

# ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ, ПРОДУЦИРУЮЩИЕ ГРАНУЛОЦИТАРНЫЙ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЙ ФАКТОР

М.Г. Матяш<sup>1</sup>, Т.Ю. Хричкова<sup>2</sup>, В.А. Шаталова<sup>1</sup>, В.Е. Гольдберг<sup>1</sup>

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»<sup>1</sup>  
ГУ «НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН»<sup>2</sup>

Как известно, продуцентами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в организме являются моноциты, фибробласты и эндотелиальные клетки. Г-КСФ образуется главным образом в костном мозге, но в пренатальном и раннем неонатальном периоде – также в печени и селезенке [6]. Уровень Г-КСФ в физиологических условиях у здоровых людей низок – менее 30 пг/мл [17], он может значительно колебаться при различных патологических состояниях, связанных с потребностью в большем количестве нейтрофилов.

Однако отмечено, что при СПИДе, грибковых и повторных бактериальных инфекциях уровень Г-КСФ неадекватно низок [11]. Это связывают с угнетающим действием медиаторов воспаления, таких как фактор некроза опухолей (ФНО) и интерлейкин-1 альфа, уровень которых, как правило, повышается при повторных инфекциях [3]. Эти же медиаторы участвуют в регуляции уровня Г-КСФ в физиологических условиях, предотвращая гиперпродукцию гранулоцитов [5].

Паранеопластические лейкомоидные реакции являются редкими состояниями у онкологических пациентов [26]. Возможность их развития была известна давно [1, 2], однако только в последние годы получены данные о том, что в редких случаях опухолевые клетки могут продуцировать выработку Г-КСФ. Так, в изученной нами литературе встретилось около ста сообщений о злокачественных опухолях, продуцирующих Г-КСФ, в частности: мелкоклеточном раке пищевода [25], первичной серозной карциноме брюшины [16], раке желчного пузыря [8], уротелиальной карциноме почечной лоханки [32], недифференцированной саркоме легкого [10], мезентериальной липосаркоме [19] и т.д. Секретирующие Г-КСФ клетки были идентифицированы при иммуногистохимическом исследовании с помощью анти-Г-КСФ антител [8, 32].

Содержание лейкоцитов в периферической крови и уровень сывороточного Г-КСФ при Г-КСФ-продуцирующих опухолях могут достигать значительных величин. Так, количество лейкоцитов у пациента с раком желчного пузыря до удаления опухоли было  $51,5 \times 10^9/\text{л}$ , при этом 89 % составляли гранулоциты, а определяемый уровень Г-КСФ – 80 пг/мл [8]. М. Tachibana et al. описали случай метастатического

рака мочевого пузыря, продуцирующего Г-КСФ, сопровождающийся лейкоцитозом до  $94,9 \times 10^9/\text{л}$  и уровнем сывороточного Г-КСФ, равным 103 пг/мл. Значительная экспрессия рецепторов Г-КСФ в культуре клеток зарегистрирована методом ПЦР, при этом уровень Г-КСФ в клеточной культуре достигал 5560 пг/мл. Кроме того, было установлено, что рецепторы, присутствующие на опухолевых клетках, являются высокоаффинными. Продукция Г-КСФ клетками рака мочевого пузыря, таким образом, усиливает их аутокринный рост. Авторы рекомендуют проявлять повышенное внимание к клиническому использованию Г-КСФ у пациентов с диагнозом рака мочевого пузыря [31].

В. Schniewind et al. представили сообщение о наблюдавшемся случае весьма агрессивного течения метастатической меланомы, когда у пациента уровень лейкоцитов достигал  $200 \times 10^9/\text{л}$ , а сывороточного Г-КСФ был повышен до 780 пг/мл [26]. Радиоизотопное сканирование гранулоцитов с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , основанное на NCA90/95, выявило реактивное расширение костного мозга, спленомегалию и гранулоцитарную инфильтрацию самой опухоли. При исследовании *in vitro* опухолевых клеток, забранных из метастатических аксиллярных лимфоузлов, выявлено, что они продуцируют Г-КСФ в огромном количестве. На основании проведенных исследований авторы заключают, что паракринные эффекты секреции Г-КСФ и паранеопластические лейкомоидные реакции могут промотировать фенотип агрессивной меланомы.

Наиболее часто продукция Г-КСФ злокачественными клетками встречается, судя по данным литературы, при раке легкого, раке мочевого пузыря, раке желчного пузыря и раке щитовидной железы. Некоторые продуцирующие Г-КСФ опухоли являются весьма редкими по морфологии и локализации. Так, в англоязычной литературе описано 5 случаев продуцирующей Г-КСФ фиброзной гистиоцитомы тонкой кишки, являющейся крайне редкой злокачественной опухолью [34]. Встречается данный эффект и при гематологических заболеваниях, например, при лимфогранулематозе [28], неходжкинских лимфомах [24, 30], миеломе [13, 14, 35], а также при мягкотканых саркомах, таких как ангиосаркома кожи [21] и эпителио-

идная саркома [29], при мезотелиомах плевры [23, 36], брюшины [12] и перикарда [7], но чаще всего при раках различной локализации.

В некоторых случаях опухолевые клетки наряду с Г-КСФ могут продуцировать и другие цитокины. Так, описан случай рака щитовидной железы, продуцирующего два гемопоэтических фактора: гранулоцитарный (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагальный (ГМ-КСФ) [18]. В некоторых случаях опухоль может продуцировать Г-КСФ совместно с интерлейкином-6 (ИЛ-6), как это описано для рака легкого [9], рака шейки матки [15] и децидуальной мезотелиомы брюшины [12]. Описан случай распространенного рака желудка (низкодифференцированная аденокарцинома) с карциноматозом брюшины и значительным лейкоцитозом [4]. При обследовании было установлено, что опухолевые клетки продуцируют Г-КСФ, ГМ-КСФ и ИЛ-6. Хромосомный анализ показал наличие диплоидии и тетраплоидии. Концентрация Г-КСФ в супернатантной культуре имела экстраординарно высокий уровень Г-КСФ.

Установлено, что антагонисты ИЛ-1-рецепторов ингибируют продукцию гранулоцитарного КСФ и ИЛ-6 приблизительно в 90 % клеточных линий рака легкого человека, продуцирующих Г-КСФ. Схожие результаты получены при использовании гидрокортизона, который подавляет экспрессию гена ИЛ-1. На основании полученных данных авторы делают вывод о том, что КСФ-продуцирующие опухоли могут быть охарактеризованы через продукцию ими ИЛ-1, экспрессию ИЛ-1 рецепторов и зависимую от ИЛ-1 чрезмерную продукцию Г-КСФ и ИЛ-6 [33].

Описан случай рака легкого, продуцирующего целый ряд цитокинов: Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИЛ-6, ИЛ-8, уровень которых был значительно повышен в сыворотке крови [27]. Количество лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови составляло  $34 \times 10^9/\text{л}$  и  $668 \times 10^9/\text{л}$  соответственно, а уровень сывороточного Г-КСФ – 141 пг/мл. Гистологически был верифицирован недифференцированный крупноклеточный рак со временем удвоения 19 ч. Цитогенетический метафазный анализ выявлял анеуплоидию со многими структурными аномалиями.

Показано, что опухоль, продуцирующая как минимум 3 цитокина, имеет значимо худший прогноз для пациента [22]. На модели клеточных линий плоскоклеточных раков головы и шеи установлена важная роль в прогнозе заболевания продукции клетками опухоли ангиогенных цитокинов VEGF и PDGF-AB, при этом дополнительная секреция Г-КСФ или ГМ-

КСФ может внести значительный вклад в ухудшение прогноза у больных с такими опухолями.

Таким образом, представленный обзор литературы свидетельствует, что Г-КСФ-продуцирующие опухоли, как правило, имеют весьма агрессивное течение и отличаются неблагоприятным прогнозом, что следует учитывать при планировании специального лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гольдберг Д.И., Гольдберг Е.Д. Справочник по гематологии. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1980. 266 с.
2. Файнштейн Ф.Э., Козинец Г.И., Бахрамов С.М., Хохлова М.П. Болезни системы крови. Ташкент: Медицина, 1987. 671 с.
3. Asano S. Human granulocyte colony-stimulating factor: its basic aspects and clinical applications // Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 1991. Vol. 13. P. 400–413.
4. Baba M., Hasegawa H., Nakayabu M. et al. Establishment and characteristics of gastric cancer cell line (HuGC-OOHIRA) producing high levels of G-CSF, GM-CSF, and IL-6: the presence of autocrine growth control by G-CSF // Am. J. Hematol. 1995. Vol. 49, № 3. P. 207–215.
5. Broxmeyer H.E., Williams D.E., Lu L. et al. The suppressive influences of human tumor necrosis factors on bone marrow hematopoietic progenitor cells from normal donors and patients with leukemia: synergism of tumor necrosis factor and interferon-gamma // J. Immunol. 1986. Vol. 136. P. 4487–4495.
6. Cairo M.S. Review of G-CSF and GM-CSF. Effects on neonatal neutrophil kinetics // Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 1989. Vol. 11. P. 238–244.
7. Horio H., Nomori H., Morinaga S. et al. Granulocyte colony-stimulating factor-producing primary pericardial mesothelioma // Hum. Pathol. 1999. Vol. 30, № 6. P. 718–720.
8. Ikeda T., Ohgaki K., Miura M. et al. Granulocyte-colony stimulating factor-producing gallbladder cancer without recurrence more than 2 years after resection: report of a case // Surg. Today. 2005. Vol. 35, № 7. P. 590–593.
9. Inoue M., Minami M., Fujii Y. et al. Granulocyte colony-stimulating factor and interleukin-6-producing lung cancer cell line, LCAM // J. Surg. Oncol. 1997. Vol. 64, № 4. P. 347–350.
10. Jardin F., Vasse M., Debled M. et al. Intense paraneoplastic neutrophilic leukemoid reaction related to a G-CSF-secreting lung sarcoma // Am. J. Hematol. 2005. Vol. 80, № 3. P. 243–245.
11. Kawakami M., Tsutsumi H., Kumakawa T. et al. Serum granulocyte colony-stimulating factor in patients with repeated infections // Am. J. Hematol. 1992. Vol. 41. P. 190–193.
12. Kimura N., Ogasawara T., Asonuma S. et al. Granulocyte-colony stimulating factor- and interleukin 6-producing diffuse decided peritoneal mesothelioma // Mod. Pathol. 2005. Vol. 18, № 3. P. 446–450.
13. Kohmura K., Miyakawa Y., Kameyama K. et al. Granulocyte colony stimulating factor-producing multiple myeloma associated with neutrophilia // Leuk. Lymphoma. 2004. Vol. 45, № 7. P. 1475–1479.
14. Kusaba N., Yoshida H., Ohkubo F. et al. Granulocyte-colony stimulating factor-producing myeloma with clinical

manifestations mimicking chronic neutrophilic leukemia // *Rinsho Ketsueki*. 2004. Vol. 45, № 3. P. 228–232.

15. Kyo S., Kanaya T., Takakura M., Inoue M. A case of cervical cancer with aggressive tumor growth: possible autocrine growth stimulation by G-CSF and IL-6 // *Gynecol. Oncol.* Vol. 78, № 3. P. 383–387.

16. Mikami M., Tanaka K., Komiyama S. et al. Primary serous carcinoma of the peritoneum producing granulocyte colony-stimulating factor // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2005. Vol. 84, № 8. P. 820–822.

17. Motojima H., Kobayashi T., Shimane M. et al. Quantitative enzyme immunoassay for human granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) // *J. Immunol. Methods*. 1989. Vol. 31, № 118 (2). P. 187–192.

18. Nakada T., Sato H., Inoue F. et al. The production of colony-stimulating factors by thyroid carcinoma is associated with marked neutrophilia and eosinophilia // *Intern. Med.* 1996. Vol. 35, № 10. P. 815–820.

19. Nakamura A., Tanaka S., Takayama H. et al. A mesenteric liposarcoma with production of granulocyte colony-stimulating factor // *Intern. Med.* 1998. Vol. 37, № 10. P. 884–890.

20. Nagatomo A., Ooike H., Harada A. et al. Direct identification of lung cancer cells producing granulocyte colony stimulating factor with monoclonal anti-G-CSF antibodies // *Intern. Med.* 1993. Vol. 32, № 6. P. 468–471.

21. Nara T., Hayakawa A., Ikeuchi A. et al. Granulocyte colony-stimulating factor-producing cutaneous angiosarcoma with leukaemoid reaction arising on a burn scar // *Br. J. Dermatol.* 2003. Vol. 149, № 6. P. 1273–1275.

22. Ninck S., Reisser C., Dyckhoff G. et al. Expression profiles of angiogenic growth factors in squamous cell carcinomas of the head and neck // *Int. J. Cancer*. 2003. Vol. 10, № 106 (1). P. 34–44.

23. Ohbayashi H., Nosaka H., Hirose K. et al. Granulocyte colony stimulating factor-producing diffuse malignant mesothelioma of pleura // *Intern. Med.* 1999. Vol. 38, № 8. P. 668–670.

24. Ohtsuki T., Matsuura Y., Suzu S. et al. Granulocyte colony-stimulating factor-producing malignant lymphoma // *Acta Haematol.* 1992. Vol. 87, № 3. P. 156–159.

25. Sato Y., Takahashi Y., Nishiie K. et al. A case of granulocyte-colony stimulating factor producing small cell carcinoma of esophagus // *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 2005. Vol. 102, № 7. P. 888–893.

26. Schniewind B., Christgen M., Hauschild A. et al. Paraneoplastic leucemoid reaction and rapid progression in a patient with malignant melanoma: establishment of KT293, a novel G-CSF-secreting melanoma cell line // *Cancer Biol. Ther.* 2005. Vol. 4, № 1. P. 23–27.

27. Sekido Y., Sato M., Usami N. et al. Establishment of a large cell lung cancer cell line (Y-ML-1B) producing granulocyte colony-stimulating factor // *Cancer Genet. Cytogenet.* 2002. Vol. 137, № 1. P. 33–42.

28. Shimizu K., Iida M., Takahashi S. et al. Hodgkin's disease producing granulocyte colony stimulating factor // *Am. J. Hematol.* 2001. Vol. 68, № 2. P. 134.

29. Sonobe H., Ohtsuki Y., Ido E. et al. Epithelioid sarcoma producing granulocyte colony stimulating factor // *Hum. Pathol.* 1997. Vol. 28, № 12. P. 1433–1435.

30. Sugimoto M., Kajimura M., Hanai H. et al. G-CSF-producing gastric anaplastic large cell lymphoma complicating esophageal cancer // *Dig. Dis. Sci.* 1999. Vol. 44, № 10. P. 2035–2038.

31. Tachibana M., Miyakawa A., Tazaki H. et al. Autocrine growth of transitional cell carcinoma of the bladder induced by granulocyte colony-stimulating factor // *Cancer Res.* 1995. Vol. 55 (15). P. 3438–3443.

32. Terao S., Yamada Y., Shirakawa T. et al. Granulocyte-colony stimulating factor producing urothelial carcinoma of renal pelvis // *Int. J. Urol.* 2005. Vol. 12, № 5. P. 500–502.

33. Tsuyuoka R., Takahashi T., Sasaki Y. et al. Colony-stimulating factor-producing tumors: production of granulocyte-colony stimulating factor and interleukin-6 is secondary to interleukin-1 production // *Eur. J. Cancer*. 1994. Vol. 30A, № 14. P. 2130–2136.

34. Umehara M., Watanabe A., Umehara M. et al. G-CSF producing malignant fibrous histiocytoma in the jejunum: a case report // *Hepatogastroenterology*. 2000. Vol. 47, № 36. P. 1630–1632.

35. Usuda H., Naito M., Ohayach K., Iizumi T. A case of multiple myeloma producing granulocyte colony stimulating factor // *Pathol. Int.* 1997. Vol. 47, № 12. P. 866–869.

36. Yoshimoto A., Kasahara K., Saito K. et al. Granulocyte colony-stimulating factor-producing malignant pleural mesothelioma with the expression of other cytokines // *Int. J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 10, № 1. P. 58–62.

Поступила 24.03.06