

На правах рукописи

ТИМОШКИНА ЕКАТЕРИНА ВАЛЕРЬЕВНА

**РАЗРАБОТКА РАЦИОНАЛЬНОЙ ТАКТИКИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ
РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ
ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.12 – Онкология

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Ткачев Сергей Иванович
Соболевский Владимир Анатольевич

Официальные оппоненты:

Чуприк-Малиновская Татьяна Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением радиотерапии федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации.

Зикирходжаев Азиз Дильшодович, доктор медицинских наук, заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «21» мая 2020 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространённых онкологическим заболеванием в Российской Федерации, составляя 21,1% в структуре онкологической заболеваемости женского населения и 11,5% от общего контингента больных злокачественными новообразованиями на 2017 год. Частота данного заболевания в Российской Федерации на 2017 год составила 456,6 на 100 тысяч населения (Каприн А.Д., 2018).

В 2017 году в 21,6 % случаях заболевание диагностировалось уже на III стадии, что ограничивает возможность проведения органосберегающей операции (Каприн А.Д., 2018). Кроме того, в ряде клинических ситуаций и у больных с ранними стадиями рака молочной железы требуется радикальная мастэктомия, например, в случае мультицентрического роста опухоли или же невозможности добиться хорошего эстетического эффекта при выполнении радикальной резекции.

Во многих случаях проведение мастэктомии ухудшает психическое состояние больных, что может быть связано с «женским» подходом к болезни, при котором у пациентки возникает беспокойство не только об угрозе жизни, но и о её качестве – о собственном внешнем виде, социальной жизни, сексуальности и самооценке. Таким образом, выполнение радикальной мастэктомии впоследствии может привести к развитию тревожного состояния и депрессии. Одним из вариантов психосоциальной реабилитации может послужить проведение реконструктивно-пластической операции. В существующей литературе убедительно доказано, что успешная реконструкция молочной железы приводит к улучшению качества жизни путём удовлетворения пациенток собственным внешним видом, более быстрого принятия контура собственного тела, и в конечном итоге – к функциональному и психосоциальному благополучию (Кочетков Р.И. и соавт., 2008; Tsoi B. et al., 2014)

Значительная часть пациенток, которым планируется реконструктивно-пластическая операция, нуждается в проведении адъювантного лечения, в частности, лучевой терапии. Многочисленные исследования убедительно показывают, что адъювантное лучевое лечение снижает частоту локорегионарных рецидивов и возникновения отдалённых метастазов, повышает общую и безрецидивную выживаемость, и в международных клинических руководствах чётко определена его роль, целесообразность, а также дозы лучевого воздействия и облучаемые объёмы (NCCN Guideline for breast cancer. Version 04.2018).

В случае проведённой одномоментной реконструкции или планируемой по завершению комплексного лечения отсроченной реконструкции у специалистов, занимающихся проведением лучевой терапии, появляется ряд серьёзных вопросов. Так, после проведения одномоментной реконструктивной операции – особенно если это касается реконструкции

экспандером – меняется геометрия грудной стенки. Это создаёт сложности при планировании лучевой терапии, и требует применения большего объёма лучевого воздействия, нежели в случае выполнения только радикальной мастэктомии (Rozen W.M. et al., 2012; Veronesia P. et al., 2011). Помимо этого, существует риск подведения недостаточной суммарной очаговой дозы к отдельным областям из-за желания снизить дозную нагрузку на такие органы риска, как ипсилатеральное лёгкое и контралатеральная молочная железа, что может привести к развитию локорегионарного рецидива.

Кроме того, существует риск развития поздних лучевых повреждений со стороны кожи и мягких тканей, которые в конечном итоге приводят к неудовлетворительному косметическому эффекту и необходимости повторной операции (Ascherman J.A. et al., 2006). Некоторые осложнения – такие, как фиброз, капсулярная контрактура, экструзия импланта – могут быть следствием самого хирургического вмешательства, проведенной химиотерапии, и лучевая терапия также может увеличить их частоту (Jagsi R., 2013; Lee H.H. et al., 2016; Schaverien M.V., 2013). При реконструкции собственными тканями осложнения – такие, как жировой некроз, фиброз – встречаются значительно реже. Однако вопрос о выборе типа реконструкции и проведения одномоментной или отсроченной реконструктивной операции в случае, когда пациентке требуется лучевая терапия, остаётся до настоящего времени сложным и узловым вопросом в дискуссии между пожеланиями пациентки и мнением онкологов-хирургов и радиотерапевтов (Rozen W.M., 2012; Veronesia P., 2011).

Для снижения частоты осложнений со стороны лучевого компонента комплексного лечения и улучшения косметического эффекта возможно применение медикаментозной и немедикаментозной профилактики лучевых повреждений. В современной литературе в качестве сопроводительной терапии предлагается комплекс мер, включающий снижение механической травматизации кожных покровов облучаемой области, проведение мазевой обработки ранозаживляющими средствами и топическими кортикостероидами, приём антиоксидантов. На данный момент нет единых рекомендаций по сопроводительной терапии для профилактики и лечения как ранних, так и поздних лучевых повреждений в зонах предполагаемой или уже выполненной реконструктивно-пластической операции; все суммированные нами данные литературы разрознены и носят достаточно низкий уровень достоверности (Bray F.N. et al., 2016; Salvo N. et al., 2010; Singh M. et al., 2016)

Цель исследования

Улучшить качество жизни больных раком молочной железы с сохранением высокой противоопухолевой эффективности и уменьшить вероятность возникновения осложнений путём рационального применения современных методик лучевой терапии, определения

последовательности применения лучевого и хирургического реконструктивно-пластического этапов комплексного лечения, разработки средств и методов профилактики осложнений.

Задачи исследования

1. Разработать рациональную методику планирования и проведения конформной лучевой терапии больных раком молочной железы при различной последовательности лучевого и хирургического этапов комплексного лечения и различных вариантах реконструктивных операций.

2. Оценить онкологические результаты лечения больных раком молочной железы после проведенного комплексного лечения.

3. Выявить и сравнить частоту и выраженность ранних и поздних побочных эффектов после различных вариантов последовательности проведения лучевой терапии и реконструктивно-пластических операций:

– одномоментная реконструкция молочной железы аутоканью и адьювантная лучевая терапия;

– одномоментная реконструкция молочной железы синтетическими материалами и адьювантная лучевая терапия;

– одномоментная реконструкция молочной железы комбинированным методом (экспандер и аутокань) и адьювантная лучевая терапия;

– радикальная мастэктомия, адьювантная лучевая терапия и отсроченная реконструкция эндопротезом, аутоканью или их сочетанием (комбинированный метод).

4. Выработать рациональную последовательность проведения лучевого и хирургического этапов лечения в зависимости от варианта реконструкции молочной железы.

5. Разработать меры профилактики ранних и поздних лучевых повреждений у больных раком молочной железы при проведении реконструктивно-пластических операций.

Методы и методология исследования

В исследование были включены 137 пациенток с клиническим диагнозом рак молочной железы T1-4N0-3M0, которым на этапе комплексного лечения были выполнены радикальная мастэктомия и лучевая терапия в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с августа 2008 года по октябрь 2017 года. В основные группы исследования было включено 87 больных. В контрольную группу были включены 50 больных раком молочной железы со сходными клиническими и патоморфологическими характеристиками, которым реконструктивно-пластическая операция не была проведена.

Критериями включения в исследование послужили: стадия заболевания IIА-IIIС; I стадия заболевания после проведения органосохраняющего лечения и возникновения локального

рецидива, по поводу которого была проведена радикальная мастэктомия; гистологически верифицированное заболевание; выполненная одновременно с радикальной мастэктомией реконструктивно-пластическая операция или реконструктивно-пластическая операция была выполнена по завершению комплексного лечения; наличие показаний к проведению лучевого этапа лечения. Критериями исключения служили: отдалённые метастазы; ранее проведенное лучевое лечение по поводу ПМЗО на область передней грудной стенки.

Лучевая терапия после проведения радикальной мастэктомии назначалась в соответствии с рекомендациями, представленными в клинических руководствах Ассоциации Онкологов России и NCCN. Всем пациенткам, которые получали лучевое лечение в Отделении радиологическом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, проводилась 3D конформная лучевая терапия на линейном ускорителе фотонами эмиссией 6 и 18 МэВ. В облучаемую область входила ипсилатеральная половина передней грудной стенки, реконструированная молочная железа (у пациенток из групп с одномоментной реконструктивно-пластической операцией), зона регионарного лимфооттока (при наличии гистологически верифицированных поражённых регионарных лимфоузлов и при размере опухолевого узла более 5 см) и ипсилатеральные парастернальные лимфатические узлы (рисунок 1).

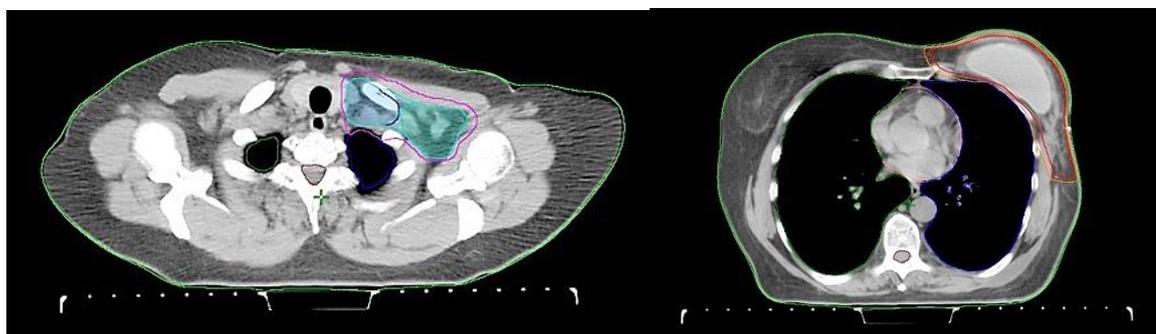


Рисунок 1 – Аксиальная проекция многосрезовой компьютерной томографии грудной клетки при топометрической подготовке с шагом 5 мм. Светло-зеленая линия соответствует объёму STV для зоны регионарного лимфооттока, оранжевая – объёму PTV для зоны регионарного лимфооттока, красная - объёму STV для передней грудной стенки и реконструированной молочной железы, оранжевая – объёму PTV для передней грудной стенки и реконструированной молочной железы. Органы риска: контралатеральное лёгкое – зелёная линия, ипсилатеральное лёгкое – синяя линия, сердце – розовая линия, спинной мозг – коричневая линия.

Предлучевая подготовка проводилась на компьютерном томографе с шагом 2,5 – 5 мм с использованием фиксирующих приспособлений (позиборд и подколеник). У пациенток с

левосторонней локализацией опухоли, начиная с 2013 года, предлучевая подготовка и лучевое лечение проводились на задержке дыхания под контролем системы RPM Respiratory Gating с целью снижения дозной нагрузки на такие органы риска, как сердце и лёгкие.

Разовая доза составляла 2 Гр, суммарная доза на реконструированную молочную железу и зону регионарного лимфооттока составляла 46-50 Гр. Парастернальные лимфоузлы были включены в 85-90% изодозу (рисунок 2).

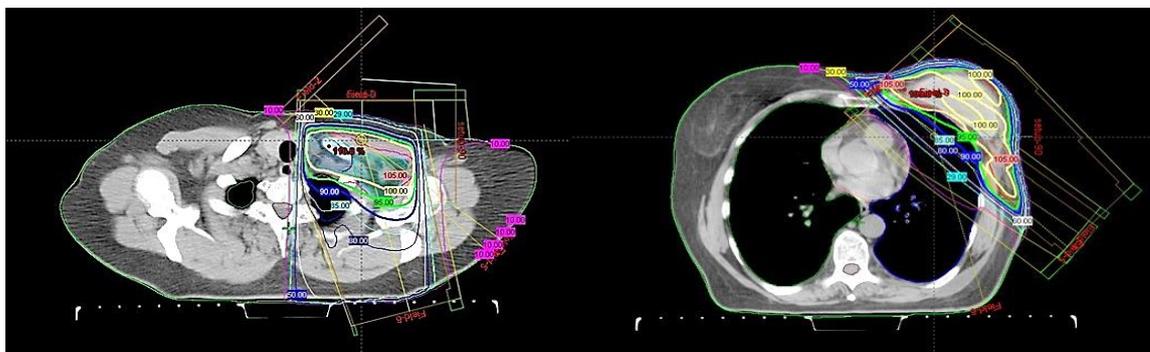


Рисунок 2 – Изодозное распределение в аксиальной плоскости при лучевом воздействии на зоны регионарного лимфооттока. Линия зеленого цвета отображает 95% дозное покрытие RTV для зоны регионарного лимфооттока и для передней грудной стенки и реконструированной молочной железы, СОД 50 Гр.

В радиологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России была разработана и внедрена методика комбинированной медикаментозной и немедикаментозной профилактики поздних осложнений со стороны реконструированной молочной железы, подразумевающая применение низкоэнергетической лазеротерапии непрерывным красным (с длиной волны 650 нм) когерентным излучением мощностью 20 мВт сканирующим методом с длительностью воздействия на каждую облучаемую зону (аксиллярная область, молочная железа, шейно-надключичная область, шейно-лопаточная область) 2 минуты ежедневно в течение всего курса лучевого лечения, приём витамина Е в дозе 40 мг дважды в день во время лучевого лечения, и по завершению его приём витамина Е в дозе 40 мг дважды в день в комбинации с пентоксифиллином в дозе 400 мг дважды в день. Также после завершения лучевого лечения больным рекомендовали продолжить мазевую обработку кожи до полного стихания ранних лучевых повреждений; после этого назначался курс аппликаций растворами димексида с нарастающей концентрацией (10%, 20%, 30% и 40%) на 1 месяц с целью усиления кровообращения в облучаемой области. В растворы добавлялись 2 мл дексаметазона с противовоспалительной целью и 5 мл актовегина как стимулятора регенерации тканей, обладающего антиоксидантным, ангиопротекторным и регенеративным действием.

Научная новизна

Оценены онкологические результаты комбинированного лечения больных раком молочной железы при различных типах и последовательности хирургического реконструктивного, лучевого и лекарственного этапов лечения. Впервые оценено влияние проведенной лучевой терапии на частоту осложнений в зависимости от различных методик реконструкции, что позволило разработать показания к применению различных вариантов комплексного лечения больных раком молочной железы, в том числе различные варианты последовательности лучевой терапии и хирургического лечения.

Произведена оценка частоты и выраженности негативных последствий лечения в зависимости от различных типов реконструктивно-пластических операций и последовательности реконструктивного и лучевого этапов лечения. Впервые разработаны меры профилактики поздних лучевых повреждений, позволяющие сохранить хороший и отличный эстетический эффект при различных вариантах последовательности этапов комплексного лечения и типов реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные данные позволяют рационально планировать и применять современные методики лучевой терапии у больных РМЖ до или после реконструктивно-пластических операций. Оценка частоты возникновения и выраженности поздних лучевых повреждений позволяет дать рекомендации, повышающие возможность получения высокого онкологического эффекта, хорошего и отличного косметического результата.

Личный вклад

Автором проведены топометрическая предлучевая подготовка и лучевое лечение подавляющего большинства включенных в исследование больных, разработан и внедрен в клиническую практику отделения радиотерапевтического НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России комплекс мероприятий по профилактике ранних и поздних осложнений со стороны кожи и мягких тканей передней грудной стенки и реконструированной молочной железы. Самостоятельно выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по данной научной проблеме. Проведены обработка и анализ ретроспективного и проспективного материала с использованием современных статистических программ, которые позволили оценить общую выживаемость и выживаемость без признаков заболевания, определить и сравнить частоту поздних осложнений в различных подгруппах больных, оценить эффективность проведенных профилактических мероприятий. Автором оформлена диссертационная работа и сформулированы выводы.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 - онкология («медицинские науки») и области исследования п.5 «Совершенствование методов лучевой терапии и радиохирургии», и паспорту специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия («медицинские науки»), и области исследования п.2 «Лучевая терапия: клиническая онкология (различные варианты лучевой терапии злокачественных опухолей в качестве самостоятельного радикального, паллиативного и симптоматического пособия, а также компонента комбинированного и комплексного лечения)».

Положения, выносимые на защиту

1. Все компоненты проводимого комплексного лечения могут привести к возникновению значительного количества осложнений со стороны кожи и мягких тканей реконструированной молочной железы (15% в рамках данного исследования), в том числе, требующих повторного хирургического вмешательства для их коррекции.

2. Не выявлено достоверной разницы в показателях общей выживаемости и в частоте поздних осложнений между подгруппами пациенток, которым была выполнена одномоментная реконструктивно-пластическая операция, и которым была выполнена отсроченная реконструктивно-пластическая операция, что позволяет заключить, что оба подхода безопасны с онкологической и эстетической точек зрения.

3. Проведение отсроченной реконструктивно-пластической операции у больных местнораспространённым раком молочной железы позволяет оценить вероятность местной и общей прогрессии основного заболевания и провести реконструкцию молочной железы в период стойкой ремиссии.

4. С целью достижения оптимального изодозного распределения необходимо использовать современные методики 3D планирования конформной лучевой терапии с учётом ограничений дозой нагрузки согласно QUANTEC. Больным раком молочной железы с левосторонней локализацией заболевания целесообразно проводить лучевое лечение на глубоком вдохе с целью снижения дозой нагрузки на такие критические структуры, как сердце и лёгкие.

5. Реконструкция экспандером даёт возможность частично или полностью изменить его наполненность перед проведением топометрической подготовки и лучевого лечения для коррекции дозного распределения с целью защиты контралатеральной молочной железы и снижения средней дозы на ипсилатеральное лёгкое.

6. Наибольшее количество поздних осложнений отмечено у больных, которым проведена реконструктивно-пластическая операция с применением синтетических материалов,

и именно данная когорта больных требует проведения комплексной профилактики ранних и поздних лучевых повреждений.

7. Комплексная профилактика ранних и поздних лучевых повреждений, включающая в себя низкоэнергетическую лазеротерапию в течение всего срока проведения лучевого лечения, приём витамина Е в дозе 40 мг два раза в сутки в течение всего срока проведения лучевого лечения и в течение 1,5 месяцев после её завершения и приём пентоксифиллина в дозе 400 мг два раза в сутки в течение 1,5 месяцев после её завершения, позволила снизить частоту значимых поздних осложнений со стороны кожи и мягких тканей реконструированной молочной железы.

Внедрение результатов исследования

Результаты, полученные при выполнении исследования, внедрены в клиническую практику радиотерапевтического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Основные результаты исследования обсуждены на научно-практической конференции «Современные вопросы онкологии и радиотерапии – пути решения» в 2016 г., Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи» в 2017 и 2018 гг., а также на IV Конференции по проблемам реконструктивной и эстетической хирургии молочной железы «Moscow Breast Meeting» в 2019 г.

Апробация

Апробация диссертации состоялась 15 октября 2019 года на совместной научной конференции отделения радиологического НИИ клинической и экспериментальной радиологии, отделения пластической хирургии, онкологического отделения хирургических методов лечения №2, онкологического отделения хирургических методов лечения №5 (онкомамологии), онкологического отделения хирургических методов лечения №13 НИИ клинической онкологии имени академика РАМН и РАН Н.Н.Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

По материалам исследования опубликовано 6 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 166 страницах и содержит следующие разделы: введение, 4 главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты проведенного комплексного лечения больных, ранние и поздние лучевые повреждения и их профилактика), заключение, выводы, практические рекомендации, приложения, список терминов и сокращений, список

литературы. Работа проиллюстрирована 36 таблицами и 53 рисунками. Перечень использованной литературы включает 133 источника, из которых 13 – отечественных и 120 – зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 137 больных раком молочной железы I-III стадий, получивших комплексное лечение, включавшее реконструктивно-пластическую операцию, химиотерапию и/или гормонотерапию и лучевую терапию. 87 больных, которым была выполнена реконструктивно-пластическая операция, были распределены на основные подгруппы согласно сроку и типам выполненной операции; 50 больных, которым не была выполнена реконструктивно-пластическая операция, сформировали контрольную группу (Рис. 3).

Характеристика пациентов, включенных в основные подгруппы

Среди 87 включённых в основные подгруппы пациенток преобладали молодые больные – группа в возрасте до 40 лет состояла из 45 человек (52%), группа в возрасте от 41 до 50 лет представлена 31 человеком (36%), группа в возрасте от 51 до 60 лет малочисленна – 10 (11%), и всего одна больная на момент начала комплексного лечения была старше 60 лет (1%).

В основные подгруппы были включены больные преимущественно IIIA-C стадий – 59 (68%). Больных с IIIA-B стадиями было 23 (26%), больных с I стадией заболевания – 5 (6%), и лучевая терапия у них проводилась в рамках комплексного лечения по поводу локального рецидива, возникшего после органосберегающей операции.

Размеры первичной опухоли варьировали от 1 до 9 см, медиана 2 см. У 19 (22%) пациенток при первичной маммографии были выявлены множественные микрокальцинаты. У 46 (53%) пациенток была правосторонняя локализация заболевания, у 41 (47%) – левосторонняя. В 35 случаях опухолевый узел располагался в наружных квадрантах (39%), в 9 (10%) – во внутренних и в 24 (28%) – в центральных. У 8 (9%) пациенток наблюдался мультицентрический рост опухоли. У 12 (14%) пациенток не было таких данных в связи с проведенной по месту жительства операцией и отсутствием данной информации в выписке.

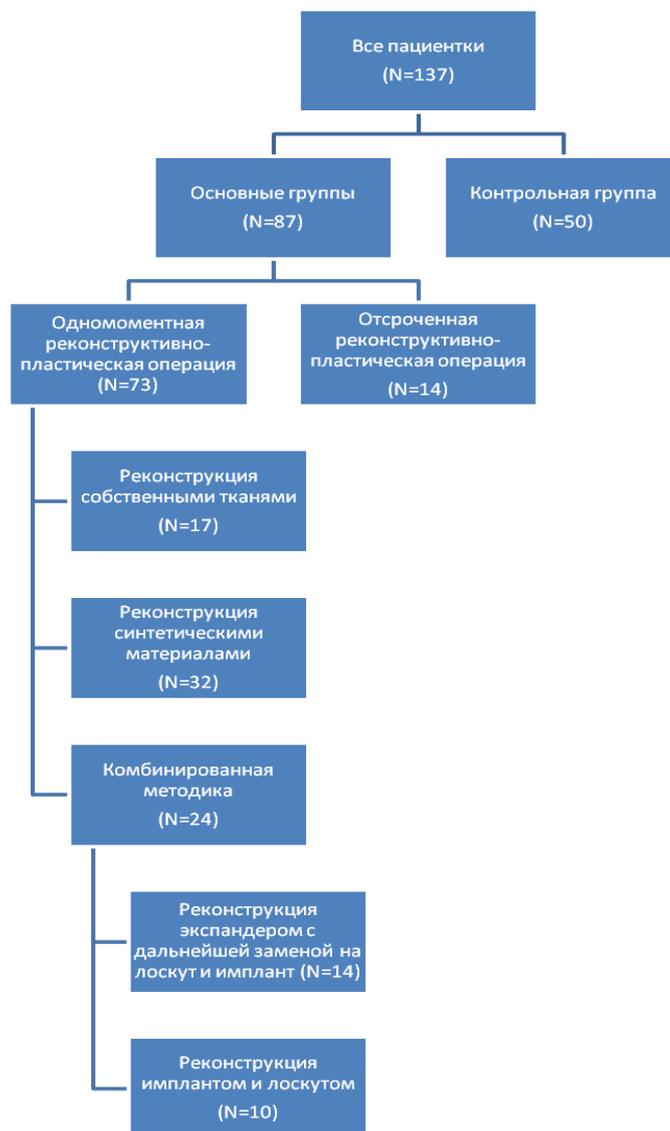


Рисунок 3 – Распределение включённых в исследование пациенток по подгруппам.

Наиболее часто встречающимся в нашем исследовании гистологическим типом опухоли был инвазивный протоковый рак (62 (71%) пациентки), молекулярным подтипом – люминальный тип В (31 (36%) пациентка). Преобладали больные раком молочной железы 2 степени злокачественности (44 человека – 51%). Значительная часть больных – 29 (33%) – имела признаки лимфоваскулярной инвазии и периневрального роста опухоли.

Практически все – 80 (92%) – включённые в исследование пациентки получили комплексное лечение по поводу рака молочной железы, включавшее хирургический, химиотерапевтический и лучевой этапы, а 7 (8%) пациенток получали гормонотерапию в комбинации с хирургическим и лучевым этапами.

У 38 (44%) пациенток в качестве первого этапа лечения выступал хирургический. Из них 6 (7%) пациенткам была изначально выполнена радикальная резекция, но в связи с наличием опухолевых клеток в краях резекции или же с возникновением рецидивной опухоли в

дальнейшем им была выполнена радикальная мастэктомия. У 39 (45%) была выполнена кожесохраняющая радикальная мастэктомия, 48 (55%) – радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц. Во время операции было удалено от 1 до 40 регионарных лимфатических узлов, медиана 12.

Неoadъювантная химиотерапия проводилась 44 (51%) пациенткам. Количество курсов составило от 4 до 18, медиана 8. Наиболее часто применяемой схемой была АС с дальнейшими введениями таксанов (20 (23%) пациенток). Реже применялись только схема АС или другая схема, содержащая антрациклины (6 (7%) пациенток), или же препараты таксанового ряда в монорежиме или в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами – 18 (21%) пациенток. В 40 (87%) случаях при гистологическом исследовании послеоперационного материала был отмечен лечебный патоморфоз разной степени, из них в 17 (39%) случаях – IV степени.

Адъювантная химиотерапия проводилась 36 (41%) пациенткам. Количество введений составило от 4 до 16, медиана 8. Наиболее часто применяемой схемой также была АС с последующими введениями таксанов - 15 (17%) пациенток. Реже применялись только АС (или другая схема, содержащая антрациклины) (9 (10%) пациенток) или же препараты таксанового ряда в монорежиме или в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами – 7 (8%) пациенток.

Таргетную терапию герцептином проводили 15 (17%) пациенткам. Только гормонотерапия проводилась 3 (4%) пациенткам в неoadъювантном режиме, а 8 (9%) – в адъювантном.

Характеристика пациентов, включенных в контрольную группу

В качестве контрольной группы в исследование было включено 50 больных раком молочной железы ПА-ПС стадий, получивших комплексное лечение, включавшее следующие этапы: радикальную мастэктомию, лучевую терапию, химиотерапию и\или гормонотерапию.

Также преобладали молодые больные – в группу было включено 25 (50%) больных в возрасте до 40 лет, 15 (30%) пациенток были в возрасте от 41 до 50 лет, больных в возрасте от 51 до 60 лет – 8 (16%) человек, самыми малочисленными были больные в возрасте 60 лет и старше (2 (4%) человека).

В контрольную группу были включены больные преимущественно ПА-С стадий – 39 (78%). Больных с ПА-В стадиями было 11 (22%).

Размер первичной опухоли варьировал от 0,7 до 12 см, медиана 3,8 см. У 8 (16%) пациенток при первичной маммографии были выявлены множественные микрокальцинаты. У 17 (34%) пациенток была правосторонняя локализация заболевания, у 33 (66%) – левосторонняя. В 21 (42%) случаях опухолевый узел располагался в наружных квадрантах, в 9

(18%) – во внутренних и в 14 (28%) – в центральных. У 4 (8%) пациенток наблюдался мультицентрический рост опухоли в пределах одного квадранта. У 6 (12%) пациенток не было представлено таких данных в связи с началом лечения в лечебном учреждении по месту жительства и отсутствием данной информации в выписке.

Наиболее часто встречающимся среди больных контрольной группы гистологическим типом опухоли был инвазивный рак неспецифического типа (38 пациенток – 76%), молекулярным подтипом – люминальный тип В (21 пациентка – 42%). Преобладали больные раком молочной железы 2 степени злокачественности (32 пациентки – 64%).

Практически все (49 (98%) пациентки) включённые в контрольную группу пациентки прошли все этапы комплексного лечения по поводу рака молочной железы, включавший хирургический, химиотерапевтический и лучевой этапы. Только 1 (2%) пациентке не проводилась химиотерапия – она получала гормонотерапию в комбинации с хирургическим и лучевым этапом.

У 15 (30%) пациенток в качестве первого этапа лечения выступал хирургический. Всем включенным в контрольную группу пациенткам выполнялась радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц. Во время операции было удалено от 2 до 34 регионарных лимфатических узлов, медиана 10.

31 (62%) пациентке проводилась неoadъювантная химиотерапия. Количество введений составило от 4 до 16, медиана 8. Наиболее часто применяемой схемой была АС с дальнейшими введениями таксанов – 22 (44%) пациенток. Реже применялись введения препаратов таксанового ряда в монорежиме или в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами – 7 (14%) пациенток. В 27 (82%) случаях при гистологическом исследовании послеоперационного материала был описан лечебный патоморфоз различной степени, из них в 7 (26%) случаях – IV степени.

Адъювантная химиотерапия проводилась 16 (30%) пациенткам. Количество введений составило от 4 до 16, медиана 8. Наиболее часто применяемой схемой также была АС с последующими введениями таксанов (11 (22%) пациенток). Двум (6%) пациенткам химиотерапия проводилась как неoadъювантно, так и адъювантно.

Гормонотерапия в неoadъювантном режиме проводилась 2 (6%) пациенткам. 13 (26%) пациенткам был назначен введения трастузумаб.

Непосредственные результаты проведенного комплексного лечения больных основных подгрупп

В основных подгруппах лучевую терапию как этап комплексного лечения, которое проводилось с 2004 года по октябрь 2017 года, закончили 87 больных в I-III стадиях. Период наблюдения за больными составил от 12 до 194 месяцев, медиана 35 месяцев. Из всех

включённых в исследование пациенток три года и более прослежены 38 (44%). За весь срок наблюдения метастазы в лёгкие, кости, печень, головной мозг и отдаленные лимфатические узлы были выявлены у 20 (23%) больных, 4 (5%) пациентки умерли от прогрессирования основного заболевания. У двух пациенток с ШВ и ШС стадиями заболевания был выявлен рак второй молочной железы через 30 и 41 месяц со дня начала лечения, соответственно. На момент завершения исследования обе пациентки живы, у одной из них выявлено прогрессирование заболевания. У 2 (2%) пациенток выявлен локальный рецидив в срок от 19 и 27 месяцев со дня начала лечения. Таким образом, показатель локального контроля в основных подгруппах составил 98%.

Показатели 1-х, 2-х и 3-летней общей выживаемости составили 99%, 97% и 95% соответственно. Показатели же 1-х, 2-х и 3-летней выживаемости без признаков заболевания составили 93%, 93% и 92% соответственно (Рисунок 4, 5).

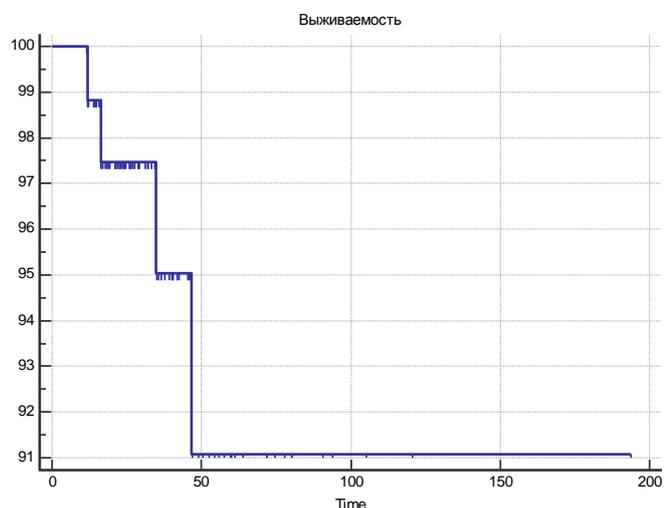


Рисунок 4 – Общая выживаемость больных основных подгрупп.

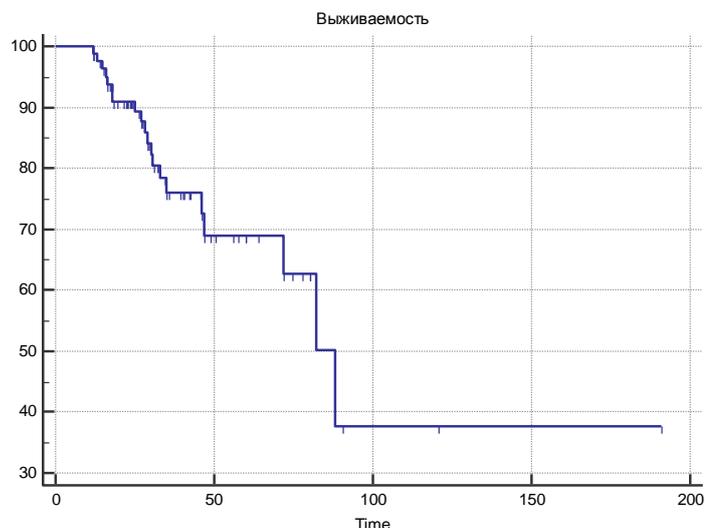


Рисунок 5 – Выживаемость без признаков заболевания у больных основных подгрупп.

Непосредственные результаты проведенного комплексного лечения больных контрольной группы

Лучевую терапию как этап комплексного лечения, которое проводилось с января 2015 года по февраль 2018 года, закончили 50 больных в ПА-ШС стадии заболевания. Период наблюдения за больными составил от 14 до 60 месяцев, медиана 34 месяца. Метастазы в кости, лёгкие и головной мозг за время наблюдения выявлены у 8 (16%) больных в срок от 9 до 40 месяцев. На момент завершения исследования 1 (2%) пациентка в данной группе умерла.

За период наблюдения ни у одной из пациенток не было выявлено локального или регионарного рецидива. Таким образом, показатель локального контроля в контрольной группе составил 100%.

Таким образом, показатели 1-х, 2-х и 3-летней общей выживаемости составили 100%, 100% и 96% соответственно. Показатели же 1-, 2-х и 3-летней выживаемости без признаков прогрессирования заболевания составили 98%, 93% и 80% соответственно (Рисунок 6, 7).

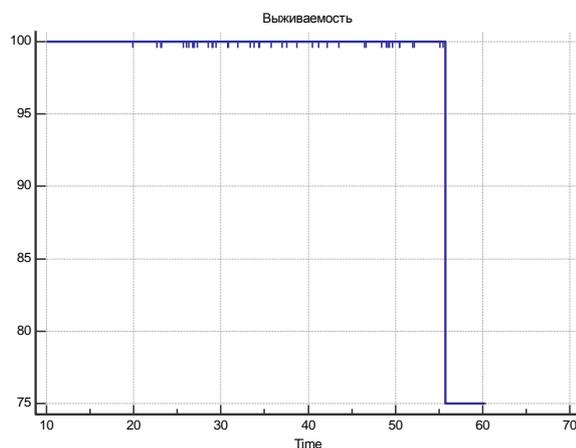


Рисунок 6 – Общая выживаемость больных контрольной группы.

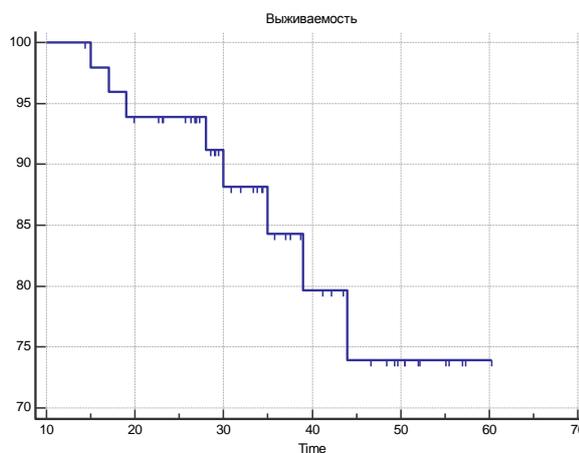


Рисунок 7 – Выживаемость без признаков заболевания больных контрольной группы.

Ранние и поздние лучевые повреждения

Ранние лучевые повреждения кожи облучаемой области в основных подгруппах больных на момент окончания лечения отмечались у 79 (91%) пациенток. Они были представлены в виде сухой эритемы и, таким образом, могут быть классифицированы как ранние лучевые повреждения I степени по CTCAE/RTOG. В контрольной группе больных у всех 50 пациенток возникла сухая эритема кожи облучаемой области (I степень по CTCAE/RTOG), но у 1 (3%) пациентки контрольной группы в течение курса лучевого лечения на фоне сухой эритемы появились участки мацерации, что может быть классифицировано как раннее лучевое повреждение кожи II степени по CTCAE/RTOG.

Ранние лучевые повреждения со стороны слизистой оболочки глотки во всех группах больных на момент окончания лечения отмечены у 10 (11,5%) пациенток основных подгрупп и у 2 (6%) пациенток контрольной группы.

Поздние лучевые повреждения лёгких в виде пульмонита I и II степени возникли у 8 (9%) больных основных подгрупп в срок от 2 до 8 месяцев после завершения лучевого лечения. У трёх из этих пациенток развился клинически значимый пульмонит, у остальных 5 выявлены рентгенологические признаки бессимптомного пульмонита. В контрольной группе лучевые повреждения лёгких I степени были отмечены у 6 (12%) больных. Достоверной разницы в частоте возникновения пульмонитов между основными подгруппами и контрольной группой не выявлено ($p=0,37$).

В случае проведения реконструктивно-пластической операции важен не только онкологический эффект, но и косметический, как фактор лучшего качества жизни больной. Осложнения, возникающие вследствие проведения всех этапов комплексного лечения, могут не только ухудшить косметический эффект, но и потребовать повторной операции. В нашем исследовании общая частота поздних осложнений со стороны кожи и мягких тканей облучаемой области невысока – 13 (15%) среди всех больных. Из них осложнений значительной степени, потребовавших повторного хирургического вмешательства, было выявлено у 7 (8%) пациенток – 4 (5,5%) среди пациенток, которым была выполнена одномоментная реконструктивно-пластическая операция, и 3 (21%) среди пациенток, которым реконструктивно-пластическая операция была выполнена в отсроченном варианте (Табл. 1).

Таблица 1 – Частота поздних осложнений со стороны кожи и мягких тканей в основных подгруппах пациенток

Исследуемая группа	Реконструкция синтетическими материалами		Реконструкция собственными тканями		Комбинированная методика		Отсроченная реконструкция		Все больные	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Частота поздних лучевых повреждений	6	19%	1	6%	3	12,5%	3	21%	13	15%

Наибольшая частота поздних осложнений была выявлена в группе одномоментной реконструкции синтетическими материалами – 6 (19%) случаев капсулярной контрактуры, из которых 2 (33%) представляли капсулярную контрактуру значительной, III степени (Рис. 8). В подгруппе одномоментной комбинированной реконструкции было выявлено 3 (12,5%) случая капсулярной контрактуры – I, III и IV степени. Наименьшее число осложнений было выявлено в подгруппе одномоментной реконструкции собственными тканями – всего 1 (6%) случай умеренного фиброза пересеженного лоскута. В подгруппе отсроченной реконструкции осложнения возникли у 3 (21%) в срок от 1 до 7 месяцев после выполнения реконструктивно-пластических операций.

В контрольной группе лучевые повреждения кожи и мягких тканей передней грудной стенки в виде фиброза были выявлены у 2 (6%) во время физикального осмотра хирургом в рамках контрольного обследования.



Рисунок 8 – Капсулярная контрактура I степени правой молочной железы после реконструкции имплантом и ТД-лоскутом.

Лучевая терапия, проведенная до или после реконструктивно-пластической операции, является одним из значимых факторов возникновения осложнений, в связи с чем планирование и проведение лучевой терапии требует повышенного внимания у этой категории больных.

Планирование изодозного распределения лечебного плана для больных РМЖ после одномоментной реконструктивно-пластической операции представляет собой особую сложность, так как меняется геометрия передней грудной стенки, требуется включение большего объёма тканей в облучаемую область, и возникает риск превышения толерантных доз на расположенные вблизи здоровые ткани и органы риска – сердце и лёгкие. При этом необходимо сохранить достаточный объём и суммарную дозу лучевого воздействия на отдельные области, включённые в объёмы CTV или PTV, чтобы не скомпрометировать противоопухолевую эффективность проводимой лучевой терапии. Именно поэтому лучевой этап комплексного лечения требует грамотного планирования и проведения радиотерапии с применением современных технологий, а также активной профилактики лучевых повреждений, как ранних, так и поздних.

В нашем исследовании применялась как немедикаментозная, так и медикаментозная профилактика лучевых повреждений кожи и мягких тканей у пациенток основных подгрупп. Немедикаментозная профилактика представляла собой низкоэнергетическую лазеротерапию. Данный вид профилактики проводился 31 (36%) пациентке. Хотя разница в частоте возникновения поздних лучевых повреждений в зависимости от проведения лазеротерапии недостоверна, лазеротерапия показала себя эффективным профилактическим средством для предотвращения ранних лучевых повреждений – различие в величинах СОД, на которых возникала лучевая эритема, между пациентками, получавшими лазеротерапию и не получавшими её, достоверно ($p=0,003$). Так как в современной литературе патогенетические процессы, приводящие к возникновению лучевой эритемы, рассматриваются как предтеча появления лучевого фиброза, нам видится важным применение лазеротерапии как элемента комплексного подхода к профилактике лучевых повреждений.

Медикаментозная профилактика заключалась в приёме витамина Е в дозе 40 мг дважды в день в течение всего курса лучевого лечения, а по завершению его – комбинации витамина Е в дозе 40 мг дважды в день и пентоксифиллина в дозе 400 мг также дважды в день. Суммарно во всех подгруппах 38 (44%) больным проводилась медикаментозная профилактика, и из них поздние лучевые повреждения были выявлены у 4 (10,5%). Среди 49 (56%) пациенток, которым медикаментозная профилактика не проводилась, выявлено 9 (18%) случаев возникновения поздних осложнений. Таким образом, среди всех включённых в исследование и получавших медикаментозную профилактику пациенток частота развития осложнения составила 10,5%, а среди не получавших медикаментозную профилактику – 18%. Различие недостоверно ($p=0,302$), отношение шансов составляет 0,523 (95% ДИ 0.148-1.850).

Значимых осложнений, потребовавших оперативного лечения, в рамках нашего исследования было выявлено всего 7 (8%). Из всех этих больных только одной (14%)

проводилась медикаментозная профилактика осложнений. Различие имеет тенденцию к достоверности ($p=0.083$).

Для оценки субъективного восприятия качества жизни в рамках нашего исследования были опрошены больные основных и контрольной подгрупп молодого возраста (до 51 года включительно). Анализ заполненных анкет позволил выявить достоверно более высокую субъективную оценку качества жизни ($p=0,0005$), меньшую частоту тревожных состояний ($p<0,05$) и большую удовлетворенность собственным внешним видом ($p=0,00001$) в основных подгруппах по сравнению с контрольной группой. Повторный опрос 20 пациенток из основных подгрупп в срок от 6 до 54 месяцев после завершения лучевого лечения показал, что высокая субъективная оценка качества жизни сохраняется у пациенток после выполнения реконструктивно-пластической операции в течение длительного срока (достоверная разница с результатами первого опроса не выявлена, $p=0,17$).

Достижение на современном этапе высоких показателей длительной общей выживаемости и выживаемости без признаков заболевания требует взаимосогласованной тактики хирурга, химиотерапевта и радиотерапевта, и строгого следования научно обоснованным рекомендациям по применению этапов комплексного лечения больных раком молочной железы с учётом стадии заболевания, гистологического типа опухоли и других факторов прогноза.

Больным местнораспространённым раком молочной железы возможно проведение реконструктивно-пластической операции как в одномоментном, так и в отсроченном варианте, после завершения всех других этапов комплексного лечения. Выполнение отсроченной реконструктивно-пластической операции позволяет провести комплексное лечение в полном объёме с соблюдением всех рекомендованных сроков, что особенно важно для больных с местнораспространённым процессом, и после достижения выраженного эффекта от проведенного лечения и длительного времени наблюдения провести реконструкцию в период стойкой ремиссии. Однако выполнение отсроченной реконструктивно-пластической операции с длительным многомесячным временным промежутком между радикальной мастэктомией и реконструкцией молочной железы может ухудшить психосоциальную реабилитацию пациентки. Кроме того, в случае отсроченной реконструкции сужается выбор возможного типа реконструкции, требуется тщательная подготовка мягких тканей передней грудной стенки, трофика которых нарушена проведенными РМЭ и лучевой терапией, для выполнения сложной реконструктивно-пластической операции с целью предотвращения развития осложнений в ранних и поздний послеоперационные периоды.

Больным же ранними стадиями рака молочной железы с более благоприятным прогнозом целесообразно выполнить кожесохранную мастэктомию с реконструкцией только

имплантом или же в комбинации импланта с торакодорсальным лоскутом, что улучшает эстетический эффект и может снижать частоту осложнений.

Отдельно стоит выделить больных синхронным раком обеих молочных желез и больных с мутациями в гене BRCA1, BRCA2 и CHEK. Согласно современным представлениям, больным с указанными выше генетическими мутациями показано профилактическое удаление контралатеральной молочной железы. Наиболее рациональным видится проведение профилактической мастэктомии после завершения курса лучевого лечения, одновременно со вторым этапом реконструкции молочной железы – заменой экспандера на постоянный имплант. Но в случае выполнения билатеральной мастэктомии с одномоментной реконструкцией обеих молочных желез планирование лучевого лечения может быть значительно затруднено в связи с риском облучения удалённой профилактически или же в связи с заболеванием в стадии, не требующей лучевого метода лечения, и реконструированной молочной железы и значительной части ипсилатерального лёгкого. В свете этого рациональным видится реконструкция экспандером, так как становится возможным эвакуировать из него жидкость, что позволяет исключить из облучаемой области не требующую лучевого воздействия реконструированную молочную железу, особенно в зонах высоких доз.

В рамках нашего исследования наименьшая частота осложнений наблюдалась в группе одномоментной реконструкции собственными тканями. Однако применение лоскута собственных тканей ограничено в первую очередь конституциональными особенностями пациентки, а именно возможностью забора донорского лоскута достаточного объёма для оптимальной с эстетической точки зрения реконструкции. В случае невозможности забора лоскута нужного объёма или нежелании пациентки следует рассматривать вариант комбинированной реконструктивно-пластической операции или же реконструкцию с применением синтетических материалов.

При выборе срока и типа реконструктивно-пластической операции важно помнить, что сама по себе реконструктивно-пластическая операция не ухудшает онкологические результаты проведенного комплексного лечения, но необходимо при планировании тактики лечения больных в первую очередь руководствоваться онкологическими принципами и строго их соблюдать в полном объёме на каждом этапе лечения. Помимо этого, необходимо назначение грамотной сопроводительной терапии с целью снижения токсичности проводимого лечения, снижения частоты осложнений, и, в конечном итоге, сохранения эстетического результата реконструктивно-пластической операции.

Для профилактики развития ранних и поздних осложнений комплексного лечения целесообразно назначать комплекс профилактических мероприятий, включающий в себя низкоэнергетическую лазеротерапию и приём витамина Е с первого дня проведения лучевой

терапии, и по завершению лучевого лечения – приём витамина Е в комбинации с пентоксифиллином, и далее – курс аппликаций растворами димексида с нарастающей концентрацией (10%, 20%, 30% и 40%) с 2 мл дексаметазона с противовоспалительной целью и 5 мл актовегина сроком на 1 месяц.

Отдельные компоненты предлагаемого комплекса профилактических мероприятий могут иметь большее значение в зависимости от выбранного типа реконструкции. Так, противовоспалительный компонент важен в случае, когда для реконструкции молочной железы применяется экспандер или имплант, так как образование капсулярной контрактуры, согласно современным представлениям, происходит под воздействием многочисленных факторов, оказывающих влияние на процесс воспаления в тканях около импланта. Восстановление микроциркуляции же приобретает особое значение, во-первых, при использовании донорского лоскута самостоятельно или в комбинации с имплантом для предотвращения его некроза, и, во-вторых, при отсроченной реконструктивно-пластической операции с целью подготовки уже облучённой передней грудной стенки к повторному хирургическому вмешательству. Сочетание разнонаправленных - как медикаментозных, так и немедикаментозных - средств профилактики и лечения лучевых повреждений позволяет значительно снизить их частоту и таким образом сохранить эстетический эффект и оптимальное качество жизни больных раком молочной железы.

ВЫВОДЫ

1. Выполнение реконструктивно-пластической операции не ухудшает онкологические результаты проводимого комплексного лечения: не выявлено достоверной разницы в показателях трёхлетней общей выживаемости (95% и 96%, $p=0,65$) и безрецидивной выживаемости (92% и 80%, $p=0,38$) между пациентками основных подгрупп и контрольной группы.

2. Не выявлено достоверной разницы в показателях общей выживаемости ($p=0,556$) и частоте повреждений со стороны кожи и мягких тканей ($p=0,476$) между пациентками, которым была выполнена одномоментная и отсроченная реконструктивно-пластическая операция, что позволяет заключить, что оба подхода равноценны с онкологической и эстетической точек зрения.

3. Не установлено достоверных различий в частоте поздних лучевых повреждений со стороны кожи и мягких тканей реконструированной молочной железы среди пациенток основной и контрольной групп (15% и 6%, $p=0,052$) и в зависимости от типа реконструктивно-пластической операции ($p=0,221$).

4. Получено достоверное снижение частоты ранних лучевых повреждений кожи ($p=0,003$) и тенденция к снижению частоты поздних лучевых повреждений III-IV степени со

стороны кожи и мягких тканей реконструированной молочной железы в результате применения разработанной комплексной профилактики ($p=0,083$).

5. Субъективная оценка качества жизни достоверно выше у тех больных, которым была выполнена реконструктивно-пластическая операция ($p=0.0005$).

6. Проведение лучевого лечения на глубоком вдохе под контролем дыхательных движений позволило снизить дозную нагрузку на лёгкие за счёт увеличения объёма обоих лёгких ($p=0,009$) и снижения параметров V20 и Dmean ($p=0,01$), и на сердце – за счёт снижения значения параметров V25 и Dmean ($p=0,048$ и $p=0,04$).

7. Не получено достоверных различий в значениях параметров V25 и Dmean сердца ($p=0,226$ и $p=0,286$, соответственно) и частоте поздних лучевых повреждений лёгких ($p=0,37$) между основной и контрольной группами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лучевая терапия больным раком молочной железы должна проводиться, исходя из стадии заболевания и клинико-морфологических характеристик опухоли, согласно российским и зарубежным клиническим руководствам. Выполненная одномоментно реконструктивно-пластическая операция вне зависимости от типа её или же планируемая реконструктивно-пластическая операция не является противопоказанием к проведению лучевой терапии в должном объёме.

2. У больных местнораспространённым раком молочной железы в облучаемый объём должна быть включена вся ипсилатеральная пекторальная область с реконструированной молочной железой и зоны регионарного лимфооттока. Разовая очаговая доза составляет 2 Гр, суммарная очаговая доза – 50 Гр. Предпочтительно проведение лучевой терапии с применением современных технологий лучевого лечения, основанных на объёмном планировании, а в случае левосторонней локализации – под контролем дыхательных движений с целью снижения дозой нагрузки на сердце и лёгкие.

3. В случаях выполнения одномоментной реконструктивно-пластической операции рациональным видится применения экспандера, так как возможно изменить наполненность экспандера и тем самым исключить из облучаемой области здоровые ткани (лёгкие, сердце, контралатеральную молочную железу), что позволяет скорректировать дозное распределение.

4. При запланированной отсроченной реконструкции молочной железы после проведения лучевой терапии наиболее рациональным является реконструкция собственными тканями.

5. Выбор клинических объемов облучения и расчёт дозного плана следует осуществлять с помощью специализированных программ 3D планирования с учётом

толерантных доз органов риска (ипсилатеральное лёгкое, оба лёгких, сердце) согласно существующим клиническим рекомендациям QUANTEC.

6. На протяжении всего курса лучевого лечения необходимо проведение профилактической сопроводительной терапии, включающей ежедневную мазевую обработку кожи ранозаживляющими мазями после сеанса лучевой терапии и низкоэнергетическую лазеротерапию. По завершению лучевого лечения необходимо проводить терапию, направленную на купирование ранних лучевых реакций и профилактику возникновения поздних лучевых повреждений. Целесообразно назначение пентоксифиллина в дозе 400 мг два раза в день и витамина Е в дозе 40 мг дважды в день для профилактики осложнений со стороны реконструированной молочной железы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ткачёв, С.И. Предварительные результаты комплексного лечения больных раком молочной железы, включающего реконструктивно-пластическую операцию, химиотерапию и конформную лучевую терапию / С.И. Ткачёв, А.В. Назаренко, Е.В. Тимошкина // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63. – № 4. – С. 587-592.

2. Ткачёв, С.И. Собственный опыт применения лазерной терапии для профилактики и лечения ранних и поздних лучевых повреждений кожи у больных раком молочной железы после одномоментной реконструктивно-пластической операции / С.И. Ткачёв, А.В. Назаренко, Е.В. Тимошкина // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2017. – Т. 4. – № 13. – С. 24-28.

3. Ткачёв, С.И. Неoadъювантная лучевая терапия, неoadъювантная химиотерапия и радикальная мастэктомия у больной раком молочной железы с одномоментным выполнением реконструктивно-пластической операции: собственный опыт / С.И. Ткачёв, А.В. Назаренко, Е.В. Тимошкина // Медицинский алфавит. Диагностика и онкотерапия. – 2018. – Т. 2. – № 29. – С. 44-49.

4. Тимошкина, Е.В. Результаты комплексного лечения больных раком молочной железы, включающего реконструктивно-пластическую операцию с применением синтетических материалов, химиотерапию и конформную лучевую терапию / Е.В. Тимошкина, С.И. Ткачёв, А.В. Назаренко // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2018. – Т. 63. – № 5. – С. 19-25.

5. Ткачёв, С.И. Применение комбинации пентоксифиллина и витамина Е в профилактике и лечении радиоиндуцированного фиброза мягких тканей: обзор литературы. / Ткачёв С.И., Назаренко А.В., Тимошкина Е.В. // Медицинский алфавит. Диагностика и онкотерапия. – 2019. – Т. 2. – № 17. – С. 8-11.