensayos de investigación relacionan la acupuntura con la modulación del sistema inmunológico en diversos escenarios. La biomodulación es el balance entre el estado bioquímico y celular del organismo, que en pacientes con cáncer se traduce en aumento de la respuesta antitumoral a través de la regulación de vías electrofisiológicas, químicas y moleculares, y que puede conseguirse mediante la terapia acupuntural²⁰. Al introducir la aguja de acupuntura se generan cambios locales y a distancia, con liberación de beta-endorfinas, sustancia P y citocinas antiinflamatorias, además de activación de células mediadoras inmunitarias²¹.

Sistema inmunológico

El sistema inmunológico es una compleja red de células (linfocitos T y macrófagos, entre otras) y moléculas (citocinas) que coordinadamente actúan para reconocer y eliminar las células transformadas. En 1957 Thomas y Burnet propusieron la teoría de la vigilancia inmunológica, según la cual en el organismo constantemente se generan células malignas que son identificadas y destruidas por el sistema inmune. Sin embargo, las células tumorales poseen mecanismos de evasión que favorecen su crecimiento: escasa inmunogenicidad de los antígenos tumorales, velocidad del crecimiento tumoral, secreción de factores que inhiben la activación de la respuesta inmune, y activación de respuesta inflamatoria local que impide el reclutamiento de células efectoras contra el tumor²².

Para que se produzca una respuesta inmune, el antígeno debe ser presentado por las células tumorales y posteriormente por las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), que a su vez estimulan la respuesta de los linfocitos T y B y macrófagos, con lo cual las células efectoras pueden llegar al sitio de localización del tumor y causar su destrucción²³.

Inmunosupresión y acupuntura

En términos de MTC, la inmunosupresión es secundaria a una alteración en la energía del Pulmón, la energía defensiva, que depende también del funcionamiento armónico de la energía del Riñón y el Bazo²⁴.

Los libros clásicos sobre MTC y la literatura occidental describen específicamente 3 puntos acupunturales que tienen un papel preponderante en la modulación inmunitaria: IG 4 (*Hegu*), PC 6 (*Neiguan*) y E 36 (*Zusanli*)²⁵. *Zusanli*, el punto número 36 del canal de Estómago, es el punto con mayor actividad energética del meridiano y se ha relacionado con mayor frecuencia en el tratamiento de enfermedades inmunitarias. Para ilustrar este punto se trae a colación un estudio en ratones con artritis reumatoide, en el que se demostró significativa mejoría sintomática y disminución considerable en los valores de factor de necrosis tumoral (TNF), interferón (INF) e interleucina (IL) 6 con la estimulación de este punto²⁶. Este mismo estudio probó que el uso de electroacupuntura reduce los valores de IL-6, TNF α , INF- γ , y modula la respuesta inmunitaria mediada por complemento en ratas con artritis reumatoide.

En otro ensayo con ratas, conducido por el Dr. Hisamitsu, se concluyó que, después de una aplicación seriada de acupuntura sobre este mismo punto E 36 (*Zusanli*), se activan células NK sin que esta población celular se altere en número²⁷.

Efectos de la inmunomodulación en otras patologías se analizaron, por ejemplo, en un estudio con pacientes asmáticos en los que se realizó una medición de citocinas proinflamatorias después de un tratamiento con acupuntura, demostrando una disminución significativa de los valores de IL-6 e IL-10, disminución en el conteo de eosinófilos y aumento de la población linfocitaria^{28,29}.

El estrés también puede influir en la función y la estructura del sistema nervioso central, y producir una alteración de la energía vital, que se puede traducir en alteraciones de la expresión linfocitaria, influyendo en la inmunidad y resistencia al cáncer. Estudios en ratas sometidas a mecanismos de estrés observan la promoción de la apoptosis de linfocitos a través de la modulación del gen *CD95*³⁰. Intervenciones como la acupuntura restauran el flujo de energía.

Papel de las células natural killer en la inmunidad

Las células NK, leucocitos mononucleares, constituyen la primera línea de defensa inmunitaria, y la principal vía de respuesta y reconocimiento de células cancerígenas; son capaces de eliminar células malignas de rápido crecimiento sin previa sensibilización³¹. Esas células poseen 2 mecanismos para lograr el reconocimiento y la destrucción de las células cancerígenas: un mecanismo secretor, mediado por la secreción de moléculas citolíticas, y el mecanismo no secretor mediado por la familia de ligandos para el TNF³²; ésta es más efectiva y específica que la primera.

Las células NK responden ante células transformadas o complejos inflamatorios, y su acción se ve potentemente estimulada por la liberación y producción de citocinas inmunorreguladoras. Estudios experimentales han demostrado que hay mecanismos diferentes a las perforinas y granzimas para destruir células tumorales, especialmente NK-resistentes, que dependen de la asociación, sobre todo la IL-2, con lo cual se obtiene aumento en la actividad citotóxica y proliferación celular^{33,34}.

El papel antineoplásico de éstas no sólo se cumple en la circulación periférica, también actúan en tumores sólidos y metástasis. Las células NK reconocen células neoplásicas a través de receptores de membrana (especialmente, NKR-P1), que reconoce genes CMH clase I alterados y desencadena la respuesta citotóxica³⁵.

Otras citocinas implicadas en la respuesta inmunitaria mediada por células NK son la IL-12, que estimula la función NK, en especial la antitumoral, con aumento en la producción de INF; la IL-18, que induce igualmente la producción de INF, y la IL-21, que influye en la proliferación y maduración de los precursores de células NK³⁶. Se puede concluir, entonces, que alteraciones inmunitarias de la actividad citotóxica de las células NK pueden ser el inicio de la tumorigénesis³⁷.

Estimulación de la actividad de células natural killer con la acupuntura

Según Standish y su grupo, en cáncer de mama, tanto el número como la actividad de las células NK se encuentran disminuidos en alrededor del 175% comparado con pacientes sanos; esta situación persiste y se empeora con el progreso tumoral y, posteriormente, el uso de quimioterapia y radioterapia. Un estudio comparó un grupo de pacientes con cáncer de mama después de manejo quirúrgico con un grupo que además de cirugía se sometió a quimioterapia adyuvante; se observó una disminución significativa de la citotoxicidad mediada por células NK en el último grupo³⁸.

El Dr. Standish y su grupo describen —a partir de la medición de conteos sanguíneos, de la citotoxicidad de células NK y de la actividad de la citoquímica en pacientes con cáncer de mama sometidas a radioterapia— una disminución significativa de la función innata y adaptativa del sistema inmune. La radioterapia produce una importante supresión del sistema inmune, disminuyendo considerablemente el conteo leucocitario, especialmente de linfocitos CD16, y suprimiendo la actividad de las células NK³⁹. La progresión tumoral y el desarrollo de metástasis también se han relacionado íntimamente con alteraciones en la maduración y en la función citotóxica de las células NK⁴⁰. Existen mecanismos de evasión a la respuesta antitumoral de las células NK por parte de las células tumorales: modificación de los receptores de superficie, mecanismos especialmente vistos en tumores de pobre pronóstico; el perfil de los ligandos de células NK es diferente en células tumorales comparados con pacientes sanos; inducción de

tolerancia a través de la actividad del factor de crecimiento transformante $\beta 1$, e influencias del microambiente celular en el proceso de maduración de las células NK⁴¹.

La acupuntura modifica positivamente la respuesta inmunitaria, influyendo en la actividad de las células NK, a través de estímulos nerviosos simpáticos y parasimpáticos que modifican positivamente la respuesta celular, controlando consecuentemente el proceso de carcinogénesis^{42,43}. En España, un estudio en pacientes con ansiedad demostró una disminución en la actividad citotóxica de las células NK, que mejora progresiva y significativamente 72 h después de la aplicación de un esquema de acupuntura, con recuperación completa tras 10 sesiones en las cuales se estimularon, principalmente los puntos E 36 (Zuzanli), H 3 (Taichong), R 6 (Zhaozhai), PC 6 (Neiguan) e IG 4 (Hegu), entre otros⁴⁴.

El Dr. Petti realizó un estudio experimental en pacientes que cursaban con diversos síndromes dolorosos, a quienes les realizó acupuntura en los puntos E 36 (Zuzanli) e IG 4 (Hegu), y toma de muestras para mediciones en sangre a los 30 min y a las 24 h; encontró aumento de los valores de beta-endorfinas, incremento en la actividad de CD3 y CD4 y en la actividad fagocítica por monocitos, y aumento en alrededor del 50% de las células NK con respecto al grupo control⁴⁵.

Otro estudio demostró igualmente un incremento en la actividad de células NK en ratas estimuladas con electroacupuntura, con una modificación en la expresión de cerca de 150 genes, principalmente el CD94, activador de células NK; proteína tirosincinasa, inmunorreceptor; la molécula de adhesión celular vascular (VCAM) 1, papel importante en el anclaje de linfocitos, y SHP-1 (*small heterodimer partner 1*), inhibidor de la actividad de células NK⁴⁶. También se midió eléctricamente la actividad de las células NK posterior a estímulo por 3 sesiones de acupuntura en el punto E 36 (Zuzanli), lo que demostró un aumento significativo tanto de ésta como de la proliferación celular, respecto al grupo control con ratas no estimuladas⁴⁷.

Consideraciones finales

La acupuntura estimula positivamente la actividad de las células NK, las cuales tienen un papel preponderante en la defensa del organismo controlando la actividad tumorigénica. En el cáncer de mama, la citotoxicidad mediada por células NK determina la progresión tumoral, el desarrollo de metástasis, y la respuesta a la quimioterapia y la radioterapia. El estímulo de puntos acupunturales puede ser eficaz y bien tolerado en el tratamiento de efectos adversos como náuseas, vómito y artralgias, secundarios a la terapia farmacológica usada en el cáncer de mama.

Pese a que la evidencia clínica no es concluyente y hacen falta estudios controlados que apoyen el uso de la acupuntura en el tratamiento del cáncer, lograr un estímulo celular en las células NK para recuperar su funcionalidad a través de esta terapia constituye una alternativa coadyuvante válida en los tratamientos convencionales, con lo

que se buscaría fortalecer el sistema inmunológico (en el contexto de un paciente inmunocomprometido).

El uso de la acupuntura como parte del tratamiento regular de pacientes con tumores de mama tendría un impacto significativo en prevenir la progresión de la enfermedad, así como en la respuesta del sistema inmune al tratamiento citolítico con quimioterapia y radioterapia.

Referencias bibliográficas

- Bishop FL, Yardley L, Lewith GT. A systematic review of beliefs involved in the use of complementary and alternative medicine. *J Health Psychol.* 2007;12:851-67.
- Lu W, Dean-Crowe E, Doherty-Gilman A, Rosenthal DS. The value of acupuncture in cancer care. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2008;22:631-48.
- National Cancer Institute. Bethesda: PDQ® Breast Cancer Treatment [consultado 9-10-2011]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/breast/healthprofessional>
- Instituto Nacional de Cancerología. Recomendaciones para la tamización y la detección temprana del cáncer de mama en Colombia [consultado 30-3-2011]. Disponible en: <http://www.cancer.gov.co>
- Li C, Malone K, Daling J. Differences in breast cancer stage, treatment, and survival by race and ethnicity. *Arch Intern Med.* 2003;163:49-56.
- Kaur H, Saini S, Peer S, Singh J. Current therapies and novel targets in treatment of breast cancer. *Sys Rev Pharm.* 2010;1:40-9.
- Sorensen H, Mellemkjaer L, Olsen J, Baron J. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000;343:1846-50.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365:1273-83.
- National Center for Complementary and Alternative Medicine. Bethesda: What is Complementary and Alternative Medicine? [consultado 1-1-2012]. Disponible en: <http://nccam.nih.gov/health/whatiscam/D347.pdf>
- Kapichuk TJ. Medicina china: una trama sin tejedor. Barcelona: Los libros de la liebre de marzo; 1995.
- Vanderploeg K, Yi X. Acupuncture in modern society. *J Acupunct Meridian Stud.* 2009;2:26-33.
- Okada K, Kawakita K. Analgesic action of acupuncture and moxibustion: a review of unique approaches in Japan. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2009;6:11-7.
- Sandberg M, Lundberg T, Lindberg LG, Gerdle B. Effects of acupuncture on skin and muscle blood flow in healthy subjects. *Eur J Appl Physiol.* 2003;90:114-9.
- Sagar S, Wong R. Chinese medicine and biomodulation in cancer patients. Part one. *Curr Oncol.* 2008;15:42-8.
- McGrath H. The use of acupuncture in the management of cancer. *Chinese Medicine Times.* 2009;5:16-21.
- Cai LS, Zhang J, Shen Q, Situ H, Song GH, Xie Y. [Features of preoperative contrast-enhance ultrasound of breast cancer: relationship with the syndrome classification in traditional Chinese medicine]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2010;30:1404-6.
- Astin JA, Reilly C, Perkins C, Child WL. Breast cancer patients' perspectives on and use of complementary and alternative medicine: a study by the Susan G. Komen Breast Cancer Foundation. *J Soc Integr Oncol.* 2006;4:157-69.
- Jacobson JS, Workman SB, Kronenberg F. Research on complementary/alternative medicine for patients with breast cancer: a review of the biomedical literature. *JCO.* 2000;18:668-83.
- Crew K, Capodice J, Greenlee H, Brafman L, Fuentes D, Awad D, et al. Randomized, blinded, sham-controlled trial of acupuncture for the management of aromatase inhibitor-associated joint symptoms in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:1154-60.
- Sagar S, Wong R. Chinese medicine and biomodulation in cancer patients. Part two. *Curr Oncol.* 2008;15:8-30.
- Zijlstra F, Lange I, Huygen F, Klein J. Anti-inflammatory actions of acupuncture. *Mediators Inflamm.* 2003;12:59-69.
- Sagar S, Wong R. Chinese medicine and biomodulation in cancer patients. Part one. *Curr Oncol.* 2008;15:42-8.
- Takahashi T, Sumino H, Kanda T, Yamaguchi N. Acupuncture modifies immune cells. *J Exp Clin Med.* 2009;1:17-22.
- McGrath H. The use of acupuncture in the management of cancer. *Chinese Medicine Times.* 2009;5:16-21.
- Johnston MF, Ortiz Sánchez E, Vujanovic N, Li W. Acupuncture may stimulate anticancer immunity via activation of natural killer cells. *eCAM.* 2010;1-14.
- Yim YK, Lee H, Hong KE, Kim YI, Lee BR, Son CG, et al. Electroacupuncture at acupoint ST36 reduces inflammation and regulates immune activity in Collagen-Induced Arthritic Mice. *eCAM.* 2007;4:51-7.
- Hisamitsu T, Kasahara T, Umezawa T, Ishino T, Hisamitsu N. The effect of acupuncture on natural killer cell activity. *International Congress Series.* 2002;1238:125-31.
- Joos S, Schott C, Zou H, Martin E. Immunomodulatory effects of acupuncture in the treatment of allergic asthma: a randomized controlled study. *J Altern Complement Med.* 2000;6:519-25.
- Ngai S, Hui-Chan C, Jones A. A short review of acupuncture and bronchial asthma. Western and Traditional Chinese Medicine concepts. *HKPJ.* 2006;24:28-38.
- Huang YS, Jiang JW, Wu GC, Cao XD. Effect of melatonin and electroacupuncture on NK cell activity, IL 2 production and POMC-derived peptides in traumatic rats. *Acupunct Electrother Res.* 2002;27:95-105.
- Kim SK, Bae H. Acupuncture and immune modulation. *Auton Neurosci.* 2010;157:38-41.
- Li-Weber M. Targeting apoptosis pathways in cancer by Chinese medicine. *Cancer Lett.* 2010 Aug 2. [Epub ahead of print].
- Vujanovic NL, Basse P, Herberman RB, Whiteside TL. Antitumor functions of Natural Killer cells and control of metastases. *Methods.* 1996;9:394-408.
- Whiteside TL, Herberman RB. The role of natural killer cells in immune surveillance of cancer. *Curr Opin Immunol.* 1995;7:704-10.
- Brutkiewicz R, Sriram V. Natural killer T cells and their role in antitumor immunity. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2002;41:287-98.
- Hallett WH, Murphy WJ. Positive and negative regulation of natural killer cells: therapeutic implications. *Semin Cancer Biol.* 2006;16:367-82.
- Standish LJ, Sweet ES, Novack J, Wenner CA, Bridge C, Nelson A, et al. Breast cancer and the immune system. *J Soc Integr Oncol.* 2008;6:158-68.
- Mozaffari F, Lindemalm C, Choudhury A, Granstam-Bjorneklett H, Helander I, Lekander M, et al. NK-cell and T-cell functions in patients with breast cancer: effects of surgery and adjuvant chemo- and radiotherapy. *Br J Cancer.* 2007;97:105-11.
- Yamazaki H, Yoshioka Y, Inoue T, Tanaka E, Nishikubo M, Sato T, et al. Changes in natural killer cell activity by external radiotherapy and/or brachytherapy. *Oncol Rep.* 2002;9:359-63.
- Dewan MZ, Takada M, Terunuma H, Deng X, Ahmed S, Yamamoto N, et al. Natural killer activity of peripheral-blood mononuclear cells in breast cancer patients. *Biomed Pharmacother.* 2009;63:703-6.
- Mamessier E, Sylvain A, Thibault ML, Houvenaeghel G, Jacquemier J, Castellano R, et al. Human breast cancer cells enhance self tolerance by promoting evasion from NK cell antitumor immunity. *J Clin Invest.* 2011;121:3609-22.
- Takagi A, Matsuzaki T, Sato M, Nomoto K, Morotomi M, Yokokura T. Enhancement of natural killer cytotoxicity delayed murine carcinogenesis by a probiotic microorganism. *Carcinogenesis.* 2001;22:599-605.
- Sato T, Yu Y, Guo SY, Kasahara T, Hisamitsu T. Acupuncture stimulation enhances splenic natural killer cytotoxicity in rats. *Jpn J Physiol.* 1996;46:131-6.
- Arranz L, Guayerbas N, Siboni L, De la Fuente MD. Effect of acupuncture treatment on the immune function impairment found in anxious women. *Am J Chin Med.* 2007;35:35-51.
- Petti F, Bangrazi A, Liquori A, Reale G, Ippoliti F. Effects of acupuncture on immune response related to opioid-like peptides. *J Tradit Chin Med.* 1998;18:55-63.
- Kim CK, Choi GS, Oh SD, Han J-B, Kim SK, Ahn HJ, et al. Electroacupuncture up-regulates natural killer cell activity identification of genes altering their expressions in electroacupuncture induced up-regulation of natural killer cell activity. *J Neuroimmunol.* 2005;168:144-53.
- Kim SK, Bae H. Acupuncture and immune modulation. *Auton Neurosci.* 2010;157:38-41.