

Гипербарическая оксигенация в лечении поздних постлучевых циститов

О.Б. Лоран, Л.А. Синякова, А.А. Митрохин, А.М. Плесовский
Кафедра урологии и хирургической андрологии ГОУ ДПО РМАПО, Москва

Контакты: Александр Михайлович Плесовский ples-doc@mail.ru

Лучевая терапия (ЛТ) как самостоятельно, так и в комбинации с другими видами терапии широко применяется при лечении онкоурологических и онкогинекологических заболеваний. Несмотря на постоянное техническое совершенствование оборудования и методов проведения ЛТ, частота осложнений такого вида лечения в ранние и отдаленные сроки остается высокой и, как правило, требуется сложное и длительное лечение. Одним из ведущих патогенетических механизмов развития данных осложнений является повреждение эндотелия сосудов и, как следствие, снижение кровоснабжения и оксигенации тканей органов таза. Одним из наиболее частых осложнений радиотерапии является постлучевой цистит. Среди различных методов лечения постлучевого геморрагического цистита гипербарическая оксигенация показала хорошие результаты, особенно в тех случаях, когда стандартные методы лечения оказывались неэффективными.

Ключевые слова: постлучевой цистит, лучевая терапия, осложнения лучевой терапии, гипербарическая оксигенация, постлучевой фиброз

Hyperbaric oxygenation in the treatment of late postradiation cystitis

O.B. Loran, L.A. Sinyakova, A.A. Mitrokhin, A.M. Plesovsky

Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Radiotherapy (RT) alone or in combination with other treatment modalities is widely used in the treatment of urological and gynecological cancers. Despite the fact that there is continuous technical improvement of equipment and RT procedures, the frequency of complications due to this treatment option remains high in the early and late periods and generally requires complex and long-term care. One of the leading pathogenetic mechanisms responsible for the development of these complications is vascular endothelial damage and hence decreased blood and oxygen supply to the tissues of pelvic organs. Postradiation cystitis is one of the commonest complications of RT. Among various treatment modalities for postradiation hemorrhagic cystitis, hyperbaric oxygenation yielded good results particularly in cases of ineffective standard treatments.

Key words: postradiation cystitis, radiotherapy, complications of radiotherapy, hyperbaric oxygenation, postradiation fibrosis

Заболеваемость злокачественными опухолями малого таза (рак мочевого пузыря — РМП, прямой кишки, предстательной железы — РПЖ, женских половых органов) остается на высоком уровне и продолжает расти. В настоящее время одно из ведущих мест в лечении злокачественных новообразований органов малого таза занимает лучевая терапия (ЛТ). Вместе с тем применение ионизирующего излучения создает возможность развития лучевых повреждений здоровых органов и тканей в отдаленные сроки. Мочевой пузырь (МП) может подвергаться лучевому воздействию намеренно — при лечении РМП или косвенно — при терапии злокачественных опухолей других тазовых органов.

Осложнения ЛТ со стороны мочевыделительной системы могут быть ранними и поздними, последние составляют особую проблему, так как часто носят необратимый и прогрессирующий характер. Од-

ним из поздних осложнений является постлучевой цистит, который, как принято считать, развивается через 90 дней после проведенного курса ЛТ. По классификации Радиотерапевтической онкологической группы (RTOG), созданной совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTG), которую в настоящее время используют в большинстве радиологических центров, тяжесть осложнений со стороны МП, развившихся в отдаленные сроки, подразделяется на 5 степеней:

I — небольшая атрофия эпителия, незначительные телеангиэктазии, микрогематурия;

II — распространенные телеангиэктазии, умеренная поллакиурия, интермиттирующая макрогематурия;

III — широко распространенные телеангиэктазии и петехии, тяжелые дизурические расстройства, макрогематурия, уменьшение емкости МП < 150 мл;

IV — некроз слизистой оболочки, уменьшение емкости МП < 100 мл, тяжелый геморрагический цистит;

V — смерть, возникшая вследствие неконтролируемой гематурии [1].

Осложнения со стороны мочевыделительной системы могут развиваться в течение ≥ 10 лет после проведенного курса ЛТ, но 80% осложнений, в том числе клинические проявления постлучевого цистита, возникают в пределах 40–48 мес после осуществления курса ЛТ. Среднее время их появления 23–30 мес [2, 3].

Частота развития постлучевого цистита зависит от объема МП, подвергающегося воздействию ионизирующего излучения, и лучевой нагрузки. Так, например, при проведении ЛТ по поводу онкогинекологических заболеваний частота развития поздних осложнений со стороны мочевой системы варьирует от 2 до 6,5% [2, 4–6]. P.J. Eifel и соавт. [6] в ходе изучения, длившегося на протяжении 30 лет, результатов лечения 1784 больных раком шейки матки (РШМ) стадии IB по FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics), т. е. с инвазией на глубину > 5 мм, пришли к заключению, что риск развития тяжелых повреждений мочевыводящих путей равен приблизительно 0,7% в год в течение первых 3 лет и около 0,25% — на протяжении по крайней мере 25 лет. Имеется четкая зависимость между дозой и частотой возникновения осложнений со стороны МП. С.А. Perez и соавт. [4], проанализировав результаты ЛТ, выполненной у 1456 пациенток с диагнозом РШМ, выявили, что доза < 80 Гр коррелирует с 3% осложнений, а при дозе > 80 Гр частота развития поздних осложнений составляет > 5%. По наблюдениям других авторов, определяется увеличение доли серьезных осложнений при дозе наружного облучения > 52 Гр [7]. По сведениям G.S. Montana и W.C. Fowler [5], проанализировавших данные 527 таких больных, частота развития постлучевого цистита при дозе облучения 50 Гр, получаемой МП, выросла с 3 до 12% при дозе > 80 Гр, также определяется прямая зависимость тяжести течения цистита от дозы облучения. После ЛТ, осуществленной по поводу развития карциномы предстательной железы, в зависимости от ее вида, частота возникновения осложнений со стороны МП легкой (I) и средней (II) степени тяжести колеблется от 20 до 60% [8–10], тяжелых ($\geq$ III степени), как правило, не превышает 9% и в среднем составляет 3–4% [8, 11–15].

Лучевые повреждения, в том числе лучевой цистит, как указывалось выше, подразделяются на ранние, развившиеся в период облучения или последующие 3 мес, и поздние, возникающие в более отдаленные сроки, часто через многие месяцы и даже годы. Такое разграничение в сроках определено в соответствии с результатами радиобиологического

исследования, показавшего, что 3 мес — это крайний срок восстановления сублетального повреждения клеток. Анализ результатов функциональных и морфологических исследований позволяет представить их развитие в виде следующей патогенетической схемы. В результате прямого повреждающего действия ионизирующего излучения в клетках облучаемых тканей развиваются дегенеративные и деструктивные процессы. В зависимости от величины поглощенной дозы интенсивность этих изменений различна. В случае применения высоких поглощенных доз излучения, значительно превышающих толерантность облучаемых тканей, развивается ранний (острый) лучевой некроз, переходящий затем в хронический. Если же поглощенная доза ионизирующего излучения приближается к толерантной или незначительной, то в результате постепенного накопления патологических изменений клеток, проявляющихся в нарушении процессов регенерации, их замещения соединительной тканью, в облученной зоне развиваются склеротические процессы. На начальных этапах происходит повреждение капиллярного звена кровеносной системы, выражающееся появлением первоначально функциональных (стаз, спазмы), а затем и морфологических изменений в виде облитерирующего эндартериита с периваскулярным фиброзом, что приводит к повышению давления в капиллярах и нарушению процессов микроциркуляции. Вследствие этого часть крови, минуя капилляры, переходит из артериального колена в венозное. В результате раскрытия артериовенозных анастомозов в тканях нарастают явления гипоксии и, как следствие, происходит усиление склеротических процессов. Выраженные склеротические процессы в облученных тканях, особенно изменения кровеносных и лимфатических сосудов, в свою очередь вызывают еще большее усиление явлений гипоксии, т. е. образуется замкнутый круг [16]. При осуществлении микроскопии биопсийного материала в стенке МП определяется доминирование фибробластов, ассоциированных с прогрессирующим фиброзом. В просвете кровеносных сосудов, многие из которых расширены, визуализируется отек или некроз эндотелия, некоторые сосуды тромбированы. В мышечных слоях вскоре после воздействия ионизирующего излучения определяется отек гладкомышечных элементов, в более отдаленные сроки визуализируются участки некроза мышечной ткани. Вся картина складывается из дезорганизованных, местами погибших, мышечных клеток с исходом в фиброз и отложением коллагена, что в свою очередь затрудняет реваскуляризацию. Этим объясняется снижение эластичности стенки и уменьшение емкости МП [17]. Еще одной причиной развития клинических проявлений в виде расстройств мочеиспускания в отдаленные

сроки, как предполагается, являются нарушения со стороны периферической нервной системы. Гибель клеток под воздействием ионизирующего излучения происходит за счет деструкции их ДНК. В случае если доза облучения для клетки сублетальна, гибель ее происходит во время следующего цикла деления. С учетом медленного цикла восстановления нервной ткани происходит постепенная, в течение нескольких месяцев и лет, гибель глиальных и шванновских клеток. Также свою роль играют облитерация сосудов и нарушение кровоснабжения нервов, приводящие к развитию периневрального фиброза и в конечном итоге — к возникновению компрессии и ишемии периферических нервов [18]. Постлучевой цистит, вероятно, одна из самых тяжелых форм геморрагического цистита, трудно поддающегося лечению по причине первично ишемической природы повреждения и наличия предрасположенности к плохому заживлению раневой поверхности, образующейся в результате десквамации эпителия.

Клиническая картина характеризуется дизурическими явлениями в виде учащенного или болезненного мочеиспускания, ноктурии и императивных позывов, а также гематурией (от микроскопически определяемой примеси крови в моче до профузного кровотечения, вплоть до тампонады МП). Макрогематурия наблюдается также, как правило, при формировании везиковагинального и везикоректального свища. В раннем периоде при цистоскопии выявляется диффузная гиперемия слизистой оболочки редкими петехиями, в тяжелых случаях — десквамация эпителия с поверхностными язвами. Эта воспалительная реакция является результатом прямого воздействия ионизирующего излучения на слизистую оболочку МП и подобна любому другому острому воспалительному процессу в нем. В позднем периоде при цистоскопии визуализируются бледная слизистая оболочка, телеангиэктазии, извилистые кровеносные сосуды, кровоточащие язвы, участки некроза, буллезный отек [19]. В основе поздних проявлений заболевания лежат ишемия и фиброз, приводящий к потере гладкомышечных клеток стенки МП и повреждению периферических нервов. Это также может стать причиной формирования язв, возникновения микроцистиса, мочевого свища.

С учетом ишемической природы повреждений МП и связанных с этим осложнений особую роль в лечении постлучевого цистита приобретает гипербарическая оксигенация (ГБО), действующая на одно из ведущих звеньев патогенеза лучевых повреждений. Метод ГБО заключается во вдыхании 100% кислорода под давлением, превышающим 1 абсолютную атмосферу (ата), благодаря чему повышается растворимость кислорода в плазме и, как следствие, повышение парциального давления кислорода в крови

и периферических тканях. Оксигенация ишемически поврежденных тканей достигается путем создания высокого градиента парциальных давлений кислорода между терминальными артериолами (или капиллярами) и поврежденными тканями. Растворенный в плазме кислород за счет диффузии из капиллярного русла попадает в межклеточную жидкость, а затем и в клетки, локально улучшая клеточную оксигенацию. Адекватная оксигенация обеспечивает получение митохондриями эффективной продукции аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), а также других компонентов, необходимых для клеточного функционирования и осуществления ангиогенеза. Неореваскуляризация происходит в виде прорастания новых капилляров в ишемизированные ткани [20, 21].

Сравнивая эффект нормобарической оксигенации (НБО) с ГБО, R.E. Marx и соавт. [22] провели исследование на кроликах, первоначально подвергнув их ионизирующему облучению. Авторы выявили, что уровень неореваскуляризации при НБО не отличается от такового в контрольной группе, в то время как при ГБО плотность вновь образованных сосудов в поврежденных тканях в 8–9 раз превышала этот показатель у контрольной группы и группы, получавшей 100% кислород при давлении, равном атмосферному. ГБО посредством стимуляции ангиогенеза, пролиферации фибробластов и синтеза коллагена способствует репарации тканей. Терапевтическое действие при лечении постлучевых циститов оказывает и вазоконстрикция периферических кровеносных сосудов, возникающая в ответ на избыточное повышение парциального давления кислорода крови и также имеющая большое значение при осуществлении консервативной терапии гематурии [21, 23].

За последние 25 лет с момента применения ГБО у этой тяжелой категории больных накопилось достаточно большое число публикаций о ее использовании в лечении хронического постлучевого цистита. Однако данные исследования в основном носят ретроспективный характер и включают небольшое количество наблюдаемых больных. Большинство случаев применения ГБО приходится на тяжелые постлучевые циститы с выраженной гематурией, не отвечающие на другие консервативные виды лечения. Наибольшее число пациентов, у которых применялся метод ГБО по поводу развившегося у них геморрагического постлучевого цистита, отмечено в публикации J.M. Corman и соавт. [24]. В ретроспективном исследовании проанализированы данные 57 пациентов, наблюдавшихся ими в период с 1988 по 2001 г. Положительный результат в виде полного разрешения гематурии или заметного улучшения зафиксирован у 49 (86%) больных, среднее число сеансов ГБО составило 33 (9–63) продолжительностью 90 мин при давлении 2,4 ата. Четверем из 8 пациентов, у которых

не наблюдалось положительного эффекта от терапии, проведено < 40 сеансов, у 7 лечение было преждевременно прекращено: у 4 из них развились осложнения сопутствующих заболеваний, у 2 — появились признаки клаустрофобии, у 1 — отмечалась временная регрессия симптомов цистита. К.Т. Chong и соавт. [25] при проведении оценки результатов лечения тех же пациентов отметили, что наилучшая эффективность наблюдалась у больных, получавших терапию ГБО в первые 6 мес после манифестации гематурии. Положительный эффект достигнут у 27 (96%) из 28 пациентов. В единственном проспективном исследовании, проведенном R.F. Breviers и соавт. [26], сообщается о результатах лечения ГБО 40 пациентов с гистологическими признаками хронического постлучевого цистита и выраженной гематурией. Все больные предварительно получали различные виды лечения в виде электрокоагуляции, инстилляций квасцов и др., оказавшиеся неэффективными. Большинству пациентов потребовалось проведение гемотрансфузий. Больным назначалось по 20 сеансов (4 — 40 сеансов из-за персистирования гематурии) 100% кислорода при давлении в 3 ата. Среднее время наблюдения составило 23 мес, успех был достигнут у 92,5% больных (у 30 — отмечено полное купирование гематурии, у 7 — периодически имела место легкая гематурия). Частота развития рецидива составила 12% в год. Из 17 проанализированных исследований о применении ГБО у пациентов с поздним геморрагическим постлучевым циститом явный положительный результат был получен в 16 случаях [24–41]. Общее число всех больных из этих исследований — 257, суммарная частота достижения успеха в виде полного купирования симптоматики или заметного улучшения зафиксирована у них в 82,5% (полное купирование гематурии — в 37–100%) случаев. Только J.J. Del Pizzo и соавт. [35] сообщают о более плохих результатах, полученных ими при длительном наблюдении за 11 пациентами со стойкой гематурией, дизурическими расстройствами и подтвержденным на основании данных цистоскопии и биопсии диагнозом «постлучевой геморрагический цистит». У 3 из этих больных симптомы персистировали, несмотря на проведение им курса ГБО, что потребовало в дальнейшем осуществления у них оперативного лечения. В первые 2,5 года наблюдения после проведенного лечения у 8 больных признаки заболевания отсутствовали. При средней длительности наблюдения 5 лет только у 3 пациентов наблюдалась полная и стойкая регрессия заболевания, другие 5 также были оперированы по поводу развития персистирующей, не купи-

руемой консервативными методами гематурии.

По данным J.J. Feldmeier и соавт. [42], теоретические предположения о том, что ГБО благодаря стимуляции ангиогенеза может способствовать развитию рецидива опухоли или росту уже существующего новообразования, не соответствуют действительности. В обзоре, охватившем клинические сообщения и исследования, проведенные на моделях животных, было показано не более чем нейтральное влияние ГБО на рост опухолей, их метастазирование и риск возникновения рецидивов злокачественных новообразований. В небольшом числе сообщений продемонстрировано снижение прогрессирования опухолей и риска их метастазирования. Авторы подчеркнули существование различий в факторах, регулирующих ангиогенез в опухоли и ране, находящейся в стадии репарации. Также на основании данных литературы было установлено, что опухоли, находящиеся в состоянии гипоксии, хуже отвечают на проводимую терапию, более склонны к агрессивному росту и метастазированию. К аналогичному заключению пришли К.Т. Chong и соавт. [43], продемонстрировавшие в своем исследовании отсутствие по сравнению с контрольной группой признаков более быстрого роста и прогрессирования РПЖ под влиянием ГБО у крыс, находящихся в состоянии тяжелого иммунодефицита после имплантации клеточной популяции РПЖ от человека. Таким образом, наличие в анамнезе злокачественного новообразования не должно рассматриваться как противопоказание к лечению ГБО.

Заключение

Несмотря на отсутствие рандомизированных работ, результаты одного проспективного и нескольких ретроспективных исследований дают основания полагать, что использование ГБО эффективно и безопасно в лечении постлучевого геморрагического цистита как у первично заболевших пациентов, так и у больных, уже получавших терапию другими методами, но безуспешно. На основе имеющихся данных об эффективном применении ГБО в лечении указанного заболевания в 2001 г. во время Европейской консенсусной конференции, организованной совместно Европейским обществом ЛТ и онкологии (ESTRO) и Европейской комиссией по гипербарической медицине (ЕСНМ), международное жюри пришло к заключению, что постлучевой цистит является показанием к назначению ГБО. В 2004 г. на 7-й консенсусной конференции ЕСНМ постлучевой цистит был включен в список нозологий, при которых рекомендуется проведение терапии методом ГБО [21].

ЛИТЕРАТУРА

1. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:134.
2. Perez C.A., Breaux S., Bedwinek J.M. et al. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. II. Analysis of complications. *Cancer* 1984;54:235–46.
3. Lanciano R.M., Martz K., Montana G.S. et al. Influence of age, prior abdominal surgery, fraction size, and dose on complications after radiation therapy for squamous cell cancer of the uterine cervix. A patterns of care study. *Cancer* 1992;69:2124–30.
4. Perez C.A., Grigsby P.W., Lockett M.A. et al. Radiation therapy morbidity in carcinoma of the uterine cervix: dosimetric and clinical correlation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(4):855–66.
5. Montana G.S., Fowler W.C. Carcinoma of the cervix: analysis of bladder and rectal radiation dose and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(1):95–100.
6. Eifel P.J., Levenback C., Wharton J.T. et al. Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO Stage IB carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(5):1289–300.
7. Loqsdon M.D., Eifel P.J. FIGO IIIB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(4):763–75.
8. Lips I.M., Dehnad H., van Gils C.H. et al. High-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer using daily fiducial marker-based position verification: acute and late toxicity in 331 patients. *Radiat Oncol* 2008;3:15.
9. Dearnaley D.P., Khoo V.S., Norman A.R. et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:267–72.
10. Peeters S.T., Heemsbergen W.D., van Putten W.L. et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: Results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(4):1019–34.
11. Boersma L.J., van den Brink M., Bruce A.M. et al. Estimation of the incidence of late bladder and rectum complications after high-dose (70–78 Gy) conformal radiotherapy for prostate cancer, using dose–volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(1):83–92.
12. Beard C.J., Lamb C., Buswell L. et al. Radiation-associated morbidity in patients undergoing small-field external beam irradiation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(2):257–62.
13. Fukunaga-Johnson N., Sandler H.M., McLaughlin P.W. et al. Results of 3D conformal radiotherapy in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(2):311–7.
14. Crook J., Esche B., Futter N. Effect of pelvic radiotherapy for prostate cancer on bowel, bladder, and sexual function: the patient's perspective. *Urology* 1996;47(3):387–94.
15. Michalski J.M., Winter K., Purdy J.A. et al. Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose Level V. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(3):706–13.
16. Бардычев М.С. Лучевые повреждения. В кн.: Лучевая терапия злокачественных опухолей. Под ред. Е.С. Киселевой. М., 1996. с. 437–57.
17. Antonakopoulos G.N., Hicks R.M., Berry R.J. The subcellular basis of damage to the human urinary bladder induced by irradiation. *J Pathol* 1984;143(2):103–16.
18. Corcos J., Schick E. Textbook of the neurogenic bladder. 2nd ed. London: Informa healthcare, 2008. p. 252–3.
19. Dwyer P.L. Atlas of urogynecological endoscopy. London: Informa healthcare, 2007. p. 77–9.
20. Robertson P.W., Hart B.B. Assessment of tissue oxygenation. *Respir Care Clin North Am* 1999;5(2):221–63.
21. Матье Д. Гипербарическая медицина: практическое руководство. Пер. с англ. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2009.
22. Marx R.E., Ehler W.J., Tayapongsak P., Pierce L.W. Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissue. *Am J Surg* 1990;160(5):519–24.
23. Capelli-Schellpfeffer M., Gerber G.S. The use of hyperbaric oxygen in urology. *J Urol* 1999;162:647–54.
24. Corman J.M., McClure R.D., Pritchett T.R. et al. Treatment of radiation induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen. *J Urol* 2003;169(6):2200–2.
25. Chong K.T., Hampson N.B., Corman J.M. Early hyperbaric oxygen therapy improves outcome for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Urology* 2005;65(4):645–53.
26. Bevers R.F., Bakker D.J., Kurth K.H. Hyperbaric oxygen treatment for hemorrhagic radiation cystitis. *Lancet* 1995;346(8978):803–5.
27. Mayer R., Klemen H., Quehenberger F. et al. Hyperbaric oxygen – an effective tool to treat radiation morbidity in prostate cancer. *Radiother Oncol* 2001;61(2):151–6.
28. Mathews R., Rajan N., Josefson L. et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation induced hemorrhagic cystitis. *J Urol* 1999;161(2):435–7.
29. Lee H.C., Liu C.S., Chiao C., Lin S.N. Hyperbaric oxygen therapy in hemorrhagic radiation cystitis: a report of 20 cases. *Undersea Hyperb Med* 1994;21(3):321–7.
30. Weiss J.P., Mattei D.M., Neville E.C., Hanno P.M. Primary treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen: 10-year experience. *J Urol* 1994;151(6):1514–7.
31. Nakada T., Yamaguchi T., Sasagawa I. et al. Successful hyperbaric oxygenation for radiation cystitis due to excessive irradiation to uterus cancer. *Eur Urol* 1992;22(4):294–7.
32. Rijkmans B.G., Bakker D.J., Dabhoiwala N.F., Kurth K.H. Successful treatment of radiation cystitis with hyperbaric oxygen. *Eur Urol* 1989;16(5):354–6.
33. Suzuki K., Kurokawa K., Suzuki T. et al. Successful treatment of radiation cystitis with hyperbaric oxygen therapy: resolution of bleeding event and changes of histopathological findings of the bladder mucosa. *Int Urol Nephrol* 1998;30(3):267–71.
34. Bui Q.C., Lieber M., Withers H.R. et al. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radiation-induced late side effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(3):871–8.
35. Del Pizzo J.J., Chew B.H., Jacobs S.C., Sklar G.N. Treatment of radiation induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen: long-term follow-up. *J Urol* 1998;160(3):731–3.
36. Neheman A., Nativ O., Moskovitz B. et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *BJU Int* 2005;96(1):107–9.
37. Fink D., Chetty N., Lehm J.P. et al. Hyperbaric oxygen therapy for delayed radiation injuries in gynecological cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(2):638–42.
38. Miyazato T., Yusa T., Onaga T. et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1998;89(5):552–6.
39. Yoshida T., Kawashima A., Ujike T. et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Int J Urol* 2008;15(7):639–41.
40. Safra T., Gutman G., Fishlev G. et al. Improved quality of life with hyperbaric oxygen therapy in patients with persistent pelvic radiation-induced toxicity. *Clin Oncol* 2008;20(4):284–7.
41. Hendricks D.M. Dose response for hyperbaric oxygen treatment of radiation cystitis. *Undersea Hyperb Med* 2000;21:39–10.
42. Feldmeier J.J., Carl U., Hartmann K., Sminia P. Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy? *Undersea Hyperb Med* 2003;30(1):1–18.
43. Chong K.T., Hampson N.B., Bostwick D.G. et al. Hyperbaric oxygen does not accelerate latent in vivo prostate cancer: implications for the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *BJU Int* 2004;94(9):1275–8.