

Применение комбинации пентоксифиллина и витамина Е в профилактике и лечении радиоиндуцированного фиброза мягких тканей: обзор литературы

С. И. Ткачев, д.м.н., проф.; А. В. Назаренко, к.м.н.; Е. В. Тимошкина;
О. П. Трофимова, д.м.н., проф.; В. В. Глебовская, к.м.н.; С. М. Иванов, к.м.н.;
Т. Н. Борисова, к.м.н.; С. Б. Алиева, д.м.н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина»
Минздрава России, г. Москва

Use of a Combination of Pentoxifylline and Vitamin E in Prevention and Treatment of Radioinduced Soft Tissue Fibrosis: a Literature Survey

S. I. Tkachev, A. V. Nazarenko, E. V. Timoshkina, O. P. Trofimova, V. V. Glebovskaya, S. M. Ivanov, T. N. Borisova, S. B. Aliyeva
National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

Резюме

Поздние лучевые повреждения, возникающие спустя значительный срок от момента завершения лучевого лечения, могут затрагивать любую анатомическую структуру в пределах облучаемой области и тем самым значительно ухудшать качество жизни онкологических больных. Современные технологии лучевой терапии и научно обоснованные режимы фракционирования дозы лучевого воздействия способствовали значительному снижению частоты возникновения поздних лучевых повреждений, однако риск их появления по-прежнему сохраняется. В обзоре представлены данные литературы, посвященные как лечению, так и возможностям медикаментозной профилактики такого позднего лучевого повреждения, как радиоиндуцированный фиброз мягких тканей.

Ключевые слова: радиоиндуцированный фиброз, витамин Е, пентоксифиллин.

Summary

Late radiation injuries that occur after a significant period from the moment of completion of the radiation treatment can affect any anatomical structure within the irradiated area and thereby significantly impair the quality of life of cancer patients. Modern technologies of radiation therapy and scientifically based dose fractionation modes of radiation exposure have contributed to a significant reduction in the incidence of late radiation damage, but the risk of their appearance remains. The review presents literature data on both the treatment and the possibilities of drug prevention of late radiation damage, such as radio-induced soft tissue fibrosis.

Key words: radio induced fibrosis, vitamin E, pentoxifylline.

Патогенетические механизмы развития радиоиндуцированного фиброза (РИФ) до сих пор не до конца ясны. Ранние теории основывались на прямом повреждении микроциркуляторного русла, что приводит к развитию тканевой гипоксии и нутритивной недостаточности. Более современные теории рассматривают развитие РИФ как координированную клеточную реакцию, включающую в себя взаимодействие цитокинов и факторов роста с соответствующими рецепторами и экстрацеллюлярным матриксом. Биохимические каскады приводят к энзимной деградации матрикса. Действие цитокинов может быть как позитивным, так и негативным в зависимости от задействованных сигнальных путей. При развитии РИФ происходит патологическая аккумуляция матрикса. Трансформирующий фактор роста В (TGF-В) может играть значительную роль в патогенезе РИФ из-за того, что стимулирует деление и пролиферацию фибробластов, что включает в себя синтез этими клетками экстрацеллюлярных матриксных белков (например, коллагена) и снижает распад матрикса [1, 2].

Патогенетически процесс появления РИФ начинается с интерстициального экссудата, богатого фибрином. Таким образом, капилляры и мелкие синусы оказываются «вмурованы» в строму, что приводит к их сдавлению

и локальной дилатации. Клинически РИФ проявляется в начале процесса потерей эластичности тканей и умеренной их индурацией; кроме того, могут отмечаться гиперпигментация, эпиляция, гипер- и гипоплазия эпидермиса, сухость, атрофия. В отдельных случаях могут развиваться изъязвление или некроз поврежденной области из-за экстравазации фиброзного экссудата [1].

Развитие радиоиндуцированного фиброза начинается в срок от 4–6 месяцев до 1–2 лет после проведения лучевого лечения. По данным современной литературы, частота развития РИФ достигает 13 % [13]. Факторами риска развития РИФ традиционно считаются комбинация лучевого лечения с другими методиками лечения, особенно с химиотерапией, большой объем облучаемой области, 2D-технологии лучевой терапии, высокая СОД (более 63 Гр), высокая РОД (более 1,8 Гр), возникновение инфекции или послеоперационных осложнений (например, серома, гематома), применение болюса, неомогенное дозное распределение, включая ошибки при стыковке полей, а также заболевания соединительной ткани, кожи и генетические факторы (например, генетически обусловленные нарушения репарации ДНК) у пациента [1, 6] (см. рис. 1).

В качестве терапевтических агентов РИФ предлагалась липосомальная супероксиддисмутаза, содержащая медь

и цинк (СОДМ) [3]. В человеческом организме СОДМ с марганцем является митохондриальной изоформой, а СОДМ с медью и цинком содержится в цитозоле и во внутриклеточных структурах, включая ядро. СОДМ способен захватывать бескислородные радикалы, преобразуя их в перекись водорода. Исследование Delanian *et al.* на 34 пациентах показало клиническую регрессию РИФ на $41 \pm 30\%$ по линейным размерам и на $57 \pm 2,6\%$ по площади после введения СОДМ внутримышечно два раза в неделю в течение 3 недель в дозе 5 мг (суммарно 30 мг) [4].

Пентоксифиллин

Другой лекарственный препарат, пентоксифиллин, привлек к себе внимание благодаря таким эффектам, как дозозависимые гемореологические эффекты, снижение вязкости крови, улучшение эластичности эритроцитов, повышение уровня кислорода в ткани и содействие деагрегации тромбоцитов. Пентоксифиллин является производным пурина, относится к группам антиагрегантов, ангиопротекторов и корректоров микроциркуляции, аденозинергическим средствам. Механизм действия основан на непосредственном взаимодействии с аденозиновыми (пуриновыми) рецепторами, ингибировании фосфодиэстеразы, стабилизации и снижении концентрации внутриклеточного цАМФ, снижении концентрации внутриклеточного кальция. Кроме того, пентоксифиллин активирует протеинкиназу А, ингибирует TNF, активацию нейтрофилов цитокинами, синтез лейкотриенов и снижает экспрессию TGF [5]. Так как TNF, интерлейкины -6 и -1 являются воспалительными агентами, а TGF активирует фибробласты и активирует синтез белков внеклеточного матрикса, то прием пентоксифиллина может привести к разрешению воспалительной реакции и снижению активности фибробластов [2].

Описан клинический случай лечения РИФ пентоксифиллином в дозе 400 мг в течение 6 месяцев, что привело к объективному улучшению; позднее было проведено наблюдение восьми пациентов, принимавших пентоксифиллин в дозе 400 мг в течение 8 недель, и также был отмечен умеренный положительный эффект [6]. Для усиления воздействия пентоксифиллина было предложено добавить другой антиоксидант — альфа-токоферол (витамин Е) [1].

Витамин Е

Эффективность применения антиоксидантов для профилактики и лечения РИФ объясняется возможностью снизить оксидативный стресс, возникающий в результате продукции активных форм кислорода во время развития воспалительной реакции. Витамин Е является наиболее многообещающим антиоксидантом в связи с защитным воздействием на фосфолипиды, содержащиеся в клеточной мембране [2].

Prasad *et al.* [7] в опубликованном исследовании, посвященном изучению антиоксидантов, отмечают, что существует два диаметрально противоположных взгляда на прием их во время проведения лучевого лечения. Согласно одному прием таких антиоксидантов, как витамины С, Е и каротиноиды, может увеличить эффективность лучевой терапии путем снижения токсического эффекта



Рисунок 1. Радиоиндуцированный фиброз мягких тканей передней грудной стенки в области послеоперационного шва у больной после комбинированного лечения экстраабдоминального фиброматоза (десмоида), возникший в срок около 20 лет после завершения лучевой терапии.

на здоровые клетки и оказания дополнительного воздействия на опухолевые клетки. Согласно другой точке зрения не надо назначать антиоксиданты во время лучевого лечения, так как они могут оказывать протективный эффект и на опухолевые клетки. Оба тезиса подкреплены результатами, полученными благодаря экспериментальным работам. Авторы отмечают, что в нескольких исследованиях, включая их собственные, высокие дозы таких антиоксидантов, как витамины А, С, Е и каротиноиды, включая β -каротин, вызывают апоптоз опухолевых клеток в клеточных линиях, не затрагивая здоровые клетки (в частности, фибробласты). Вероятно, такой эффект может быть связан с большим накоплением указанных микроэлементов опухолевыми клетками по сравнению с здоровыми. Витамин Е и β -каротин, как показывают последние исследования, могут воздействовать на активацию сигнальных систем и экспрессию генов, приводящих к снижению пролиферативной активности клеток, их дифференцировке и (или) апоптозу, таких как c-myc, N-myc, H-ras, TNF и прочих. Кроме того, витамин Е снижает экспрессию VEGF, то есть становится антиангиогенным фактором, не затрагивающим нормальные клетки.

В работе Baillet была проанализирована роль витамина Е в лечении РИФ после брахитерапии, проведенной у больных раком молочной железы [15]. В ней 53 пациентки, включенные в исследование, получали в среднем 700 мг витамина Е в день (диапазон 500–1500 мг) в течение 3,5 месяцев. Среднее сокращение площади фиброза составило 20% (с 6,8 до 5,4 см) у 34 (64%) пациенток, и у 4 (8%) фибротические явления разрешились полностью. Важно отметить, что из этих 38 пациенток у 47% в дальнейшем вновь наблюдалось прогрессивное увеличение фиброзно-индуративных изменений.

В рамках исследования Delanian и соавт. была выделена подгруппа из шести пациенток с девятью участками РИФ, развившегося после комплексного лечения по поводу рака молочной железы, которые получали витамин Е в дозе 1000 МЕ + плацебо. Уменьшение в среднем площади фиброза спустя 6 месяцев составило 39,1%, объема его — 48,6% [8].

Авторы полагают, что одновременное применение нескольких антиоксидантов приводит к взаимному потенцированию их действия. Для полной реализации эффекта антиоксиданты должны применяться весь срок лучевого лечения.

Одновременное применение пентоксифиллина и витамина Е

Комбинация витамина Е и пентоксифиллина, способная оказывать выраженный антифибротический эффект, впервые описана в литературе в 1998 году при лечении РИФ, возникшего после проведения химиолучевой терапии по поводу мелкоклеточного рака щитовидной железы. Лечение продолжительностью 18 месяцев привело к полному разрешению как поверхностного, так и глубокого фиброза [5]. Некоторые последующие работы также указывали, что применение комбинации пентоксифиллина и витамина Е приводит к успеху в лечении свершившегося фиброза мягких тканей различных анатомических областей.

Одно из первых клинических исследований роли приема пентоксифиллина и витамина Е в лечении РИФ после лучевого лечения рака молочной железы было проведено Delanian и соавт. Были отобраны 24 женщины с 29 явлениями РИФ, которые получали лучевую терапию по поводу рака молочной железы. Пациенток распределили по четырем группам: 1) 800 мг в день пентоксифиллина и 1 000 МЕ в день витамина Е; 2) пентоксифиллин и плацебо; 3) плацебо и витамин Е, 4) плацебо и плацебо. Спустя 6 месяцев были проанализированы результаты лечения 22 пациенток с 27 явлениями РИФ. Было показано, что средняя регрессия размеров РИФ была в два раза выше в группе пентоксифиллин + витамин Е, нежели в группе плацебо + плацебо ($60 \pm 10\%$ и $43 \pm 17\%$ соответственно) [8].

Далее в статье Haddad *et al.* 29 человек с 34 элементами поверхностного фиброза получали пентоксифиллин в дозе 800 мг в день и витамин Е в дозе 1000 МЕ в день в течение 3 месяцев. Данной группе пациентов проводилась лучевая терапия в суммарной дозе 30–66 Гр, средняя суммарная доза 57 ± 7 Гр, разовая доза 1,5–2,5 Гр. 18 элементов фиброза располагались на шее, 7 — на молочной железе, 5 — на нижней конечности, 2 — на передней брюшной стенке, 1 — в области таза и 1 — на нижнем веке. Симптоматика была следующей: в 100% отмечалась индурация, зуд и боль — в 74%, гиперпигментация — в 53%, алопеция в 50% и телеангиоэктазия в 47%.

Во всех случаях, кроме двух, наблюдалось значительное уменьшение площади поражения. Средняя площадь поверхности фиброза из всех 34 элементов составила 112 ± 81 см² на момент включения в исследование, 93 ± 76 см² спустя 1 месяц и 65 ± 48 см² спустя 3 месяца.

В подгруппе из 18 пациентов с 21 элементом фиброза лечение продолжалось 6 месяцев. Средняя площадь поверхности фиброза уменьшилась с 80 ± 53 до 27 ± 23 см², то есть уменьшение площади составило $72 \pm 15\%$ за 6 месяцев [9].

В последнее время в литературе стали появляться работы, посвященные возможной профилактической роли приема пентоксифиллина и витамина Е. Так, в статье

Magnusson *et al.* описывалось двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, касающееся профилактики РИФ. Спустя 1–3 месяца после завершения курса лучевого лечения 83 больные раком молочной железы были рандомизированы на две группы, в которых пациентки принимали ежедневно 400 мг пентоксифиллина или плацебо в комбинации с 100 мг витамина Е в течение 12 месяцев. Применялась эскалация дозы — так, первые 2 недели прием препаратов был единожды в сутки, последующие 2 недели — дважды в сутки, и наконец при хорошей переносимости назначался прием препаратов три раза в сутки. Изучались степень пассивного отведения плеча и объем ипсилатеральной верхней конечности. К концу исследования возможность пассивного отведения плеча по сравнению с состоянием на момент включения в исследование увеличилась на 3,7 градуса в группе приема пентоксифиллина и на 9,4 градуса в группе приема плацебо, но разница оказалась недостоверной ($p = 0,20$). Объем ипсилатеральной верхней конечности увеличился в группе приема плацебо (1,04%) в отличие от группы приема пентоксифиллина (0,5%), разница достоверна ($p = 0,0172$) [10].

В 2013 году была опубликована статья Jacobson *et al.* [11], касающаяся профилактической роли комбинации пентоксифиллина и витамина Е в предотвращении развития фиброза мягких тканей у больных раком молочной железы. В исследование были включены 53 больные, которые получали лучевую терапию в составе комплексного лечения. Планирование и проведение лучевой терапии осуществлялось по методике 3D CRT, разовая очаговая доза на оставшуюся часть молочной железы или переднюю грудную стенку составила 1,8 Гр, суммарная очаговая доза — 46,8–50,4 Гр. По клиническим показаниям применяли буст на ложе удаленной опухоли (разовая очаговая доза — 2 Гр, суммарная очаговая доза — 10 Гр). Разовая очаговая доза на зоны регионарного лимфооттока составила 1,8 Гр, суммарная очаговая доза — 45 Гр. Пациентки были рандомизированы на две равные группы; в одной был предписан прием пентоксифиллина в дозе 400 мг три раза в сутки и витамин Е в дозе 400 МЕ в сутки в течение 6 месяцев после завершения лучевого лечения, в другой группе пациентки попадали под стандартное наблюдение. Спустя 18 месяцев проводилось контрольное обследование с помощью измерения COMPLIANCE-ткани (tissue compliance meter). Авторы отмечают, что средняя разница в эластичности тканей между двумя группами составила 0,88 мм (медиана 1 мм) в группе, получавшей медикаментозную профилактику, и 2,1 мм (медиана 2,4 мм) в группе, находившейся под динамическим наблюдением. Разница достоверна ($p = 0,0478$). Авторы особо отмечают, что общая выживаемость и выживаемость без признаков заболевания в двух группах достоверно не различалась.

Позднее появилась работа Cook *et al.* [12], также посвященная профилактическому приему указанных препаратов с целью предотвращения развития такого часто встречающегося негативного проявления РИФ, как капсулярная контрактура, у больных раком молочной железы после реконструктивно-пластических операций. В исследовании наблюдались 26 женщин с одномоментной реконструкцией экспандером или имплантом после радикальной мастэкто-

мии. У трех пациенток была унилатеральная реконструкция, у остальных — билатеральная (всего 49 реконструированных молочных желез). Прием пентоксифиллина (400 мг трижды в день) и витамина Е (400 МЕ дважды в день) был начат в течение 4 недель после завершения лучевой терапии, в среднем спустя 17 ± 11 дней после ее окончания и длился 6 месяцев. Наблюдение продолжалось 12 месяцев. В короткий срок по окончании лучевой терапии во всех случаях, когда проводилось лучевое воздействие на реконструированную молочную железу, была диагностирована капсулярная контрактура I–II степени по Бекеру. На 18-й месяц у пяти пациенток, которым проводилась лучевая терапия, была отмечена капсулярная контрактура III степени. В 29 из 49 (59%) случаев степени контрактуры сохранилась прежней спустя 18 месяцев после завершения лучевого лечения. В 6 из 49 (12%) случаев степень увеличилась, и пациентке с IV степенью контрактуры была выполнена операция по замене экспандера. Таким образом, из 26 прослеженных все 18 месяцев пациенток только трем потребовалась повторная операция, причем в одном случае из-за мальпозиции импланта молочной железы, которая не была облучена, и в двух из-за капсулярной контрактуры II и IV степени (7,7%).

В 2018 году был опубликован мета-анализ данных пяти исследований, из которых два были посвящены лечению уже свершившегося фиброза, а три — его профилактике [13]. Авторы отмечают, что, даже несмотря на ограниченное количество опубликованных исследований с небольшим числом включенных в них больных касемо применения пентоксифиллина и витамина Е, можно сделать вывод о возможности снижения частоты и выраженности лучевых повреждений путем назначения данной комбинации лекарственных препаратов для профилактики и лечения постлучевых фиброзов мягких тканей. Кроме того, данная комбинация препаратов обладает хорошей переносимостью и небольшой частотой побочных эффектов.

Побочные эффекты пентоксифиллина описаны в двух исследованиях. Были отмечены следующие негативные моменты: тошнота средней и высокой степени выраженности, диарея, приливы жара, астения, головная боль, боль в эпигастрии, головокружение, нервозность, бессонница [7, 10, 14].

Изучая возможность использования этих препаратов, нельзя не отметить, что до сих пор не определены оптимальная длительность приема и суммарные дозы пентоксифиллина и витамина Е. Отмечено, что лечение сроком меньше 1 года приводит к частичному ребаунд-эффекту (обратному росту) после изначально хорошего ответа на лечение. Лечение дольше 2–3 лет, вероятно, необходимо для получения длительной ремиссии при выраженных фиброзах или фибронекрозах [1]. Профилактический прием препаратов видится рядом авторов достаточным в течение 6 месяцев [11, 12].

Аналогично в разных исследованиях применяется различная дозировка данных препаратов, что затрудняет окончательно сделать выводы о длительности и суммарных дозах. Согласно большинству опубликованных на теку-

щий момент исследований разовая доза пентоксифиллина должна составлять 400 мг 2 или 3 раза в день, а витамина Е — 800–1000 МЕ как при профилактике, так и при лечении фиброзов кожи и мягких тканей [1, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

Заключение

Накопленный в изученной литературе опыт показывает, что комбинация пентоксифиллина и витамина Е может длительно и безопасно применяться не только для лечения уже свершившихся фибротических осложнений, но и для их профилактики. Она обладает устойчивой выраженной эффективностью и хорошо переносится. Однако на данный момент требуется дальнейшее проведение исследований, направленных на определение оптимальной длительности приема и дозирования пентоксифиллина и витамина Е при их комбинировании как с профилактической, так и лечебной целью для введения в стандарты лечения и рутинную клиническую практику.

Список литературы

1. Teresa B Chiao and Audrey J Lee. Role of Pentoxifylline and Vitamin E in Attenuation of Radiation-Induced Fibrosis. *Ann Pharmacother* 2005;39:516–22.
2. Brian O'Sullivan and Wilfred Levin. Late Radiation-Related Fibrosis: Pathogenesis, Manifestations, and Current Management. *Seminars in Radiation Oncology*, Vol 13, No 3 (July), 2003; pp 274–289.
3. Sylvie Delanian, Jean-Louis Lefaix. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiotherapy and Oncology* 73 (2004) 119–131.
4. Delanian S, Baillet F, Huat J, Lefaix J-L, Maulard C, Housset M. Successful treatment of radiation-induced fibrosis using liposomal Cu/Zn superoxide dismutase: clinical trial. *Radiother Oncol* 1994; 32:12–20.
5. Delanian S. Striking regression of radiation-induced fibrosis by a combination of pentoxifylline and tocopherol. *Br J Radiol*. 1998 Aug;71(848):892–4.
6. Mateusz Spatek. Chronic radiation-induced dermatitis: challenges and solutions. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2016;9473–482
7. K.N. Prasad, W.C. Cole, B. Kumar, and K. Che Prasad. Pros and cons of antioxidant use during radiation therapy. *Cancer Treatment Reviews* 2001; 00: 1–13.
8. Sylvie Delanian, Raphael Porcher, Saida Balla-Mekias, and Jean-Louis Lefaix. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Combined Pentoxifylline and Tocopherol for Regression of Superficial Radiation-Induced Fibrosis. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 21, No 13 (July 1), 2003; pp 2545–2550
9. Peiman Haddad, Bita Kalaghchi, Farnaz Amouzegar-Hashemi. Pentoxifylline and vitamin E combination for superficial radiation-induced fibrosis: A phase II clinical trial. *Radiotherapy and Oncology* 77 (2005) 324–326
10. Marie Magnusson, Peter Ho'glunda, Karin Johansson, Charlotta Jo'nsson, Fredrika Killander, Per Malmstro'm, Anna Weddig, Elisabeth Kjelle'nd. Pentoxifylline and vitamin E treatment for prevention of radiation-induced side-effects in women with breast cancer: A phase two, double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial (Ptx-5). *European Journal of Cancer* 45 (2009) 2488–2495
11. Jacobson, G., Bhatia, S., Smith, B. J., Button, A. M., Bodeker, K., Buatti, J.. Randomized Trial of Pentoxifylline and Vitamin E vs Standard Follow-up After Breast Irradiation to Prevent Breast Fibrosis, Evaluated by Tissue Compliance Meter. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 85(3), 2013, 604–608.
12. Madeline Cook, Nathalie Johnson, Henry Daniel Zegzula, Mark Schray, Margaret Glissmeyer, Leslie Sorenson. Prophylactic use of pentoxifylline (Trental) and vitamin E to prevent capsular contracture after implant reconstruction in patients requiring adjuvant radiation. *Am J Surg*. 2016 Feb 22
13. Kaidar-Person, O., Marks, L. B., & Jones, E. L. (2018). Pentoxifylline and vitamin E for treatment or prevention of radiation-induced fibrosis in patients with breast cancer. *The Breast Journal*. Volume 24, Issue 5, 2018, 709–860
14. Okunieff, P., Augustine, E., Hicks, J. E., Cornelison, T. L., Altemus, R. M., Naydich, B. G., Gerber, L. H. Pentoxifylline in the Treatment of Radiation-Induced Fibrosis. *Journal of Clinical Oncology*, 22(11), 2004, 2207–2213.
15. Baillet F. Alpha-tocopherol treatment of radiofibrosis post-brachytherapy for breast cancer (abstract 9). *Radiother Oncol* 1997;97(suppl 43): S3.

Для цитирования. Ткачев С.И., Назаренко А.В., Тимошкина Е.В., Трофимова О.П., Глебовская В.В., Иванов С.М., Борисова Т.Н., Алиева С.Б. Применение комбинации пентоксифиллина и витамина Е в профилактике и лечении радиационноиндуцированного фиброза мягких тканей: обзор литературы // Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия». — 2019. — Т. 2. — 17 (392). — С. 8–11.