Współczesna Onkologia (2003) vol. 7; 6 (412–419)

Zastosowanie czynnika pobudzającego kolonie makrofagów (M-CSF)

w prognozowaniu, diagnostyce i leczeniu nabłonkowego raka jajnika

The role of macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) in prognosis, diagnosis and in the treatment of epithelial ovarian cancer

Lubomir Bodnar, Gabriel Wcisło, Magdalena Miedzińska-Maciejewska, Cezary Szczylik

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Rak jajnika pozostaje najpoważniejszym problemem w onkologii ginekologicznej. Związane jest to ze zbyt późnym wykrywaniem nowotworu z powodu ubogiej symptomatologii we wczesnych stadiach choroby. Dlatego nadal istnieje wielka potrzeba poszukiwania nowych parametrów, pozwalających na rozpoznawanie raka jajnika we wczesnym okresie oraz monitorowanie przebiegu tej choroby. Wśród tych czynników znalazł się czynnik wzrostu kolonii makrofagów (M-CSF lub CSF-1, pierwszy poznany czynnik wzrostu kolonii hematopoetycznych). W prezentowanych badaniach klinicznych M-CSF (czynnik wzrostu kolonii makrofagów) charakteryzuje się czułością w granicach 61–80 proc. w wykrywaniu raka jajnika. Ocena 3 markerów w surowicy badanych kobiet, takich jak: Ca125, OVX1 (mysie przeciwciało monoklonalne, wykrywające determinantę X Lewisa, obecną w cząsteczce mucyny) oraz M-CSF podczas diagnostyki, była bardziej czuła niż określenie stężenia wyłącznie Ca125. W codziennej praktyce bardzo użyteczne jest posługiwanie się czynnikami prognostycznymi i predykcyjnymi. W prezentowanych badaniach omówiono znaczenie prognostyczne podwyższonego stężenia M-CSF w surowicy i w płynie otrzewnowym, rolę nadekspresji M-CSF oraz swoistego receptora w guzach pierwotnych i przerzutowych w raku jajnika. Dodatkowo opisano próby klinicznego wykorzystania czynnika pobudzającego kolonie makrofagów w terapii raka jajnika. Początkowo stosowano M-CSF w leczeniu powikłań hematologicznych chemioterapii pod postacią gorączek neutropenicznych. M-CSF może mieć wielokierunkowe zastosowanie w wielu sytuacjach klinicznych u pacjentek z rakiem jajnika zarówno w diagnostyce, prognozowaniu oraz potencjalnie w leczeniu chemicznym.

Słowa kluczowe: M-CSF, receptor M-CSF, rak jajnika, marker raka jajnika.

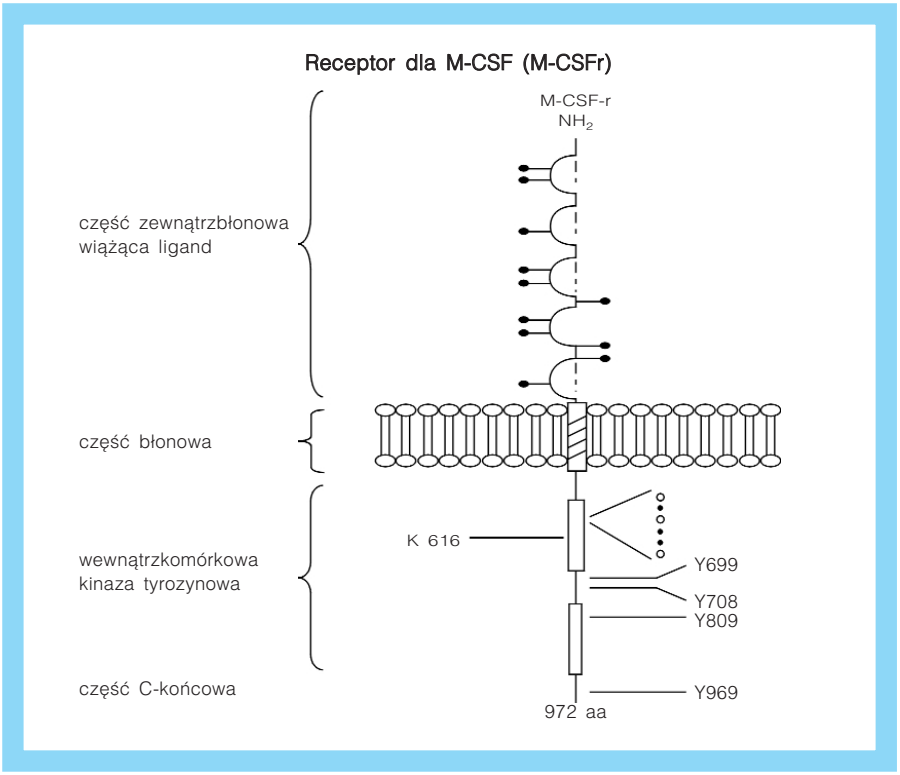
WSTĘP

Rak jajnika jest czwartym z nowotworów złośliwych, prowadzących u kobiet do śmierci. W Polsce w 1996 r. stwierdzono 3 220 przypadków zachorowań na ten nowotwór oraz aż 1 909 zgonów kobiet w przebiegu tej choroby. Skąpość objawów klinicznych we wczesnych stadiach powoduje, że rak jajnika u większości pacjentek (ok. 70–80 proc.) jest wykrywany w zaawansowanym okresie choroby III lub IV wg klasyfikacji FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*). Wczesne wykrycie raka jajnika jest związane ze znacznym wydłużeniem okresu przeżycia. U chorych na nabłonkowego raka jajnika w I i II stadium zaawansowania klinicznego 5-letnie przeżycia wynoszą odpowiednio 95 i 80 proc., natomiast, jeżeli choroba rozpoznana jest w zaawansowanym stadium przeżycia 5-letnie spotykane są w poniżej 20 proc. przypadków [1]. Próby poszukiwania prostych, czułych, a zwłaszcza swoistych markerów dla wczesnych stadiów raka jajnika trwają stale. Dotychczas powszechnie stosowany najbardziej swoisty marker – antygen raka jajnika, zlokalizowany na powierzchni komórek raka Ca-125, którego poziom bywa podwyższony u ok. 80 proc. pacjentek z tą chorobą, jest mało czuły w początkowym etapie choroby [2]. W I stadium wg FIGO, bywa podwyższony zaledwie w 50 proc. przypadków [3].

W praktyce klinicznej markery nowotworowe są wykorzystywane w badaniach przesiewowych populacji, w grupach zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworu, ułatwiają monitorowanie terapii, a w okresie remisji klinicznej służą przede wszystkim do wczesnego wykrycia nawrotu choroby. W raku jajnika poza antygenem raka jajnika Ca-125 wykorzystuje się oznaczenia innych substancji, m.in. OVX1 w surowicy (przeciwciało monoklonalne wykrywające modyfikowaną determinantę X Lewisa, obecną w cząsteczkach mucyny o dużej masie cząsteczkowej), czynnika pobudzającego kolonie makrofagów (M-CSF) zwanego również czynnikiem pobudzającym kolonie-1 (CSF-1) oraz kwas lizofosfatydowy (LPA) [4, 5].

Ovarian cancer is the leading cause of death in women from gynecological malignancies. This comes from the advanced stage disease at the diagnosis that, in turn, is the result of scanty significant symptoms. The lack of prognostic factors to detect an early stage of the disease is a causative event that ovarian cancer has enough time to spread out. Therefore, most ovarian cancer patients appear at advanced stages. Hence there is a great need to find out novel parameters which could be used as prognostic factors. One of the parameters is macrophage-colony stimulating factor (M-CSF or CSF-1, first discovered colony stimulating factor). The aim of the overview is to show the structure, mechanisms of activity and brief biology of M-CSF (macrophage-colony stimulating factor) especially in the case of ovarian cancer. Prognostic and predictive factors appear to be of clinical interest to determine the accurate history of a particular case of ovarian cancer. Furthermore, the scope of the overview is to appraise the role of M-CSF and its receptor measurements as a prognostic or predictive factor. M-CSF levels were assayed either in serum or ascites in primary ovarian cancer and metastases located in ovaries as well. We decided to hint at the potential role of M-CSF as the adjunctive therapy after chemo regimen complications, for instance febrile neutropenia. The potential role of M-CSF as the diagnostic marker and therapeutic drug is warranted but further studies are necessary to improve its clinical interest.

Key words: M-CSF, M-CSF receptor, ovarian cancer, marker of ovarian cancer.



Ryc. Receptor dla M-CSF należy do rodziny receptorów mających wewnętrzną aktywność kinazy tyrozynowej typu III; immunoglobulinowe domeny są pokazane jako pętle z zaznaczonymi wiązaniami dwusiarczkowymi (S-S-); zaznaczono łańcuchy oligosacharydów związane z resztą asparaginy (O); wewnątrzkomórkowa domena kinazy jest przerwana przez wstawkę kinazy; miejsca fosforylacji tyrozyny (Y) są opisane; miejsce wiążące ATP jest przedstawione (K616), jak również typowa sekwencja dla kinaz sekwencja bogata w glicynę (GXGXXG)

Przedmiotem pracy jest przegląd obecnie dostępnego piśmiennictwa na temat roli diagnostycznej, prognostycznej M-CSF i jego swoistego receptora oraz zastosowania tej cytokiny w leczeniu pacjentek z rakiem jajnika.

BUDOWA I MECHANIZM DZIAŁANIA M-CSF

Czynnik pobudzający kolonie makrofagów jest glikoproteiną produkowaną w warunkach prawidłowych przez kilka rodzajów komórek, takich jak fibroblasty, także komórki podścieliska szpiku, śródbłonek naczyń krwionośnych, nabłonek, łożysko [6, 7]. M-CSF bierze udział w monocytopoezie i chemotaktycznym bezpośrednim działaniu na monocyty oraz poprzez wpływ na wydzielanie innych cytokin, m.in. interleukiny-1 (IL-1), interleukiny-6 (IL-6), czynnika martwicy nowotworów (TNF) [8–10].

Gen dla M-CSF jest zlokalizowany na ramieniu krótkim chromosomu 1 w obrębie prążka p13–p21. Składa się z 10 eksonów zajmujących 21 kb, który koduje cząsteczki mRNA o różnej długości (1,6–4,2 kb), odpowiedzialne zarówno za powstawanie postaci wydzielniczej M-CSF oraz związanych z błoną komórkową [11]. Każdy mRNA koduje przezbłonową glikoproteinę, która jest glikozylowana i szybko ulega dimeryzacji poprzez powstające mostki dwusiarczkowe [12].

M-CSF jest glikoproteiną o różnej – w zależności od zawartości węglowodanów – masie cząsteczkowej od 44 kDa do 86 kDa [13–15]. Część cukrowa nie jest konieczna dla aktywności biologicznej M-CSF, ale zabezpiecza cząsteczkę przed działaniem czynników denaturujących i proteaz oraz wpływa na jego powinowactwo do substancji międzykomórkowej [16]. Sam łańcuch polipeptydowy ma masę cząsteczkową 14,5 kDa [10]. Dla aktywności biologicznej czą-

steczki M-CSF niezbędne są reszty aminokwasów od 1 do 158 [17]. Pierwszych 149 aminokwasów, nie licząc 32 aminokwasów sekwencji sygnałowej, jest trzonem strukturalnym, do których jest dołączony fragment C-końcowy, składający się z 23 aminokwasów, tworzących region hydrofobowy oraz z 36 aminokwasów tworzących tzw. ogon cytoplazmatyczny [18, 19].

Czynnik pobudzający kolonie makrofagów wywiera swoje działanie poprzez swoisty receptor (M-CSFr), znajdujący się na powierzchni komórek docelowych, kodowany przez protoonkogen c-fms, który należy do rodziny receptorów o wewnętrznej aktywności kinazy tyrozynowej. Gen dla c-fms znajduje się na ramieniu długim chromosomu 5 w obrębie prążka 33.3. M-CSFr jest białkiem zbudowanym z 972 aminokwasów o masie cząsteczkowej 150 kDa. Zewnątrzkomórkowa część łącząca ligand, zawierająca 5 domen z nadrodziny immunoglobulin zbudowana jest z 512 aminokwasów, łączy się poprzez pojedynczą błonową spiralę z cytoplazmatyczną domeną kinazową, składającą się z 435 aminokwasów [20, 21] (ryc.).

ROLA DIAGNOSTYCZNA M-CSF W RAKU JAJNIKA

M-CSF odgrywa dużą rolę w funkcjonowaniu jajników, wpływa na częstość i czas owulacji w cyklach miesiączkowych [22]. W badaniach niezależnych zespołów stwierdzono, że nadekspresja M-CSF i jego receptora prowadzi do proliferacji komórek raka jajnika [23–26].

Badania *in vitro* wykazały, że M-CSF jest wydzielany w znacznym stężeniu przez linie komórkowe raka jajnika [27, 28]. Dało to podstawy do badań doświadczalnych określających stężenia czynnika pobudzającego kolonie makrofagów u pacjentek z rakiem jajnika. W jednej z pierwszych prac Xu i wsp. [29], oceniając przydatność diagnostyczną M-CSF u 69 pacjentek z rakiem jajnika stwierdzili u 47 (68 proc.) podwyższony poziom tej cytokiny, podczas gdy u 80 zdrowych badanych stężenie powyżej normy obserwowano zaledwie u 2 kobiet (2,5 proc.). Określano jednocześnie korelację pomiędzy M-CSF, a markerem raka jajnika Ca-125. Zaobserwowano, że aż 56 proc. (14/25) pacjentek z ewidentnymi klinicznymi cechami raka jajnika miało podwyższony poziom czynnika pobudzającego kolonie makrofagów przy prawidłowym stężeniu Ca-125. Suzuki i wsp. [30], określając przydatność M-CSF jako markera raka jajnika, stwierdzili wśród 69 pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika podwyższony poziom tej cytokiny w surowicy u 61 proc., natomiast w połączeniu z Ca-125 czułość metody wzrosła do 96 proc. Nie obserwowano znaczących statystycznie różnic w stężeniu M-CSF pomiędzy grupą 55 pacjentek z łagodnymi guzami jajnika, a grupą 634 zdrowych badanych. Tylko 7,3 proc. z grupy z łagodnymi guzami jajnika miało podwyższony poziom przynajmniej jednego markera w surowicy. Ta sama grupa badawcza w kolejnym badaniu, oceniając stężenie M-CSF u 441 kobiet z różnymi chorobami narządu rodnego, stwierdziła w grupie 88 pacjentek z rakiem jajnika zwiększony poziom tej cytokiny u 55 (64 proc.) chorych. Jednocześnie wykazano, że wartości czynnika pobudzającego kolonie makrofagów w surowicy pozytywnie korelowały ze stopniem zaawansowania raka jajnika [31].

W retrospektywnym badaniu Woolasa i wsp. [32] poszukującym innych dodatkowych markerów, które mogłyby niezależnie lub w połączeniu z Ca-125 poprawić wykrywalność raka jajnika w I stadium wg FIGO wykonywano poza oznaczaniem antygenu Ca 125, test OVX1 w surowicy, wykorzystujący specyficzne przeciwciała monoklonalne, wykrywające modyfikowaną determinantę X Lewisa w cząsteczkach mucyny oraz M-CSF. Do badania włączono 46 pacjentek z rozpoznaniem raka jajnika w stadium I FIGO, 237 pacjentek z różnymi histologicznie łagodnymi guzami w miednicy małej oraz 204 zdrowe badane jako grupę kontrolną. Uzyskano wysoką czułość badania, dla kobiet z rakiem jajnika w stadium I FIGO podwyższony poziom przynajmniej jednego z trzech markerów stwierdzono aż u 45 na 46 pacjentek (98 proc.). Dla porównania, czułość samego testu Ca-125 wynosiła w tej grupie pacjentek 67 proc. Natomiast specyficzność zestawu trzech testów okazała się umiarkowana. Przy tych samych kryteriach podwyższony przynajmniej jeden z markerów miało 11 proc. zdrowych badanych i 51 proc. pacjentek z łagodnymi guzami w miednicy małej.

Van Haaften-Day i wsp. [33] określali stężenie przedoperacyjne trzech markerów OVX1, Ca-125 i M-CSF u 281 kobiet z pierwotnymi guzami nabłonkowymi jajników oraz u 117 zdrowych badanych kobiet z grupy kontrolnej. Stwierdzono znamienne statystycznie podwyższenie przynajmniej jednego z trzech markerów u 85 proc. chorych w grupie 175 pacjentek, u których rozpoznano raka jajnika przy zwiększonym stężeniu jedynie Ca-125 u 80 proc. w tej grupie pacjentek. Analizując grupę 58 pacjentek w stadium FIGO I z rakiem jajnika stwierdzono znamienne statystycznie, podwyższony poziom przynamniej jednego z trzech markerów OVX1, Ca-125 lub M-CSF w surowicy u 76 proc., podczas gdy stężenie samego Ca-125 powyżej normy obserwowano u 66 proc. chorych. U pacjentek z łagodnymi guzami lub o granicznej złośliwości, podwyższony poziom przynajmniej jednego z trzech markerów był wyższy w porównaniu do samego Ca-125, ale różnica nie była znamienna statystycznie. Jednocześnie badano stężenie powyższych markerów wśród 117 zdrowych kobiet. Okazało się, że podwyższony poziom Ca-125 stwierdzono u 4 proc., natomiast przynaj-

Tab. Przegląd badań oceniających wartość diagnostyczną M-CSF u chorych na raka jajnika

Badanie	Liczba pacjentów	Czułość oznaczeń M-CSF z innymi markerami u chorych na raka jajnika	Czułość oznaczeń M-CSF u chorych na raka jajnika	Wnioski wypływające z badania
Xu i wsp. [29]	149	nie znaleziono korelacji z Ca-125	68 proc. (47/69)	zaobserwowano, że aż 56 proc. (14/25) pacjentek z klinicznymi cechami raka jajnika ma podwyższony poziom M-CSF przy prawidłowych wartościach Ca-125
Suzuki i wsp. [30]	758	łącznie z Ca-125 przynajmniej jeden podwyższony marker u 96 proc. (66/69)	61 proc. (42/69)	brak statystycznie znamiennych różnic w stężeniu M-CSF pomiędzy grupą 55 pacjentek z łagodnymi guzami jajnika a grupą 634 zdrowych badanych
Suzuki i wsp. [31]	441	nie oznaczano	64 proc. (56/88)	M-CSF pozytywnie korelował ze stopniem zaawansowania raka jajnika
Woolas i wsp. [32]	487	łącznie z Ca-125, OVX1 przynajmniej jeden podwyższony marker u 98 proc. (45/46)		wysoka czułość badania przy założeniu podwyższony przynajmniej jeden z markerów u chorych w stadium I wg FIGO raka jajnika
Van Haaften-Day i wsp. [33]	397	łącznie z Ca-125, OVX1 przynajmniej jeden podwyższony marker stwierdzono u 85 proc. (149/175)	80 proc. (140/175)	wysoka czułość badania przy założeniu podwyższony przynajmniej jeden z markerów u chorych w stadium I wg FIGO raka jajnika 76 proc. (44/58)
Menditto i wsp.	222	łącznie z Ca-125 przynajmniej jeden podwyższony marker u 95 proc. (42/43)	67 proc. (29/43)	wysoka czułość badania przy założeniu, że podwyższony jest przynajmniej jeden z markerów u chorych na raka jajnika

M-CSF – czynnik wzrostu kolonii makrofagów, Ca-125 – antygen raka jajnika, OVX1 – test mierzący w surowicy modyfikowaną determinantę X Lewisa obecną na cząsteczkach mucyny o dużej masie cząsteczkowej

mniej jeden z trzech markerów był podwyższony u 17 proc. kobiet.

W badaniu Menditto i wsp. [34], przeprowadzonym na populacji 222 kobiet (43 pacjentki z rakiem jajnika, 31 z łagodnymi guzami jajnika oraz 148 zdrowych kobiet) stwierdzono znaczące podwyższenie stężenia M-CSF u 67 proc. (29/43) chorych na raka jajnika. Wykazano wysoką dodatnią korelację u pacjentek z rakiem jajnika pomiędzy stwierdzeniem podwyższonego stężenia M-CSF, a Ca-125 wynoszącą 95,3 proc.

Stężenie M-CSF w surowicy było przedmiotem badania określającego rolę diagnostyczną w szczególnej sytuacji klinicznej, wykrywaniu raka płaskonabłonkowego w obrębie dojrzałego potworniaka jajnika. W grupie 164 pacjentek z dojrzałym potworniakiem jajnika, wśród których u 31 stwierdzono komórki raka płaskonabłonkowego oraz 133 pacjentek bez cech złośliwej transformacji nowotworowej badano przedoperacyjne stężenie w surowicy SCC (antygenu raka płaskonabłonkowego) oraz M-CSF. Podwyższony poziom czynnika pobudzającego kolonie makrofagów wykryto u 71 proc. pacjentek z obecnością raka płaskonabłonkowego i był on znamiennie statystycznie wyższy od grupy z łagodnym potworniakem (13 proc., 18/133). Nie stwierdzono korelacji pomiędzy podwyższonym mianem SCC a M-CSF w badanych grupach. Łącznie u pacjentek z transformacją raka płaskonabłonkowego jajnika w obrębie potworniaka podwyższony poziom przynajmniej jednego z markerów SCC i/ lub M-CSF stwierdzono u 87,1 proc. (27/31) [35].

Podwyższone stężenie w surowicy M-CSF obserwuje się także w stanach nienowotworowych, takich jak przewlekła niewydolność nerek, immunologiczna małopłytkowość czy też fizjologicznych, jak ciąża. W tych przypadkach odnotowano znaczące podwyższenie stężenia M-CSF przy prawidłowych wartościach cytokin prozapalnych [36, 37].

Podwyższony poziom M-CSF stwierdzono w płynie otrzewnowym w pierwotnym wodobrzuszu w przebiegu raka jajnika, sugerując potencjalną użyteczną rolę jako markera u tych pacjentek [38]. Punnonen i wsp. [39] przeprowadzili badanie na grupie 111 pacjentek zakwalifikowanych do operacji w powodu raka trzonu macicy, szyjki macicy lub z powodu podejrzenia raka jajnika (na podstawie badania ginekologicznego, ultrasonograficznego oraz podwyższonego stężenia Ca-125). W ostatniej grupie histopatologiczne potwierdzenie raka jajnika uzyskano w 27 przypadkach, u 10 pacjentek rozpoznano łagodne guzy jajników, u 5 kobiet stwierdzono

mięśniaki macicy. Badanie płynu otrzewnowego pobranego w trakcie operacji na stężenie M-CSF wykazało wysoki poziom tej cytokiny we wszystkich badanych grupach chorych, ale bez statystycznie znamiennych różnic. W tabeli zostały zgromadzone dane o badaniach oceniających przydatność diagnostyczną M-CSF w raku jajnika.

M-CSF I JEGO RECEPTOR (M-CSFR) JAKO CZYNNIK PROGNOSTYCZNY I PREDYKCYJNY W RAKU JAJNIKA

W raku jajnika wciąż poszukuje się nowych czynników prognostycznych oraz predykcyjnych. Do pierwszej grupy zaliczają się takie, które wpływają na przebieg choroby, bez względu na rodzaj zastosowanej terapii. Do drugiej grupy zalicza się czynniki, które interferują z przebiegiem leczenia w zależności od rodzaju zastosowanej terapii.

Prognostyczna rola M-CSF w raku jajnika była określana zarówno w surowicy, jak i w płynie otrzewnowym. Scholl i wsp. badali stężenie w surowicy M-CSF oraz Ca-125 u 82 chorych na raka jajnika. Autorzy stwierdzili, że podwyższone stężenie M-CSF, a nie poziom Ca-125 w surowicy był złym czynnikiem rokowniczym obok zaawansowanego stadium choroby wg FIGO, stopnia złośliwości histologicznej i zakresu zabiegu cytoredukcyjnego [40].

W pracy Chambersa i wsp. określono prognostyczną rolę nabłonkowego i zrębowego M-CSF oraz M-CSFr w 130 przypadkach pierwotnych i metastatycznych guzów raka jajnika. Stopień ekspresji M-CSF i receptora mierzono metodą immunohistochemiczną w nabłonku oraz podścielisku nowotworu. Silną ekspresję w pierwotnych i metastatycznych guzach stwierdzono: dla receptora M-CSF w 65 proc. przypadków, M-CSF w nabłonku w 36 proc. i 41 proc. odpowiednio przypadków oraz M-CSF w zrębie w 22 proc. i 15 proc. przypadków odpowiednio. Jednoczesną silną ekspresję receptora M-CSF i M-CSF w nabłonku zmian przerzutowych obserwowano w 26 proc. przypadków. W tej grupie chorych, będących w stadium III wg FIGO, obserwowano znaczący spadek przeżyć wolnych od choroby, który był niezależnym złym czynnikiem prognostycznym z relatywnie wysokim ryzykiem nawrotu nowotworu. Ekspresja M-CSF i jego receptora w podścielisku zmian nowotworowych nie wykazała istotnego znaczenia jako czynnika prognostycznego u chorych. Badanie to pozwala wyjaśnić, że podwyższony poziom M-CSF w surowicy i płynie otrzewnowym jest niezależnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym u pacjentek w zaawansowanym stadium raka jajnika. Jednocześnie autorzy sugerują, że głównym miejscem wytwarzania M-CSF w jajniku jest nabłonek [41].

Toy i wsp. [42], w 142 pierwotnych i 47 przerzutowych guzach pobranych w trakcie operacji u 98 pacjentek z rakiem jajnika, badali ufosforylowanie tyrozyny w dwóch odpowiednich miejscach receptorowych 723 i 809 receptora (M-CSFr) przy użyciu odpowiednio specyficznych przeciwciał PY809 i PY723. Nie stwierdzono pozytywnej korelacji pomiędzy nadekspresją postaci aktywnej, czyli ufosforylowanej M-CSFr, a czasem wolnym do nawrotu oraz czasem przeżycia. Natomiast zaobserwowano, że w chorobie przerzutowej analizowane wspólnie nadekspresja receptora M-CSFr wraz z nadekspresją formy aktywnej M-CSFr wiążą się ze znaczącym wzrostem ryzyka nawrotu choroby oraz skróceniem czasu przeżycia.

Piece i wsp. [43], badając stężenie M-CSF w płynie otrzewnowym jako czynnika prognostycznego u 44 pacjentek na raka jajnika, nie stwierdzili korelacji pomiędzy stężeniem M-CSF w płynie otrzewnowym, a stadium zaawansowania klinicznego wg FIGO. Wykazano natomiast, że u pacjentek z zaawansowaną chorobą i stężeniem M-CSF w płynie otrzewnowym poniżej krytycznego punktu odcięcia 8,59 ng/ml wiązało się dłuższymi przeżyciami. Wysoki poziom cytokiny wiązał się z obecnością choroby resztkowej po leczeniu chirurgicznym, pozostając niezależnym negatywnym czynnikiem prognostycznym.

Rola M-CSF w leczeniu raka jajnika

Początkowe próby stosowania M-CSF związane były z prewencją infekcji indukowanych przez chemioterapię [44, 45]. W badaniu Hidaka i wsp. [46] określano wpływ podawania M-CSF na stopień wytwarzania anionów nadtlenkowych przez granulocyty u chorych z gorączką neutropeniczną po kolejnych cyklach chemioterapii z paklitakselem i karboplatyną. Obserwowano zmniejszenie liczby chorych z gorączką neutropeniczną oraz powrót zdolności wytwarzania anionów nadtlenkowych przez granulocyty do poziomu sprzed chemioterapii.

W badaniu wykonanym w warunkach *in vitro* Kawakami i wsp. [47] stwierdzili zahamowanie wzrostu linii komórek raka jajnika po inkubacji przez 96 godz. w roztworze M-CSF (największy efekt osiągnięto przy stężeniu 10 ng/ml). Jednocześnie obserwowano odwrócenie hamującego efektu na wzrost komórek raka po dodaniu swoistych przeciwciał monoklonalnych anty-M-CSF. Analiza z zastosowaniem cytometrii przepływowej wykazała, że komórki raka jajnika poddane działaniu M-CSF pozostają zahamowane w fazie G0/G1 cyklu komórkowego. Wyniki te sugerują, że M-CSF posiada aktywność przeciwnowotworową i może być wykorzystywany do leczenia raka jajnika.

W randomizowanym badaniu z podwójną ślepą próbą, przeprowadzonym w latach 1992–1995 w grupie 214 pacjentek z rakiem jajnika w stopniu I–III wg FIGO, podawano po kursach chemioterapii Cyklofosfamid/Doxorubicyna/Cisplatyna (CAP) czynnik pobudzający kolonie makrofagów (M-CSF) w dawkach 10 (6) jednostek (grupa z niską dawką) i 8 x 10 (6) jednostek (grupa z wysoką dawką). Po porównywaniu

przeżyć 5-letnich, okazało się, że uzyskano znacząco wyższe okresy przeżyć w grupie pacjentek bez stwierdzanej choroby resztkowej z wysoką dawką M-CSF w porównaniu do grupy z niską dawką, z typem histopatologicznym gruczolakoraka śluzowego 92 proc. i 64,3 proc. odpowiednio oraz wśród pacjentek 40-letnich i młodszych bez choroby resztkowej 100 proc. i 73,9 proc. odpowiednio. W grupach pacjentek ze stwierdzaną chorobą resztkową nie znaleziono istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentkami otrzymującymi niską i wysoką dawkę czynnika pobudzającego kolonie makrofagów. To badanie sugeruje, że podawanie M-CSF może poprawiać odległe przeżycia u pacjentek bez choroby resztkowej [48].

PODSUMOWANIE

M-CSF łącznie ze swoistym receptorem pełni ważną rolę w regulacji funkcjonowania jajników. Przedstawione doniesienia wskazują, że nadekspresja tej cytokiny zwiększa proliferację komórek raka jajnika. W prezentowanych badaniach wykazano istotną rolę M-CSF jako markera nabłonkowych nowotworów jajnika, szczególnie w połączeniu z oceną innych parametrów, jak Ca-125, OVX1, SCC. Budzi to nadzieje na możliwość poprawienia wykrywalności wczesnych postaci raka jajnika.

M-CSF wraz ze swoistym receptorem jako niezależny czynnik ma znaczenie prognostyczne. Pozwala wyodrębnić grupę pacjentek, u których istnieje potencjalne większe ryzyko szybkiego nawrotu choroby i poddanie ich wnikliwszej obserwacji, z możliwością wdrożenia wcześniejszego leczenia.

Duże nadzieje wiąże się ze stosowaniem M-CSF jako leku zapobiegającego infekcjom po chemioterapii, ale także z możliwością wykorzystania tej cytokiny w leczeniu chorych na raka jajnika. Nadal istnieje potrzeba dokładniejszych kontrolowanych badań, pozwalających ocenić przydatność M-CSF i jego receptora jako czynników w diagnostyce i prognozowaniu u chorych na raka jajnika. Potencjalne możliwości stosowania M-CSF razem z cytostatykami stwarzają szansę na poprawę wyników leczenia raka jajnika.

PIŚMIENNICTWO

1. Berek JS. *Epithelial ovarian cancer*. In: Berek JS, Hacker NF, editors. *Practical gynecologic oncology*. 2nd ed. Baltimore: Wiliams and Wilkins 1994; 327-75.
2. Jacobs I, Bast RC. *The Ca125 tumour-associated antigen: a review of the literature*. Hum Reprod 1989; 4: 1-12.
3. Xu FJ, Yu YH, Daly L, Desombre K, Anselmino L, Hass GM, et al. *The OVX1 raddioimmunoassay complements Ca-125 for predicting the presence of residual ovarian carcinoma at second-look surgical surveilevance procedures*. J Clin Oncol 1993; 11: 1506-10.
4. Xu FJ, Yu YH, Li BY, Moradi M, Elg S, Lane C, et al. *Development of two new monoclonal antibodies reactive to a surface antigen present on human ovarian and breast cancer cell lines*. J Clin Invest 1989; 83: 921-6.
5. Xu Y, Shen Z, Wiper DW, Wu M, Morton RE, Elson P, Kennedy AW, Belinson J, Markman M, Casey G. *Lysophosphatidic acid as a potential biomarker for ovarian and other gynecologic cancers*. JAMA 1998; 280: 719-23.
6. Stanley ER, Heard PM. *Factors regulating macrophage production and growth: purification and some properties of the colony stimulating factor from medium conditioned by mouse L cells*. J Biol Chem 1977; 252: 4305-12.
7. Sakai N, Kubota M, Shikita M, Ando K. *Intraclonal diversity of fibrosarcoma cells for the production of macrophage colony-stimulating factor and granocyte colony-stimulating factor*. J Cell Physiol 1987; 133: 400-4.
8. Wang JM, Griffin LJ. *Metods for the purification, assay, characterization and target cell binding of colony stimulating factor (CSF-1)*. J Immunol Metods 1981; 42: 253-84.
9. Wu S, Rodabaugh K, Marytinez-Maza O, Watson JM, Silberstein DS, Boyer CM, Petrs WP, Weinberg TB, Berek JS, Bast RC Jr. *Stimulation of ovarian tumor cell proliferation with monocyte products including interleukin-1 alpha, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha*. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 997-1007.
10. Whetton AD, Dexter TM. *Myeloid haematopoetic growth factors*. Biochimica et Biophisica Acta 1989; 989: 111-32.
11. Morris SW, Valentine MB, Shapiro DN, et al. *Reassignment of the human CSF-1 gene to chromosome 1p13–p21*. Blood 1991; 78: 2013-20.
12. Sherr ChJ. *The fms oncogene*. Biochimica et Biophisica Acta 1988; 948: 225-43.
13. Moore MAS. *Macrophage colony-stimulating factor*. In: Garland JM, Quesenberrry PJ, Hilton DJ, eds. *Colony-stimulating factors: molecular and cellular biology*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker 1997; 255-89.
14. Brugger W, Rosenthal FM, Kanz L, Mertelsmann R. *Clinical role of colony stimulating factors*. Acta Haematol 1991; 86: 138-47.
15. Goldstone AH, Khwaja A. *The role of growth factors in bone marrow transplantation*. Leuk Res 1990; 14: 721-9.
16. Klein A. *Czynniki wzrostu i różnicowania komórek krwi*. Post Biol Kom 1993; 20, supp 1: 63-74.
17. Jędrzejczak WW. *Colony Stimulating Factor 1 (CSF-1) and its in vivo role as delineated using osteopetrotic op/op mice*. Post Bioch 1991; 37: 54-7.
18. Falkenburg JHF, de Paus RA, Laudengent JE, Fibbe WE, Willemze R, Broxmeryer HE, Harington MA. *Differential regulation of gene expression of CSF-1, G-CSF, GM-CSF, in fibroblasts by IL-1 and FBS*. Blood 1990; 76, supp 1: 142 A.
19. Jędrzejczak WW. *In vivo role of macrophage growth factors as delineated using CSF-1 deficient op/op mouse*. Leukaemia 1993; 3: 117-21.
20. Hamilton JA. *CSF-1 signal transduction*. J Leukoc Biol 1997; 62: 145-55.
21. Ullrich A, Schlessinger J. *Signal transduction by receptors with tyrossine kinase activity*. Cell 1990; 61: 203-12.
22. Cohen PE, Zhu L, Pollard JW. *Absence of colony-stimulating factor-1 in osteopetrotic (csfmop/csfmop) mice disrupts estrous cycles and ovulation*. Biol Reprod 1997; 56: 110-8.
23. Keshava N, Gubba S, Tekmal RR. *Overexpression of macrophage colony-stimulating factor (CSF-1) and its receptor, c-fms, in normal ovarian granulosa cells leads to cell proliferation and tumorigenesis*. J Soc Gynecol Invest 1999; 6: 41-9.
24. Malik S, Balkwill F. *Epithelial ovarian cancer: a cytokine propelled disease*? Br J Cancer 1991; 64: 617-20.

25. Bast RC Jr, Boyer CM, Jacobs I, Xu FJ, Wu S, Wienr J, Kohler M, Berchuck A. *Cell growth regulation in epithelial ovarian cancer*. Cancer 1993; 71: 1597-601.
26. Kacinski BM, Carter D, Mittal K, Yee Ld, Scata KA, Donofrio L, Chambers SK, Wang KI, Yang- Feng T, Rohrseschneider LR. *Ovarian adenocarcinomas express fms-complementary transcripts and fms antigen, often with coexpression of CSF-1*. Am J Pathol 1990; 137: 135-47.
27. Ramakrishnan S, Xu FJ, Brandt SJ, Niedel IE, Bast RC, Brown EL. *Constitutive production of macrophage colony -stimulating factor by human ovarian and breast cancer cell lines*. J Clin Invest 1989; 83: 921-6.
28. Kacinski BM, Stanley ER, Carter D, Chambers JT, Chambers JT, Chambers SK, Kohorn EI, et al. *Circulating levels of CSF-1 (M-CSF) a lymphohematopoietic cytokine may be a useful marker of disease status in patients with malignant ovarian neoplasm*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 17: 159-69.
29. Xu FJ, Ramakrishnan S, DalyL, Soper JT, Berchuk A, Clarke-Pearson DL, et al. *Increased serum levels of macrophage colony-stimulating factor in ovarian cancer*. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 1356-62.
30. Suzuki M, Ohwada M, Aida I, Tomada T, Hanamura T, Nugatomo M. *Macrophage Colony-Stimulating Factor as a Tumor Marker for Epithelial Ovarian Cancer*. Obstet Gynecol 1993; 82: 946-50.
31. 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.
32. Woolas RP, Xu FJ, Jacobs IJ, Yu Y, Daly L, Berchuck A, et al. *Elevation of multiple serum markers in patients with stage I ovarian cancer*. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 1748-51.
33. van Haaften-Day C, Shen Y, Xu F, Yu Y, Berchuck A, Havrilesky LJ, de Bruijn HWA, et al. *OVX1, Macrophage-Colony Stimulating Factor, and Ca-125-II as Tumor Markers for Epithelial Ovarian Carcinoma*. Cancer 2001; 92: 2837-44.
34. Menditto A, Pisittelli V, Cassese F, Balbi GC, Balbi C, Cardone A. *Macrophage-colony stimulating factor and ovarian cancer*. Minerva Ginecol 1999; 51: 261-4.
35. 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*. Gynecologic Oncology 2000; 77: 405-9.
36. Yong K, Salooja N, Donahue RE, HegdeU, Linch DC. *Human macrophage colony-stimulating factor levels are elevated in pregnancy and in immune thrombocytopenia*. Blood 1992; 80: 2897-902.
37. Kawano Y, Takeue Y, Motoyoshi K, Minakuchi J, Kawashima S, Saito S, et al. *Measurement of serum lewels of Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) in patients with uraemia*. Exp Hematol 1993; 21: 220-3.
38. Moradi MM, Carson LF, Weinberg B, Haney AF, Twiggs LB, Ramakrishnan S. *Serum and ascitic fluid levels of interleukin-1, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in patients with ovarian epithelial cancer*. Cancer 1993; 72: 2433-40.
39. Punnonen R, Teisala K, Kuoppala T, Bennett B, Punnonen J. *Cytokine Production Profiles in the Peritoneal Fluids of Patients with Malignant or Benign Gynecologic Tumors*. Cancer 1998; 83: 788-96.
40. Scholl SM, Bascouu CH, Mosseri V Olivares R, Magdalenat H, Dorval T, Palangie T, Validire P, Pouillart P, Stanley ER. *Circulating levels of colony-stimulating fsctor1 as a prognostic indicator in 82 patients with epithelial ovarian cancer*. British Journal of Cancer 1994; 69: 342-6.
41. Chambers SK, Kacinski BM, Ivins CM, Carcangiu ML. *Overexpression of epithelial macrophage colony-stimulating factor (CSF-1) and CSF-1 receptor: a poor prognostic factor in epithelial ovarian cancer, contrasted with a protective effect of stromal CSF-1*. Clin Cancer Res 1997; 3: 999-1007.
42. Toy EP, Chembers JT, Kacinski BM, Flick MB, Chambers SK. *The activated macrophage colony-stmulating factor (CSF-1) receptor as a predictor of poor outcome in advanced epithelial ovarian carcinoma*. Gynecol Oncol 2001; 80: 194-200.
43. Price FV, Chambers SK, Chambers JT, Carcangiu ML, Schwartz PE, Kohorn EI, et al. *Colony- stimulating factor-1 in primary ascites of ovarian cancer is significant predictor of survival*. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 520-7.
44. Cole DJ, Sanda MG, Yang JC, Schwartzentruber DJ, Weber J, Ettinghausen SE, Pockaj Ba, Kim HI, Levin RD, et al. *Phase I trial of recombinant human macrophage colony stimulating factor administered by continuous intravenous infusion in patients with metastatic cancer*. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 39-45.
45. Redman BC, Flaherty L, Chou TH, Kraaut M, Maritino S, Simon M, Valdivieso M, Groves E. *Phase I trial of recombinant human macrophage colony stimulating factor by rapid intravenous infusion in patients with cancer*. J Immunotherapy 1992; 12: 50-4.
46. Hidaka T, Fujimura M, Sakai M, Saito S. *Macrophage colony-stimualting factor prevents febrile neutropenia induced by chemotherapy*. Jpn J Cancer Res 2001; 92: 1251-8.
47. Kawakami Y, Nagai N, Ohama K, Zeki K, Yoshida Y, Kuroda E, Yamashita U. *Macrophage-colony stimulating factor inhibits the growth of human ovarian cancer cell in vitro*. Eur J Cancer 2000; 36: 1991-7.
48. Mizutani K, Takeuchi S, Ohashi Y, Yakushiji M, Nishimura H, Takahasashi T, et al. *Clinical usefulness of macrophage colony-stimulating factor for ovarian cancers: Long-term prognosis after five years*. Oncol Rep 2003; 10: 127-31.

ADRES DO KORESPONDENCJI
lek. med. Lubomir Bodnar
Klinika Onkologii
Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa