

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-03>

## Осложнения противоопухолевого лечения у онкогинекологических больных: гематологические и иммунные аспекты

**А.Ю. Власина,**  
**Л.Э. Идрисова,** кандидат медицинских наук,  
**А.Г. Солопова,** доктор медицинских наук, профессор,  
**Т.А. Блбулян**  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)  
**E-mail:** antoninasolopova@yandex.ru

*Цель обзора: продемонстрировать актуальность изучения осложнений, возникающих у онкогинекологических больных после противоопухолевого лечения; осветить наиболее часто встречающиеся нарушения иммунной и кроветворной систем после лучевой и (или) химиотерапии, а также возможности их коррекции в ходе реабилитационной помощи пациенткам данной группы.*

*Злокачественные новообразования репродуктивной системы долгие годы занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности женского населения как в России, так и во всем мире. Успехи последних десятилетий в диагностике и лечении позволили значительно повысить выживаемость пациенток с онкогинекологической патологией. Однако современная медицина стремится не только продлить жизнь пациенток, но и обеспечить максимальное ее качество.*

*Противоопухолевая терапия зачастую связана с большим числом осложнений. В обзоре рассматриваются механизмы некоторых гематологических и иммунологических нарушений, возникающих в результате агрессивного воздействия лучевой и химиотерапии, а также при комплексном или комбинированном лечении женщин с опухолями яичников и раком шейки матки.*

*Очевидна важность своевременной диагностики осложнений противоопухолевого лечения у онкогинекологических больных. Необходимо учитывать возможность развития гематологических, иммунных и инфекционных нарушений в период реабилитации и своевременно их корректировать. Это позволит не только продлить женщинам безрецидивный период выживаемости, но и существенно повысить качество их жизни.*

**Ключевые слова:** онкология, противоопухолевое лечение, лучевая терапия, химиотерапия, рак шейки матки, опухоли яичников, нейтропения, иммунная система.

**Для цитирования:** Власина А.Ю., Идрисова Л.Э., Солопова А.Г. и др. Осложнения противоопухолевого лечения у онкогинекологических больных: гематологические и иммунные аспекты // Врач. – 2020; 31 (3): 18–21.  
<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-03>

**З**аболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) неуклонно растет как в России, так и во всем мире. По данным за 2018 г., около 40% всех ЗНО приходится на онкогинекологическую патологию.

В структуре смертности неоплазии половой сферы достигают 27% [1]. В нашей стране опухоли репродуктивной системы занимают 1-е место в структуре онкологической заболеваемости у женщин, а летальность больных в течение 1 года с момента установления диагноза достигает 13,8% при локализации в шейке и 21,3% — при ЗНО яичников [2].

Успехи в диагностике и лечении гинекологических опухолей позволили значительно увеличить выживаемость пациенток. Однако агрессивное хирургическое вмешательство, лучевая и химиотерапия приводят к развитию ряда серьезных осложнений в иммунной и кроветворной системе, которые снижают качество жизни и отрицательно влияют на прогноз заболевания [3, 4]. Комплексное или комбинированное лечение еще больше усугубляют проблему. Далее описаны некоторые нарушения и механизмы их возникновения после противоопухолевой терапии, представлены критерии оценки и варианты коррекции.

#### **ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ У ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

Нейтропения — наиболее частое гематологическое осложнение химиотерапии, связанное с подавлением гранулоцитарного роста кроветворения. Этот феномен во многом обусловлен прямым действием традиционных химиотерапевтических средств на пролиферирующие клетки, однако сегодня доказана выраженная способность препаратов платины индуцировать нейтропению дозозависимого характера [5, 6]. Крупный метаанализ продемонстрировал, что у пациенток, получающих гемцитабин по поводу рака яичников (РЯ), наиболее высок риск развития агранулоцитоза (18%) [6].

На фоне нейтропении развиваются инфекционные осложнения различной этиологии. Повышается риск бактериальной инфекции: более чем у 20% пациентов регистрируется бактериемия при снижении количества нейтрофилов в крови  $<1,0 \cdot 10^9/\text{л}$  [7], на фоне которой развивается лихорадка, поэтому такое состояние называют фебрильной нейтропенией. Американское общество специалистов по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America — IDSA) предложило следующие критерии диагноза: однократное повышение оральной температуры  $>38,3^\circ\text{C}$  при содержании нейтрофилов крови  $<1000$  клеток/мкл или двукратное повышение температуры  $>38,0^\circ\text{C}$  с интервалом в 1 ч при содержании нейтрофилов крови  $<500$  клеток/мкл или  $<1000$  клеток/мкл с тенденцией к дальнейшему снижению [8]. Нейтропеническая лихорадка представляет собой жизнеугрожающее состояние и требует немедленного лечения. По данным исследования, включавшего 42 тыс. онкологических пациентов с фебрильной нейтропенией, смертность достигала почти 10% [9].

Большинство осложнений бактериальной природы, однако у онкогинекологических больных встреча-

ются как вирусные, так и грибковые возбудители [10]. При этом практически не исследован вклад инфекций, которые развиваются в долгосрочной перспективе после окончания химиотерапии. Одна из связанных с этим проблем — стертость клинических проявлений (лихорадки, воспаления и т.д.), обусловленная снижением уровня нейтрофилов и, как следствие, трудность своевременной диагностики. Было доказано, что у пациенток онкологического профиля повышен риск развития пневмонии, особенно пневмоцистной. Важно и то, что при частых госпитализациях и нахождении в стационаре увеличивается вероятность заражения антибиотикорезистентными инфекциями [11].

Особый интерес представляют варианты коррекции нейтропении. Традиционная методика заключается в снижении дозы химиотерапевтического препарата с момента развития данного осложнения, не дожидаясь развития фебрильного состояния. Кроме того, некоторые авторы считают необходимым назначение колониестимулирующих факторов (КСФ) пациенткам, получающим комбинацию паклитаксела и препаратов платины [12].

В настоящий момент разработаны различные критерии оценки риска развития фебрильной нейтропении, при этом назначение КСФ рекомендуется только в случае достижения 40% риска [9]. Это связано с тем, что для гинекологических опухолей развитие нейтропении — прогностически благоприятный фактор. Для рака шейки матки (РШМ) показана способность синтезировать КСФ, которые приводят к повышению уровня нейтрофилов. Поэтому высокий уровень гранулоцитов перед началом химиотерапии и после ее окончания является предиктором плохого прогноза. Схожим образом уровень нейтрофилов коррелирует и с прогнозом при РЯ. Данный факт объясняется тем, что пациентки с высоким уровнем нейтрофилов после терапии получали слишком низкие дозы химиотерапевтических препаратов [13–15].

Химиотерапия вызывает нарушения в работе не только нейтрофилов, но и других клеток иммунной системы. После курса лучевой и химиотерапии по поводу РШМ наблюдается снижение уровня естественных киллеров (ЕК), а также уменьшение экспрессии активируемых ими рецепторов NKp30, NKp46 и NKG2D [16]. Химиотерапевтические препараты приводят к увеличению экспрессии рецепторов программируемой клеточной смерти (PD1) на клетках стромы костного мозга, что сопряжено с дисфункцией CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов [17]. Для препаратов платины доказан эффект иммуносупрессии за счет увеличения экспрессии рецепторов CD47, CD73, PDL1 в иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль [18].

Таким образом, выявлен целый ряд механизмов, обеспечивающих стойкую иммуносупрессию при применении химиотерапии у пациенток с гинекологическими опухолями, которая может привести к тяжелым

инфекционным осложнениям и (или) рецидиву заболевания, а значит, требует разработки и внедрения в клиническую практику методов коррекции.

### ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В настоящее время наблюдается сдвиг парадигмы о влиянии лучевой терапии на иммунные и кроветворные процессы. Продолжительное и высокодозовое воздействие на множественные центры миелопоэза сопровождается выраженной нейтропенией и иммуносупрессией [19]. Кроме того, лучевая терапия приводит к системным эффектам со стороны клеток иммунной системы. В исследовании уровня лимфоцитов у пациенток, проходящих лучевую терапию по поводу РШМ, уровень CD8<sup>+</sup>- и CD4<sup>+</sup>-клеток, составляющих основу противоопухолевого иммунитета, находился в обратной зависимости от продолжительности лучевой терапии. Также к концу лечения на поверхности CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов увеличилась экспрессия PD1. Уровень миелоидных супрессорных клеток и моноцитов, обладающих проопухолевыми свойствами, в периферической крови, напротив, вырос [20]. Для клеток некоторых новообразований характерно увеличение экспрессии лигандов рецепторов PD1 под действием ионизирующего излучения, что также связано с подавлением активности противоопухолевого иммунитета [21].

С другой стороны, низкие или средние дозы ионизирующего излучения могут стимулировать противоопухолевый иммунитет. Впервые это свойство лучевой терапии было замечено при абскопальном эффекте, или эффекте свидетеля. Он заключается в редукции очагов, на которые непосредственно не воздействовали ионизирующим излучением [22]. Согласно гипотезе, которая получила подтверждение в ряде клинических и лабораторных исследований, этот феномен обусловлен активацией противоопухолевого иммунитета при разрушении раковых клеток [23, 24].

Положительное влияние объясняется несколькими механизмами. Во-первых, уничтожение злокачественных клеток и выход в кровь большого количества опухолевых антигенов представляет собой своеобразный вариант вакцинотерапии [25]. Разрушение клеток может иметь необычный характер так называемой иммуногенной гибели, когда образуются фрагменты, обладающие сигнальной активностью в отношении Т-лимфоцитов [26]. Во-вторых, усиление миграции иммунных клеток в опухолевый очаг связано как с повышенной экспрессией адгезивных молекул, так и с нормализацией структуры сосудистой сети опухоли [27, 28]. В-третьих, подавление иммуносупрессивной активности опухолевого микроокружения [23].

Влияние лучевой терапии на иммунную систему остается недостаточно изученным. В настоящее время активно исследуется возможность комбинации низкодозовой лучевой терапии и ингибиторов контроль-

ных точек в качестве перспективного метода лечения РШМ [29].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ научно-медицинской литературы свидетельствует о том, что многие вопросы, касающиеся восстановления и мониторинга иммунологического статуса онкогинекологических больных и состояния их кроветворной системы после противоопухолевого лечения, остаются без ответов. Тем не менее очевидно, что агрессивное воздействие химиотерапевтических препаратов и лучевого воздействия приводит к серьезным изменениям гемопоэза и иммунитета у данной группы пациенток, существенно снижая качество их жизни.

Одно из наиболее значимых осложнений химиотерапии – развитие нейтропении, хотя в некоторых случаях данное состояние может иметь и положительную прогностическую ценность для женщин со ЗНО половых органов.

Лучевая терапия неоднозначным образом меняет также работу иммунной системы. Высокие дозы лучевой нагрузки ассоциированы с иммуносупрессией, тогда как терапия малыми и средними дозами может привести к стимуляции противоопухолевого иммунитета.

Таким образом, все нарушения, развивающиеся после лечения онкогинекологических больных, обусловлены прямым иммуносупрессивным действием самой опухоли и агрессивным воздействием лучевой и химиотерапии на иммунную систему женщины. Снижение иммунитета, в свою очередь, повышает риск рецидива заболевания, в связи с чем становится понятной важность проведения своевременной диагностики и коррекции данного состояния в качестве одного из элементов комплексной реабилитации пациенток после комбинированного лечения ЗНО женской репродуктивной системы.

Представленная информация свидетельствует о необходимости и целесообразности изучения методов иммунотерапии и восстановления гемопоэза для их применения в период реабилитации онкогинекологических больных.

\* \* \*

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки в отношении данной публикации.

Статья не содержит коммерческой тайны.

### Литература/References

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2018; 68: 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492

2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. ред. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019; 236 с. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. (red.). Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality) / M.: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRС of the Ministry of Health of Russia Publ., 2019; 236 s. (in Russ.)].
3. Idrisova L., Solopova A., Savchenko A. et al. Cervical cancer rehabilitation: a prospective study // *Georgian Med. News.* – 2018; 280–281: 17–23.
4. Lutgendorf S., Mullen-Houser E., Russell D. et al. Preservation of immune function in cervical cancer patients during chemoradiation using a novel integrative approach // *Brain Behav. Immun.* – 2010; 24 (8): 1231–40. DOI: 10.1016/j.bbi.2010.06.014
5. Huang K., Luo A., Li X. et al. Chemotherapy-induced neutropenia during adjuvant treatment for cervical cancer patients: development and validation of a prediction model // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015; 8 (7): 10835–44.
6. Qu C., Sun G., Yang S. et al. Toxicities of different first-line chemotherapy regimens in the treatment of advanced ovarian cancer: A network meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* – 2017; 96 (2): e5797.
7. Andrews S., Von Gruenigen V. Management of the late effects of treatments for gynecological cancer // *Curr. Opin. Oncol.* – 2013; 25 (5): 566–70. DOI: 10.1097/CCO.0b013e328363e11a
8. Flowers C., Seidenfeld J., Bow E. et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline // *J. Clin. Oncol.* – 2013; 31 (6): 794–810. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.8661
9. Kuderer N., Dale D., Crawford J. et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients // *Cancer.* – 2006; 106 (10): 2258–66. DOI: 10.1002/cncr.21847
10. Lucas A., Olin J., Coleman M. Management and Preventive Measures for Febrile Neutropenia // *P T.* – 2018; 43 (4): 228–32.
11. Wong J., Evans S. Bacterial Pneumonia in Patients with Cancer: Novel Risk Factors and Management // *Clin. Chest Med.* – 2017; 38 (2): 263–77. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.12.005
12. Harano K., Hirakawa A., Kato T. et al. Use of colony-stimulating factor in patients with ovarian cancer receiving paclitaxel and carboplatin in Japan // *J. Gynecol. Oncol.* – 2014; 25 (2): 124–9.
13. Gadducci A., Gargini A., Palla E. et al. Neutropenic enterocolitis in an advanced epithelial ovarian cancer patient treated with paclitaxel/platinum-based chemotherapy: a case report and review of the literature // *Anticancer Res.* – 2005; 25 (3c): 2509–13.
14. Glicksman R., Chaudary N., Pintilie M. et al. The predictive value of nadir neutrophil count during treatment of cervical cancer: Interactions with tumor hypoxia and interstitial fluid pressure (IFP) // *Clin. Transl. Radiat. Oncol.* – 2017; 6: 15–20. DOI: 10.1016/j.ctro.2017.08.002
15. Tewari K., Java J., Gatliff T. et al. Chemotherapy-induced neutropenia as a biomarker of survival in advanced ovarian carcinoma: an exploratory study of the gynecologic oncology group // *Gynecol. Oncol.* – 2014; 133 (3): 439–45. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.03.013
16. Lutgendorf S., Mullen-Houser E., Russell D. et al. Preservation of immune function in cervical cancer patients during chemoradiation using a novel integrative approach // *Brain Behav. Immun.* – 2010; 24 (8): 1231–40. DOI: 10.1016/j.bbi.2010.06.014
17. Yang M., Liu P., Wang K. et al. Chemotherapy induces tumor immune evasion by upregulation of programmed cell death ligand 1 expression in bone marrow stromal cells // *Mol. Oncol.* – 2017; 11 (4): 358–72. DOI: 10.1002/1878-0261.12032
18. Samanta D., Park Y., Ni X. et al. Chemotherapy induces enrichment of CD47/CD73/PDL1 immune evasive triple-negative breast cancer cells // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2018; 115 (6): E1239–E1248. DOI: 10.1073/pnas.1718197115
19. Lumniczky K., Candás S., Gaip U. et al. Editorial: Radiation and the Immune System: Current Knowledge and Future Perspectives // *Front Immunol.* – 2018; 8: 1933. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01933
20. van Meir H., Nout R., Welters M. et al. Impact of (chemo)radiotherapy on immune cell composition and function in cervical cancer patients // *Oncoimmunology.* – 2016; 6 (2): e1267095. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1267095
21. Derer A., Spiljar M., Bäuml M. et al. Chemoradiation Increases PD-L1 Expression in Certain Melanoma and Glioblastoma Cells // *Front Immunol.* – 2016; 7: 610.
22. Walle T, Martinez Monge R, Cerwenka A, Ajona D, Melero I, Lecanda F. Radiation effects on antitumor immune responses: current perspectives and challenges. *Ther Adv Med Oncol.* 2018 Jan 18;10:1758834017742575. doi: 10.1177/1758834017742575. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00610
23. Rodriguez-Ruiz M., Rodriguez I., Garasa S. et al. Abscopal Effects of Radiotherapy Are Enhanced by Combined Immunostimulatory Abs and Are Dependent on CD8 T Cells and Crosspriming // *Cancer Res.* – 2016; 76 (20): 5994–6005. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0549
24. Hiniker S., Reddy S., Maecker H. et al. A Prospective Clinical Trial Combining Radiation Therapy With Systemic Immunotherapy in Metastatic Melanoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2016; 96 (3): 578–88. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.07.005
25. Lee Y., Auh S., Wang Y. et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment // *Blood.* – 2009; 114 (3): 589–95. DOI: 10.1182/blood-2009-02-206870
26. Chajon E., Castelli J., Marsiglia H. et al. The synergistic effect of radiotherapy and immunotherapy: A promising but not simple partnership // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2017; 111: 124–32. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.01.017
27. Klug F., Prakash H., Huber P. et al. Low-dose irradiation programs macrophage differentiation to an iNOS+/M1 phenotype that orchestrates effective T cell immunotherapy // *Cancer Cell.* – 2013; 24 (5): 589–602. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.09.014
28. Rodriguez-Ruiz M., Garasa S., Rodriguez I. et al. Intercellular Adhesion Molecule-1 and Vascular Cell Adhesion Molecule Are Induced by Ionizing Radiation on Lymphatic Endothelium // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2017; 97 (2): 389–400. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.10.043
29. Lamichhane P., Amin N., Agarwal M. et al. Checkpoint Inhibition: Will Combination with Radiotherapy and Nanoparticle-Mediated Delivery Improve Efficacy? // *Medicines (Basel).* – 2018; 5 (4): e114. DOI: 10.3390/medicines5040114

## COMPLICATIONS AFTER TREATMENT OF PATIENTS WITH GYNECOLOGICAL CANCER: HEMATOLOGICAL AND IMMUNE ASPECTS

**A. Vlasina; L. Idrisova, Candidate of Medical Sciences; Professor A. Solopova, MD; T. Bibulyan**

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)*

*The purpose of the review: to demonstrate the relevance of studying the complications of patients with gynecological cancer after treatment; to highlight the most common disorders of the immune and blood-forming systems after radiation and / or chemotherapy, and the possibility of their correction. Malignant neoplasms of the reproductive system occupy a leading position in the structure of morbidity and mortality of the female population. both in Russia and around the world. The successes of recent decades in the diagnosis and treatment have significantly improved the survival of patients with gynecological cancer. However, modern medicine seeks not only to extend, but also to ensure the maximum quality of the further life of patients. Treatment of patients with gynecological cancer is often associated with a large number of complications. Recently, many studies have been conducted on this issue, but many aspects remain unexplored and not understood by practitioners. This review is devoted to the mechanisms of some hematological and immunological disorders resulting from the aggressive effects of radiotherapy and chemotherapy, as well as to the complex or combined treatment of women with ovarian tumors and cervical cancer. Timely diagnosis of complications after treatment is important for patients with gynecological cancer. It is necessary to remember the possibility of developing hematological, immune and infectious disorders and to correct them. This will improve survival and quality of life of women.*

**Key words:** oncology, cancer survivor, radiotherapy, chemotherapy, uterine cervical neoplasms, ovarian neoplasms, neutropenia, immune system.

**For citation:** Vlasina A., Idrisova L., Solopova A. et al. Complications after treatment of patients with gynecological cancer: hematological and immune aspects // *Vrach.* – 2020; 31 (3): 18–21. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-03>