



# B세포림프종 환자에서 혈청 대식세포집락자극인자 농도 증가와 임상병리학적 특징의 연관성

## Association Between Elevated Serum Macrophage Colony-Stimulating Factor Levels and Clinicopathological Features in B-cell Lymphoma Patients

최홍우<sup>1</sup> · 소희진<sup>1,2</sup> · 김혜진<sup>1</sup> · 오애진<sup>1</sup> · 이진경<sup>1</sup> · 홍영준<sup>1</sup> · 홍석일<sup>1,3</sup> · 장윤환<sup>1,4</sup>

Hong Woo Choi, M.D.<sup>1</sup>, Hee Jin So, M.D.<sup>1,2</sup>, Heyjin Kim, M.D.<sup>1</sup>, Ae-chin Oh, M.D.<sup>1</sup>, Jin Kyung Lee, M.D.<sup>1</sup>, Young Jun Hong, M.D.<sup>1</sup>, Seok-Il Hong, M.D.<sup>1,3</sup>, Yoon Hwan Chang, M.D.<sup>1,4</sup>

한국원자력연구원 원자력병원 진단검사의학과<sup>1</sup>, 근로복지공단 안산병원 진단검사의학과<sup>2</sup>, 한국건강관리협회<sup>3</sup>, 서울대학교병원 진단검사의학과<sup>4</sup>  
Department of Laboratory Medicine<sup>1</sup>, Korea Cancer Center Hospital, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, Seoul; Department of Laboratory Medicine<sup>2</sup>, Korea Worker's Compensation and Welfare Service Ansan Hospital, Ansan; Korea Association of Health Promotion<sup>3</sup>, Seoul; Department of Laboratory Medicine<sup>4</sup>, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

**Background:** Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) regulates the proliferation and supports the viability of monocytes, macrophages, and their bone marrow progenitors. M-CSF is found in high concentrations in the serum of patients with various malignancies. This study aimed to evaluate the association between serum levels of M-CSF and clinicopathological features in a B-cell lymphoma patient group.

**Methods:** Data of 101 patients with B-cell lymphoma and 48 healthy control subjects were evaluated. Staging for B-cell lymphoma was performed according to the Lugano criteria. Serum M-CSF concentrations were measured using the Quantikine ELISA Human M-CSF Immunoassay (R&D Systems, Inc., USA). We established a 95th percentile reference interval in healthy controls and reviewed the clinicopathological characteristics.

**Results:** The 95th percentile of the serum M-CSF in healthy controls was 48.8–173.0 pg/mL. The mean serum M-CSF level in the patient group was significantly higher than that in the healthy control group (293.3 ± 270.9 pg/mL vs. 97.3 ± 34.6 pg/mL,  $P < 0.001$ ). The mean M-CSF level was significantly higher in patients aged > 60 years ( $P = 0.027$ ), and those with diffuse large B-cell lymphomas ( $P = 0.046$ ), advanced stages ( $P < 0.001$ ), abnormal free light chain ratios ( $P = 0.036$ ), high-risk international prognostic index scores ( $P < 0.001$ ), and lactate dehydrogenase above the reference range ( $P = 0.002$ ).

**Conclusions:** Our findings suggest that elevated serum M-CSF levels have an association with adverse clinicopathological features in B-cell lymphoma patients and may be a potential prognostic predictor.

**Key Words:** Macrophage colony-stimulating factor, B-cell lymphoma, Enzyme-linked immunosorbent assay

## 서론

대식세포집락자극인자(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)는 집락자극인자 1(colony-stimulating factor-1, CSF-1)이라

**Corresponding author:** Yoon Hwan Chang, M.D., Ph.D.

<https://orcid.org/0000-0002-9010-5281>

Department of Laboratory Medicine, Seoul National University Hospital,  
101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea  
Tel: +82-2-2072-3519, Fax: +82-2-747-0359, E-mail: cyh1969@snu.ac.kr

Received: April 20, 2020

Revision received: August 21, 2020

Accepted: August 24, 2020

This article is available from <https://www.labmedonline.org>

© 2021, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

고도 하며, 중간엽(mesenchymal) 또는 상피(epithelial) 기원의 세포에서 생성되며 단구, 대식세포 및 골수내 전구세포의 생존, 증식, 분화를 조절하고 면역계, 대사, 임신 등 생리적인 과정에 영향을 미치기도 한다[1, 2]. 또한 대식세포와 단구의 탐식작용, 화학주성능(chemotactic activity), 종양세포 세포독성(tumor cell cytotoxicity)을 자극하는 데 관여하며 사이토카인과 염증 매개물질의 분비를 조절하기도 한다[3, 4]. M-CSF의 모든 작용은 c-fms 전암유전자(protooncogene)가 부호화(encoding)하는 특정한 수용체인 집락자극인자 1 수용체(CSF-1 receptor, CSF-1R)에 의해 매개되며[5], M-CSF는 난소, 자궁내막, 유방, 골수, 림프구의 악성종양에서 자가분비(autocrine)와 주변분비(paracrine)의 역할도 하는 것으로 알려져 있다[1]. 급성골수백혈병, 광범위큰B세포림프종, 림프모구백혈병, 다발골수종 등의 혈액종양 세포에서 M-CSF 전사물질의

비정상 발현을 보이고, 췌장암, 폐선암, 유방암, 난소암과 자궁내막암의 세포주에서도 그러한 양상을 나타내는 것으로 보고되었다[6]. 광범위큰B세포림프종 및 호지킨림프종 조직에서 침습된 림프종 세포들이 M-CSF의 면역염색으로 확인되었고 그 환자들의 혈장에서 M-CSF 농도의 상승을 확인하였다[7, 8].

본 연구에서는 병기설정을 위해 골수검사를 시행한 B세포림프종 환자들의 혈청 검체에서 효소면역측정법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)으로 혈청 M-CSF 농도의 정량값을 측정하여 건강대조군의 혈청 M-CSF 농도와 비교하고자 하였다. 또한 B세포림프종 환자들의 혈청 M-CSF 농도와 다양한 임상 및 병리학적 특징의 연관성을 평가하고자 하였다.

## 재료 및 방법

본 연구는 한국원자력의학원 국가방사선혈액자원은행에 보관된 B세포림프종 환자 101명의 초진 시의 혈청 검체를 대상으로 하였다. 모든 검체는 한국원자력의학원 원자력병원에서 항암화학요법이나 방사선요법 등의 치료 이전에 초기 진단 및 병기설정을 위해 골수검사를 시행한 당일 수집된 혈청 잔여검체였다. 또한, 건강대조군 48명의 혈청 검체는 한국원자력의학원 국가방사선혈액자원은행에서 제공받았다. 연구정보중개자(honest broker)를 통해 각 환자의 성별, 나이, 병리진단명, Lugano 병기(제한병기 I, II, 진행병기 III, IV), 골수 침범 여부, 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LD), 국제예후지표(international prognostic index, IPI), 생존 여부, 전신적 증상의 유무, 유리경쇄비(free light chain ratio)를 조사하였다. 골수 침범 여부는 골수흡인도말 또는 골수생검 보고서를 통해 확인하였다. 유리경쇄비는 0.26–1.65, kappa 유리경쇄는 3.3–19.4 mg/L, lambda 유리경쇄는 5.7–26.3 mg/L를 참고범위로 사용하였다.

B세포림프종 환자와 건강대조군의 혈청 M-CSF 농도의 측정에는 Quantikine ELISA Human M-CSF Immunoassay (R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, USA)를 사용하였다. 모든 과정은 제조사의 프로토콜에 따라 시행하였으며 요약하면 다음과 같다. 인간 M-CSF에 특이적인 단클론항체가 부착된 마이크로플레이트의 각 well에 Assay Diluent RD1-56 100  $\mu$ L를 분주한 후 표준용액과 대조물질, 혈청 검체를 각 well당 100  $\mu$ L씩 넣고 접착식 테이프를 덮은 후 2시간 동안 실온에서 항온하였다. 각 well당 Wash Buffer 400  $\mu$ L를 분주하여 4회 세척 후에 M-CSF 접합체(conjugate) 200  $\mu$ L를 넣어 결합시킨 후 접착식 테이프를 덮고 2시간 동안 실온에서 항온하였다. 상기한 세척 과정을 반복한 후에 각 well에 기질 용액 200  $\mu$ L를 넣고 30분 동안 실온에서 항온하였다. 각 well에 정지액 50  $\mu$ L를 넣고 청색에서 황색으로 변화하는 발색반응을 관찰하고

450 nm에서 30분 이내에 각 well의 흡광도를 측정하였다. 표준원액인 Human M-CSF Standard (50,000 pg/mL) 100  $\mu$ L와 음성대조 물질로도 사용된 보정물질 희석액인 Calibrator Diluent RD6-P 900  $\mu$ L를 혼합하여 5,000 pg/mL 표준용액을 만들고, 이에 Calibrator Diluent RD6-P 500  $\mu$ L를 이용하여 여섯 차례 연속 희석을 하여 각각을 2회 반복 측정한 흡광도를 평균하여 작성된 표준곡선을 기초로 하여 각 검체의 농도를 정량하였다. 사용하기 전에 모든 시약과 검체를 실온에 꺼내놓았고, 타액에는 고농도의 M-CSF가 존재하므로 오염을 막기 위해 검사 시에는 마스크를 착용하였다.

통계 분석은 정규성 검정을 위해 Kolmogorov-Smirnov test를 사용하였고 B세포림프종 환자와 정상인의 M-CSF 수치는 비정규 분포를 보여 그 비교는 Mann-Whitney U-test를 사용하였다. 나이(60세 초과 및 이하), 병기, 유리경쇄비, IPI, LD, 생존 여부, 성별, 골수 침범, B증상의 유무에 따른 환자군의 M-CSF 값의 비교에도 Mann-Whitney U-test를 사용하였다. P값이 0.05 미만인 것을 통계적으로 유의하다고 판단하였고, 통계분석에는 SPSS version 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다.

본 연구는 한국원자력의학원 기관윤리심의위원회(institutional review board)의 승인(K-1307-002-004)을 받았다.

## 결 과

### 1. B세포림프종 조직형의 분포 및 병기, IPI에 따른 분류

B세포림프종 조직형의 분포 및 병기, IPI에 따른 분류를 Table 1에 제시하였다. 총 101명의 환자(남자 59명, 여자 42명)의 조직형은 광범위B세포림프종(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)이 60명(59.4%)으로 가장 많았고, 그 다음으로 점막관련림프조직림프절외변연부림프종(extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, MALT lymphoma) 17명(16.8%), 외투세포림프종(mantle cell lymphoma) 8명(7.9%) 등이었다. 이를 Lugano 병기에 따라 제한병기(I, II), 진행병기(III, IV)로 분류하고, IPI 점수에 따라 저위험(0 또는 1), 저중등도위험(2), 고중등도위험(3), 고위험(4 또는 5)으로 분류한 결과는 Table 1과 같다.

### 2. 건강대조군과 B세포림프종 진단 시의 환자 혈청 M-CSF치의 비교

48명의 건강대조군의 혈청 M-CSF의 25 백분위수와 975 백분위수에 따른 95 백분위수 범위는 48.8–173.0 pg/mL였다. 환자군에서의 혈청 M-CSF는 건강대조군과 비교하여 유의하게 높았다( $293.3 \pm 270.9$  pg/mL vs.  $97.3 \pm 34.6$  pg/mL;  $P < 0.001$ ).

Table 1. Baseline characteristics of the patients with B-cell lymphoma (N=101)

Subtype of lymphoma	Lugano stage				IPI score*					
	I	II	III	IV	0	1	2	3	4	5
DLBCL (N=60)	10	16	21	13	11	19	15	12	1	2
MALT lymphoma (N=17)	13	2	1	1	13	3	1	0	0	0
MCL (N=8)	0	3	0	5	1	2	3	2	0	0
FL (N=5)	1	0	0	4	1	3	1	0	0	0
B-LBL (N=3)	0	2	1	0	2	0	1	0	0	0
CLL/SLL (N=3)	0	0	1	2	0	0	1	2	0	0
BL (N=1)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
NMZL (N=1)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Unclassifiable (N=3)	1	2	0	0	2	1	0	0	0	0
Total	26	26	24	25	31	29	22	16	1	2

\*Low risk (0–1), Low-intermediate risk (2), High-intermediate risk (3), High risk (4–5).

Abbreviations: IPI, international prognostic index; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; MALT lymphoma, extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue; MCL, mantle cell lymphoma; FL, follicular lymphoma; B-LBL, B-lymphoblastic lymphoma; CLL/SLL, chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma; BL, Burkitt lymphoma; NMZL, nodal marginal zone lymphoma.

Table 2. Correlation between serum M-CSF levels and clinicopathological characteristics of 101 patients with B-cell lymphoma

Characteristics	No. of patients (%)	M-CSF (pg/mL)	
		Mean $\pm$ SD	P value
Age (yr)			
Median (range)	57 (17–86)		
$\leq 60$	60 (59.4)	253.8 $\pm$ 219.7	0.027
$> 60$	41 (40.6)	351.1 $\pm$ 326.4	
Sex			0.432
Male	59 (58.4)	314.3 $\pm$ 307.8	
Female	42 (41.6)	263.8 $\pm$ 208.5	
Histology			0.046
DLBCL	60 (59.4)	310.9 $\pm$ 235.7	
Non-DLBCL	41 (40.6)	267.6 $\pm$ 316.9	
Lugano stage			$< 0.001$
I+II (limited stage)	52 (51.5)	189.1 $\pm$ 106.3	
III+IV (advanced stage)	49 (48.5)	403.9 $\pm$ 341.5	
Bone marrow involvement			0.176
With involvement	17 (16.8)	419.0 $\pm$ 449.7	
Without involvement	84 (83.2)	267.9 $\pm$ 341.5	
Free light chain ratio			0.036
Normal (0.26–1.65)	89 (88.1)	262.7 $\pm$ 197.0	
Abnormal	12 (11.9)	520.4 $\pm$ 541.2	
IPI score			$< 0.001$
Low (0, 1, 2)	82 (81.2)	230.9 $\pm$ 145.6	
High (3, 4, 5)	19 (18.8)	562.5 $\pm$ 467.0	
LD			0.002
Normal ( $\leq 480$ U/L)	74 (73.3)	350.0 $\pm$ 74.90	
Abnormal ( $> 480$ U/L)	27 (26.7)	827.8 $\pm$ 411.6	
Survival status (median follow-up period: 57 months)			$< 0.001$
Death	28 (27.7)	407.9 $\pm$ 262.4	
Survival	73 (72.3)	249.3 $\pm$ 262.8	
B symptoms			0.173
Absent	96 (95.0)	282.5 $\pm$ 259.6	
Present	5 (5.0)	501.0 $\pm$ 421.1	

Abbreviations: M-CSF, macrophage colony-stimulating factor; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; IPI, international prognostic index; LD, lactate dehydrogenase.

### 3. B세포림프종 환자군의 혈청 M-CSF 치와 임상 및 병리학적 특징에 관한 연관성

환자군의 혈청 M-CSF 치와 임상 및 병리학적 특징에 관한 연관성을 분석하여 Table 2에 제시하였다. 60세를 초과한 연령군, DLBCL 환자군, 진행병기(Lugano 병기 III, IV)의 환자군, 비정상 유리경색비를 가진 환자군, 고위험군(high-intermediate risk 3, high risk 4, 5)에 해당하는 IPI 점수의 환자군, 참고범위보다 높은 LD 수치( $> 480$  U/L)를 나타낸 환자군, 사망한 환자군에서 M-CSF가 유의하게 높게 나타났다. 한편, 성별, 림프종의 골수 침범, B증상 유무에 따른 환자군의 비교에서는 유의한 차이가 없었다.

## 고찰

악성종양세포에서 세포독성, 사이토카인과 염증매개물질 분비 조절 기능을 가진 것으로 알려져 있는 M-CSF는 악성종양 환자의 혈청에서 높은 농도로 나타난다고 보고되었다[6-14]. 방사면역측정법(radioimmunoassay)을 이용한 말초혈액 M-CSF 치의 증가와 B세포림프종을 포함하는 악성 및 전암성 혈액종양의 관계에 대한 Janowska-Wieczorek 등[6]의 연구에서 M-CSF 치는 활동성의 비호지킨림프종과 호지킨림프종 환자에서 관해 상태의 환자와 비교하여 유의하게 높았고, 저등급 림프종 환자와 고등급 림프종 환자 사이의 M-CSF 치의 비교에서도 더 많은 수의 저등급 림프종 환자의 수치가 정상 범위 내로 나타나 M-CSF의 생성과 질환의 임상적 악성도와 연관성을 나타냈다. 처음 진단되었거나 관해 상태에 이르지 못한 환자의 M-CSF 치는 모두 유의하게 상승되어 있었다. 관해 상태의 환자의 경우에는, 비호지킨림프종 환자에서는 고등급에 해당하는 경우에는 M-CSF 수치가 정상 범위로 돌아왔지만 저등급이나 중등급의 경우에는 그렇지 않았다.

림프종 환자에서 M-CSF의 농도가 높아지는 기전에 대해서는 현재까지도 명확히 알려져 있지는 않지만 몇 가지 가설이 제시되었다[6]. 첫째로는, 종양세포의 인식이나 다른 면역 활성 물질에 의한 면역 작용 중에 활성화된 단핵 포식세포가 M-CSF 뿐 아니라 다른 사이토카인들도 분비하여 단핵 포식세포 외의 다른 정상 세포들의 사이토카인과 M-CSF의 분비 또한 촉진하여 M-CSF를 증가시킬 것이라는 가설이다. 둘째로, 자가분비와 주변분비 기전으로 M-CSF가 증가되어 악성 세포의 성장에 관여할 것이라는 가설이 있다. 또 하나의 가설로는 악성 세포의 존재 하에서는 M-CSF의 대사 작용이 떨어져 M-CSF의 농도가 지속적으로 높게 유지될 것이라는 가설이 있다.

호지킨림프종 환자를 대상으로 한 M-CSF 관련 연구에서 체외 연구에서는 M-CSF가 Hodgkin/Reed-Sternberg 세포의 생존과 증식에 관여함을 밝혔다. 혈청 M-CSF의 수치는 LD의 상승, 임상병기, 조직형 등의 차이에 따른 유의한 차이가 없었다고 보고되었으나[10], 본 연구의 환자군에서는 LD, IPI, 병기 등에서 혈청 M-CSF의 유의한 차이를 보였다. 또한 기존 연구에서 유리경쇄비는 림프종의 악성도와 예후와 관련이 있는 것으로 알려져 있고[15-17], 본 연구의 B세포림프종 환자군에서는 비정상 유리경쇄비를 나타내는 군에서 정상 유리경쇄비군에 비해 유의하게 높은 M-CSF 농도가 관찰되었다.

고형암 연구의 경우, 난소암, 자궁경부암, 자궁내막암 환자에서 초기병기 환자들과 비교하여 진행병기 환자들에서 유의하게 더 높은 M-CSF 수치를 보였으며, 대장암 환자에서는 M-CSF 수치가 병기, 림프절 전이, 생존과 연관성을 나타냈다[9, 11]. 비소세포폐암 환자에서는 혈청 M-CSF 수치와 질환의 진행 정도와 유의한 연관성이 있는 것으로 나타났다[12]. 본 연구에서도 B세포림프종 환자의 혈청 M-CSF 수치는 건강인보다 유의하게 높았을 뿐 아니라, 높은 Lugano 병기, 환자의 생존 여부와 관련하여 높은 M-CSF 수치와 유의한 연관성을 보였다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 건강대조군 및 B세포림프종 환자군의 수가 제한적이었으며 골수침범이 있는 환자의 비율 또한 적어 골수침범군에서 평균적으로 높은 M-CSF 농도가 관찰되었으나 통계적으로 유의하지 않았다. 둘째, 건강대조군과 환자군 모두에서 혈청 M-CSF의 수치에 일시적으로 영향을 미칠 수 있는 염증과 관련된 지표에 대한 조사가 이뤄지지 않아 M-CSF의 작용 기전 중 염증 매개물질 조절능에 따른 M-CSF 농도 증가가 종양 자체에 의한 것인지 염증이나 기타 감염증에 따른 것인지에 대한 구분이 불명확할 수 있다는 점이다. 제한된 데이터의 수집으로 인해 본 연구의 각 대상군에서 감염 또는 자가면역질환 등의 염증으로 인한 혈청 M-CSF 상승 여부를 확인하지 못하였다. 셋째, 환자군에 대한 추적검사가 이루어지지 않아 치료 후의 검체가 수집되지 않아 혈

청 M-CSF에 대한 변화에 대해 조사하지 못했다는 점이다. 본 연구에서 진행병기의 환자의 M-CSF 치가 제한병기의 환자보다 높았으나 추적검사가 되지 않아 관해나 치료 후의 수치 변화를 볼 수 없었다는 것이 한계점이다.

비록 이러한 제한점들은 있지만 본 연구는 국내 최초로 B세포림프종 환자를 대상으로 진단 시 환자의 혈청 검체를 이용하여 M-CSF를 측정하고 임상적 악성도와 관련되어 예후를 반영할 수 있는 Lugano 병기, IPI, LD, 생존여부와 같은 임상 및 병리학적 지표들과의 연관성을 확인했다는 데 의의가 있다고 할 수 있다.

결론적으로, 본 연구 결과 혈청 M-CSF 농도는 B세포림프종 환자에서 건강인보다 유의하게 높으며, 혈청 M-CSF 농도의 증가는 불량한 예후를 반영하는 임상 및 병리학적 지표들과 연관성을 나타내어 B세포림프종 환자의 예후를 예측할 수 있는 보조지표로서의 가능성을 보여준다.

## 요 약

**배경:** 대식세포집락자극인자(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)는 단구, 대식세포 및 골수내 전구세포의 생존과 증식을 조절한다. M-CSF는 여러 악성종양 환자의 혈청에서 높은 농도로 나타난다. 본 연구에서는 B세포림프종 환자군과 건강대조군의 혈청 M-CSF 농도를 측정하여 비교하고, B세포림프종 환자들의 혈청 M-CSF 농도와 임상 및 병리학적 특징의 연관성을 평가하고자 하였다.

**방법:** B세포림프종 환자 101명의 초진 시의 혈청 검체와 건강대조군 48명의 혈청 검체를 대상으로 하였다. B세포림프종의 병기설정은 Lugano 분류를 따랐다. Quantikine ELISA Human M-CSF Immunoassay (R&D Systems, Inc., USA)를 사용하여 혈청 M-CSF 농도를 측정하였다. 건강대조군의 혈청 M-CSF의 95 백분위수에 따른 참고범위를 설정하였으며, 임상 및 병리학적 특징을 조사하였다.

**결과:** 건강대조군의 혈청 M-CSF의 95 백분위수에 따른 범위는 48.8-173.0 pg/mL였다. B세포림프종 환자군과 건강대조군의 혈청 M-CSF 수치 비교에서 평균±표준편차는 각각  $293.3 \pm 270.9$  pg/mL와  $97.3 \pm 34.6$  pg/mL로 나타났으며 두 군 간에 유의한 차이를 보였다( $P < 0.001$ ). B세포림프종 환자 중 60세를 초과한 연령군( $P = 0.027$ ), 광범위큰B세포림프종 환자군( $P = 0.046$ ), 진행병기의 환자군( $P < 0.001$ ), 비정상 유리경쇄비를 가진 환자군( $P = 0.036$ ), 고위험군에 해당하는 국제예후지표 점수의 환자군( $P < 0.001$ ), 참고범위보다 높은 젖산탈수소효소 수치의 환자군( $P = 0.002$ )에서 혈청 M-CSF가 유의하게 높게 나타났다.

**결론:** B세포림프종 환자에서 혈청 M-CSF 농도의 증가는 불량한 예후를 반영하는 임상 및 병리학적 지표들과 연관성을 나타내어



B세포림프종 환자의 예후를 예측할 수 있는 보조지표로서의 가능성을 보여준다.

## 이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

## 감사의 글

검체를 제공해 준 한국원자력의학원 국가방사선혈액자원은행에 감사의 뜻을 표합니다.

## REFERENCES

1. Stanley ER, Berg KL, Einstein DB, Lee PS, Pixley FJ, Wang Y, et al. Biology and action of colony-stimulating factor-1. *Mol Reprod Dev* 1997;46:4-10.
2. Fixe P and Praloran V. Macrophage colony-stimulating-factor (M-CSF or CSF-1) and its receptor: structure-function relationships. *Eur Cytokine Netw* 1997;8:125-36.
3. Moore MAS. Macrophage colony-stimulating factor. In: Garland JM, Quesenberry PJ, et al. eds. *Colony-stimulating factors: molecular and cellular biology*. 2nd ed. New York: CRC Press, 1997.
4. Sherr CJ and Stanley ER. Colony-stimulating factor 1 (macrophage colony-stimulating-factor). In: Spron MB and Robers AB, eds. *Peptide growth factors and their receptors I*. New York: Springer-Verlag New York, 1991.
5. Ide H, Hatake K, Terado Y, Tsukino H, Okegawa T, Nutahara K, et al. Serum level of macrophage colony-stimulating factor is increased in prostate cancer patients with bone metastasis. *Hum Cell* 2008;21:1-6.
6. Janowska-Wieczorek A, Belch AR, Jacobs A, Bowen D, Padua RA, Paietta E, et al. Increased circulating colony-stimulating factor-1 in patients with preleukemia, leukemia, and lymphoid malignancies. *Blood* 1991;77:1796-803.
7. Nakayama-Ichihara S, Yokote T, Oka S, Takubo T, Tsuji M, Hanafusa T, et al. Macrophage colony-stimulating factor produced by diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2010;149:310.
8. Nishiwaki U, Nakayama S, Yokote T, Hiraoka N, Tsuji M. Classical Hodgkin lymphoma producing macrophage colony-stimulating factor with resultant monocytosis. *Br J Haematol* 2017;176:343.
9. Suzuki M, Ohwada M, Sato I, Nagatomo M. Serum level of macrophage colony-stimulating factor as a marker for gynecologic malignancies. *Oncology* 1995;52:128-33.
10. Kowalska M, Tajer J, Chechlińska M, Fuksiewicz M, Kotowicz B, Kaminska J, et al. Serum macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) in patients with Hodgkin lymphoma. *Med Oncol* 2012;29:2143-7.
11. Mroczko B, Groblewska M, Wereszczyńska-Sięmiątkowska U, Okulczyk B, Kędra B, Łaszewicz W, et al. Serum macrophage-colony stimulating factor levels in colorectal cancer patients correlate with lymph node metastasis and poor prognosis. *Clin Chim Acta* 2007;380:208-12.
12. Suzuki M, Tamura N, Kobayashi H, Ohwada M, Terao T, Sato I. Clinical significance of combined use of macrophage colony-stimulating factor and squamous cell carcinoma antigen as a selective diagnostic marker for squamous cell carcinoma arising in mature cystic teratoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2000;77:405-9.
13. Kaminska J, Kowalska M, Kotowicz B, Fuksiewicz M, Glogowski M, Wojcik E, et al. Pretreatment serum levels of cytokines and cytokine receptors in patients with non-small cell lung cancer, and correlations with clinicopathological features and prognosis. M-CSF - an independent prognostic factor. *Oncology* 2006;70:115-25.
14. Suzuki M, Kobayashi H, Ohwada M, Terao T, Sato I. Macrophage colony-stimulating factor as a marker for malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1998;68:35-7.
15. Furtado M, Shah N, Levoguer A, Harding S, Rule S. Abnormal serum free light chain ratio predicts poor overall survival in mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2013;160:63-9.
16. Moghimi M, Kashkooli Behrooz M, Maghbooli M, Jafari S, Mazloomzadeh S, Pezeshgi A. Association between abnormal serum free light chains ratio and known prognostic factors in lymphoma; a nephrology viewpoint. *J Renal Inj Prev* 2016;6:148-52.
17. Maurer MJ, Micallef IN, Cerhan JR, Katzmman JA, Link BK, Colgan JP, et al. Elevated serum free light chains are associated with event-free and overall survival in two independent cohorts of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29:1620-6.