НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ
RESEARCH' n PRACTICAL MEDICINE JOURNAL
www.rpmj.ru
Том2.№1.2015

ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ И РАК

Моэн Ингрид, Стур Е.Б. Линда

Отделение биомедицины, Университет г. Бергена (Берген, Норвегия)
5009, Норвегия, г. Бергена, улица Йонаса Лиеса, 91

Ключевые слова:
Гипербарическая оксигенация
Рак
Гипоксия

Keywords:
Hyperbaricoxygentherapy,
Cancer, Hypoxia

DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-1-83-94

Для корреспонденции:
Автор:
Ingrid Moen
Department of Biomedicine, University of Bergen.
Address: Jonas Lies vei 91, 5009 Bergen, Norway.
E-mail: ingrid.moen@biomed.uib.no

Автор перевода:
Митрохин Андрей Анатольевич -
к.м.н., заведующий отделением ГБО ГКБ
им. С.П.Боткина, доцент кафедры анестезиологии
и неотложной медицины РМАПО
Отделение гипербарической оксигенации (расположено в 22-ом корпусе на 3-м этаже, секция Б.)
Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва,
2-ой Боткинский проезд, д. 5
Телефон: +7 (499) 762-62-81
E-mail: aadoctor@mail.ru
Статья поступила 27.01.2015,
принята к печати 05.03.2015

For correspondence:
Author:
Ingrid Moen
Department of Biomedicine, University of Bergen,
Jonas Lies vei 91, 5009 Bergen, Norway. ingrid.moen@biomed.uib.no
Written translation:
Mitrokhin A.A. - PhD, Clinical Director of the HBO2 Department, Botkin Hospital, Associate Professor of anesthesiology and emergency medicine Department RMAPES,
Department of hyperbaric oxygen therapy (located in the 22nd building on the 3rd floor, section B.)
5, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow,
Russian Federation, 125284
Tel:+7 (499) 762-62-81
E-mail: aadoctor@mail.ru

Предисловие к русскому переводу

В повседневной клинической практике нередко встречаются пациенты, которым показано лечение ГБО и имеющие в анамнезе или даже текущей истории болезни те или иные аспекты онкологии (в прошлом опухоль удалена или излечена консервативно, есть доброкачественные новообразования и т. д.). Профильные специалисты, и даже многие барологи, в подобных ситуациях однозначно возражают против включения ГБО в комплексную терапию. Но в настоящее время на высоком уровне доказательности установлено, что ГБО может помочь спасти конечность от ампутации, вернуть слух при острой нейросенсорной тугоухости, уменьшить койко-день при ожогах, помочь в заживлении проблемных ран и при многих других состояниях (всего Обществом Гипербарической и Подводной Медицины США одобрено 14 групп показаний). Насколько обоснованно мы лишаем специфической, не имеющей альтернативы терапии больных, в ней нуждающихся? В личном общении с профильными специалистами – высококлассными профессионалами в своих разделах медицины, можно услышать в основном причину, построенную на личном представлении о механизме действия гипербарического кислорода: заживляет раны – значит стимулирует рост клеток. И конечно же раковых. Однако в отечественной литературе последних лет нет данных о серьёзных исследованиях в этом направлении. Между тем за рубежом есть не только ряд таких исследований, но и обзоры, подробно суммирующие их результаты, в основном не совпадающие с устоявшимися в нашей стране представлениями. Перевод одного из этих обзоров представляется вниманию читателя.

Митрохин Андрей Анатольевич,
к. м.н., заведующий отделением ГБО ГКБ им. С. П. Боткина,
доцент кафедры анестезиологии и неотложной медицины РМАПО.

Резюме

Гипоксия является важным свойством солидных опухолей, затрагивающим усиление жизнеспособности клеток, ангиогенез, гликолитический метаболизм и метастазирование. Более века лечение гипербарической оксигенацией (ГБО) применяли для облегчения или излечения заболеваний связанных с гипоксией и ишемией за счет увеличения количества кислорода, растворенного в плазме и, таким образом, повышения доставки O_2 к тканям. Исследования ГБО и рака до недавнего времени были сфокусированы на вопросе, действует ли повышенное содержание кислорода как стимулятор рака или нет. Поскольку кислород считается необходимым для всех основных процессов заживления ран, высказывались опасения, что эффект ГБО будет применим так же и к раковой ткани и будет усиливать ее рост. Более того, некоторые авторы опасались, что применение ГБО пациентам, получавшим лечение от рака, может привести к его рецидиву. Однако в двух системных обзорах, посвященных ГБО и раку, авторы пришли к заключению, что применение ГБО пациентам со злокачественными опухолями безопасно. С целью развития предшествовавших обзоров, мы суммировали работы, выполненные по теме ГБО и рак за период с 2004 по 2012.

Исходя из результатов как предлагаемого, так и предыдущих обзоров, можно говорить о том, что нет данных, указывающих на стимуляцию роста опухоли или ее рецидивирования под действием ГБО. С другой стороны, есть данные за то, что применение ГБО может оказывать ингибирующее влияние на некоторые подтипы опухолей. Мы настоятельно полагаем, что нам необходимо расширять знания об эффектах и механизмах, сопровождающих оксигенацию опухоли.

HYPERBARIC OXYGENT HERAPY AND CANCER - A REVIEW

Ingrid Moen, Linda E.B.Stuhr.
Department of Biomedicine, University of Bergen, Jonas Lies vei 91, 5009 Bergen, Norway

Summary
Hypoxia is a critical hallmark of solid tumors and involves enhanced cell survival, angiogenesis, glycolytic metabolism, andmetastasis. Hyperbaric oxygen (HBO) treatment has for centuries been used to improve or cure disorders involving hypoxia and ischemia, by enhancing the amount of dissolved oxygen in the plasma and thereby increasing O_2 delivery to the tissue. Studies on HBO and cancer have up to recently focused on whether enhanced oxygen acts as a cancer promoter or not. As oxygen is believed to be required for all the major processes of wound healing, one feared that the effects of HBO would be applicable to cancer tissue as well and promote cancer growth. Furthermore, one also feared that exposing patients who had been treated for cancer, to HBO, would lead to recurrence. Nevertheless, two systematic reviews on HBO and cancer have concluded that the use of HBO in patients with malignancies is considered safe. To supplement the previous reviews, we have summarized the work performed on HBO and cancer in the period 2004–2012. Based on the present as well as previous reviews, there is no evidence indicating that HBO neither acts as a stimulator of tumor growth nor as an enhancer of recurrence. On the other hand, there is evidence that implies that HBO might have tumor-inhibitory effects in certain cancer subtypes, and we thus strongly believe that we need to expand our knowledge on the effect and the mechanisms behind tumor oxygenation.

Поисковые термины

Мы искали в Pubmed статьи, касающиеся гипербарической оксигенации и рака за период с 2004 по 2012, используя поисковые термины («гипербарическая оксигенация» и/или «гипероксия» и «неоплазма»). Всего было найдено 28 отвечающих заданному критерию статей, прямо включающих применение ГБО как самостоятельного, так и вспомогательного лечения различных типов рака. Мы сфокусировались на росте и жизнеспособности клеток, ангиогенезе и метастазах, наблюдавшихся при раках, леченных ГБО, за последние 9 лет, как в виде самостоятельной, так и вспомогательной терапии, и сравнили их с более ранними публикациями на эту тему.

Предпосылки

Рак и гипоксия

Солидные опухоли часто содержат зоны, подверженные острой или хронической гипоксии (Michieli, 2009), различающиеся по тяжести у пациентов как внутри одного типа опухоли, так и между разными типами (Vaupel, Mayer, 2007). Хотя тяжелая или длительная гипоксия вредна, адаптация к гипоксической микросреде позволяет раковым клеткам выживать и пролиферировать в таких неблагоприятных обстоятельствах (Harris, 2002). Гипоксия опухоли развивается вследствие структурных и функциональных аномалий структуры ее сосудов, так как рост рака часто опережает способность сосудов опухоли адаптироваться к повышению потребности в кислороде.

Традиционно гипоксию считали фактором, ограничивающим рост рака за счет снижения способности клеток к делению. Однако в последнее время было доказано, что гипоксия становится причинным фактором многих патофизиологических изменений, включая прогрессирование рака. В ряде работ было продемонстрировано, что снижение напряжения кислорода избирательно для наиболее злокачественных клеток и индуцирует множество вариантов адаптации клеток, что, в свою очередь, способствует и ускоряет прогрессирование опухоли и, таким образом, индуцирует рост рака (Рис. 1). Сообщается, что гипоксия вызывает клеточные реакции, улучшающие оксигенацию и жизнеспособность клеток через индукцию ангиогенеза, перестройку метаболизма за счет повыше-

Рисунок. 1. Гипоксия является свойством солидных опухолей. Суммированы индуцируемые гипоксией факторы, влияющие на рост и прогрессирование рака

ния гликолиза и положительной регуляции генов, участвующих в выживании/апоптозе клеток (Holmquist et al., 2006). Было так же показано, что гипоксия усиливает генетическую нестабильность, активирует инвазивный рост и сохраняет недифференцированное состояние клеток (Michieli, 2009; Harris, 2002). Исследования продемонстрировали, что гипоксия вносит вклад в резистентность к традиционной терапии (Shannon, et al., 2003). Концентрация кислорода играет особо важную роль в радиационной онкологии и резистентности к облучению (Gray, et al., 1953; Overgaard, 2011). Было показано, что эпитиелиально-мезенхимальный переход при раке индуцируется гипоксическими состояниями (Cannito, et al., 2008), что ведет к раку инвазивного или метастатического фенотипа (Thiery, 2002). Исходя из важности роли гипоксии как негативного прогностического фактора, она рассматривается как одна из лучших целей в лечении рака.

В связи с двойственной ролью кислорода возникает вопрос: будет ли его недостаток ингибировать прогрессирование рака или гипероксигенация опухолевой ткани может быть способом предотвращения роста и развития рака?

Гипербарическая оксигенация

Гипербарическую оксигенацию можно использовать для ликвидации гипоксии. ГБО основана на применении 100% кислорода под давлением выше нормального атмосферного. ГБО повышает количество кислорода, растворенного в плазме, таким образом повышая доставку O_2 к тканям, независящую от гемоглобина (Gill, Bell, 2004). Как и в нормальных тканях, pO_2 в раковой ткани под действием ГБО значительно увеличивается (Brizel, et al., 1995). Так было показано, что повышение давления кислорода в опухоли клинически сохраняется приблизительно в течение 30 минут после воздействия ГБО (Kinoshita, et al., 2000; Beppu, et al., 2002). Лечение ГБО в настоящее время принято и рутинно применяется при множестве заболеваний, связанных с ишемией и/или гипоксией (Gill, Bell, 2004). При использовании современных стандартных лечебных протоколов ГБО безопасна, осложнения встречаются весьма редко. Подводным и Гипербарическим Медицинским Обществом (UHMS) одобрен перечень показаний к ГБО, включающий декомпрессионную болезнь, тяжелое отравление окисью углерода, незаживающие раны и поздние лучевые поражения.

Поскольку считается, что кислород необходим для всех основных процессов, участвующих в заживлении ран, включая сопротивление инфекции, активацию фибробластов, отложение коллагена, ангиогенез и эпителизацию (Hopf, Rollins, 2007), были опасения, что ГБО могла бы оказывать пролиферативное влияние на рак. В связи с этим в течение многих десятилетий усилия были сконцентрированы на том, чтобы установить, усиливает ли ГБО рост опухоли. В начале 2000-х, Feldmeier et al. (Feldmeier, et al., 2003) и Daruwalla et al. (Daruwalla, Christophi, 2006 a) одновременно выполнили обзоры литературы, касающейся ГБО и рака. Обзоры включали экспериментальные и клинические исследования, рассматривающие различные типы рака – как с сопутствующим лечением, так и без него. Результаты показали различную реакцию. Однако заключения в обоих обзорах говорили о том, что ГБО не усиливает рост рака, и что применение ГБО пациентам со злокачественными новообразованиями было вполне безопасным.

Существует множество исследований влияния ГБО на нормальные ткани и раны. Интересно, что полученные данные дают основания полагать, что реакция раковой ткани может отличаться от реакции нормальной ткани. Исследования по ГБО и раку сложны в связи с широким диапазоном организации эксперимента и лечебных режимов. Тем не менее, пытаясь прояснить различия в реакции на оксигенацию, мы суммировали литературу, касающуюся влияния ГБО на наиболее важные признаки рака, влияние ГБО на химиотерапию и лучевую терапию, и, кроме того, мы сгруппировали реакции рака разных типов.

ГБО и жизнеспособность клеток

Исследования длительной гипероксии показали, что повышенные уровни реактивных кислородных радикалов (РКР) преодолевают антиоксидантную защиту, что ведет к повреждению клетки и, возможно, органной дисфункции (Gore, et al., 2010). Было найдено, что повреждение ткани зависит от типа клеток, концентрации кислорода и длительности экспозиции. Gore et al. (Gore, et al., 2010), суммируя молекулярные механизмы индуцированной гипероксией гибели клеток, открыли сложную сигнальную систему, включающую протеинкиназы и рецепторы, такие как RAGE, CXCR2, TLR3 и TLR4.

Исследования апоптоза в неопластических процессах, подвергнутых воздействию ГБО, не многочисленны. Два исследования in vitro на раковых клетках молочной железы и полости рта не выявили изменений апоптоза после ГБО (Granowitz, et al., 2005; Sun, et al., 2004). Более того, Chen et al. (Chen, et al., 2007) наблюдали активацию про-апоптозного пути MAPK и отрицательную регуляцию анти-апоптозного пути ERK в гематопоэтических клетках после ГБО. Кроме того, исследование ГБО с использованием клеток остеосаркомы также продемонстрировало индукцию апоптоза (Kawasoe, et al., 2009). В двух различных экспериментах на животных с глиомами и опухолью молочной железы наша группа продемонстрировала индукцию гибели клеток после применения ГБО (Raa, et al., 2007; Stuhr, et al., 2007; Moen, et al., 2009 a).

Более того, после лечения ГБО DMBA-индуцированных опухолей молочной железы также in vivo было продемонстрировано уменьшение пролиферации клеток одновременно со значительным изменением гистологии (Raa, et al., 2007; Moen, et al., 2009 a). Granowitz et al. (Granowitz, et al., 2005) наблюдали такое же уменьшение пролиферации клеток в своём исследовании опухолей молочной железы in vitro. Кроме того, два исследования клеток остеосаркомы (Kawasoe, et al., 2009) и назофарингеальной карциномы (Peng, et al., 2010) поддержали данные об ингибировании деления клеток после лечения ГБО.

Всё вместе это может свидетельствовать о том, что изменения концентрации кислорода влияют на антиоксидантные пути (Godman, et al., 2010), что ведёт к изменению сигнализации о выживаемости клеток. Однако общая картина сложна и прежде, чем будут приняты какие-либо окончательные заключения необходимо провести исследования этих механизмов.

ГБО и ангиогенез

В наше время ангиогенез считается ключевым фактором роста и метастазирования рака. Так, в больших экспериментальных и клинических исследованиях был рассмотрен эффект ангиогенной терапии при лечении рака. Так как было продемонстрировано, что ГБО в целом усиливает пролиферацию сосудов и клеток в нормальных тканях и ранах (хотя механизм не вполне понятен), считалось, что ГБО так же будет индуцировать ангиогенез при раках. Вопреки ожиданиям, описываемым литературными источниками, было показано, что ГБО индуцирует антиангиогенный эффект в двух экспериментах на модели опухоли молочной железы (Raa, et al., 2007; Moen, et al., 2009 a; Moen, et al., 2012) и еще одном на модели глиомы (Stuhr, et al., 2007). Более того, во множестве исследований не было найдено изменений ангиогенеза после лечения ГБО (Shi, et al., 2005; Heys, et al., 2006; Chong, et al., 2004; Schonmeyr, et al., 2008; Thom, 2011, Tang, et al., 2009 б). В своём обзоре Feldermeier et al. (Feldmeier, et al., 2003) пристально исследовав кислород и опухолевой ангиогенез, выделили различия между опухолевой тканью и ранами и пришли к заключению, что усиление ангиогенеза в результате ГБО маловероятно. Thom (Thom, 2011), комментируя факт того, что влияние ГБО имеет работающим индуцируемый гипоксией фактор изоформной экспрессии, который выглядит различно в разных тканях и, возможно, во времени (т. е. наблюдается рано или поздно после ранения или ишемического повреждения). Мы полагаем важным различать ткани нормальные, раненные или опухолевые когда это касается эффекта ГБО на ангиогенез, поскольку данных за усиление ангиогенеза в опухолевых тканях нет.

ГБО и метастазы

В 1966 Johnson и Lauchlan первыми высказали опасение о том, что ГБО потенциально может усиливать метастазирование (Johnson, Lauchlan,1966). Однако было невозможно показать статистически значимое количество пациентов с отдалёнными метастазами, так как число пациентов в исследовании было слишком мало. Тем не менее, особое внимание было уделено росту метастаз, поскольку первые сообщения предполагали, что ГБО могла вмешиваться в эту часть прогрессирования опухоли (Feldmeier, et al., 1994). Метастазирование есть сложный процесс, состоящий из нескольких этапов, включающих локальную инвазию опухолевой клетки, проникновение в кровеносные или лимфатические сосуды и повторную пенетрацию и колонизацию в отдалённых местах (van Zijl, et al., 2011). В конечном итоге для формирования отдалённых метастаз необходим также и ангиогенез.

До сих пор проводились только обсервационные исследования и исследований эффекта ГБО на отдельные этапы процесса метастазирования мало (Feldmeier, et al., 1994). Ни в одном из рассмотренных исследований не было найдено свидетельств о том, что ГБО индуцирует метастазы (Kawasoe, et al., 2009; Haroon, et al., 2007, Moen, et al., 2012; Daruwalla, Christophi, 2006 б; Daruwalla, et al., 2007). Более того, недавно было установлено, что ГБО индуцирует мезенхимально-эпителиальный переход (МЕТ) в DMBA-индуцированных опухолях молочной железы, что приводит к снижению агрессивности типа опухоли (Moen, et al., 2009 a), и это указывает на кислород как возможно ключевой фактор МЕТ (de Bock, et al., 2011). В результате этого переноса должен приводить к типу рака с менее инвазивным и метастатическим фенотипом.

ГБО и химиотерапия

Гипоксия была описана как важный фактор резистентности к химиотерапии (Shannon, et al., 2003). Teicher (Teicher, 1994) отмечал важное обстоятельство: реакция на химиотерапию при гипоксии в значительной степени зависит от препарата. Тем не менее, хеморезистентность в результате гипоксии приписывали: (1) изменениям клеточного метаболизма, снижающим цитотоксичность препарата; (2) редокс состоянию, подразумевая, что для максимальной цитотоксичности препарата необходим кислород, чтобы генерировать ROS (реактивные кислородные радикалы); и (3) генетической нестабильности, которая может стать причиной более скорого развития резистентности клеток к препарату. Кроме цитотоксичности, для достижения максимальной эффективности важно наличие достаточно высокой дозы химиотерапевтического препарата. Анатомия опухолевой ткани влияет на транспорт внутривенно введённых веществ к раковым клеткам, и, таким образом, определяет эффективность препарата.

Al-Waili et al. (Al-Waili, et al., 2005) суммировали роль сочетания ГБО с традиционными методами лечения. Они высказали предположение, что ГБО может помогать преодолевать химиотерапевтическую резистентность, повышая одновременно перфузию опухоли и чувствительность клеток (Al-Waili, et al., 2005).

Исследования ГБО как дополнения к химиотерапии показали усиление эффективности как in vitro (Granowitz, et al., 2005; Kawasoe, et al., 2009; Peng, et al., 2010; Ohgami, et al., 2010), так и in vivo (Kawasoe, et al., 2009; Suzuki, et al., 2009; Ohguri, et al., 2009; Selvendiran, et al., 2010, Stuhr, et al., 2004), хотя механизм (ы) остаются неясными. Heyes et al. (Heys, et al., 2006) исследовали эффект ГБО в клинических условиях, применяя ГБО в качестве предварительного лечения для улучшения васкуляризации, и, таким образом, улучшения эффекта химиотерапии в целом. Однако ГБО не повышала неоваскуляризацию, и они сочли, что это коррелирует с отсутствием усиления химиотерапии. На модели опухоли молочной железы, Moen et al. (Moen, et al., 2009 б) нашли, что захват химиотерапевтического препарата повышается во время и сразу после сеанса ГБО. Исходя из этого исследования, усиления эффекта химиотерапии вероятно может не случиться, если только химиотерапевтический препарат не назначен во время или сразу после сеанса ГБО, когда pO_2 повышено. В другом исследовании, на такой же модели опухоли молочной железы, Moen et al. (Moen, et al., 2009 a) нашли изменения экспрессии генов после ГБО, указывающие на изменения в сторону менее активного туморогенного метаболизма, что, вероятно влияет на эффект химиотерапии. Многие авторы приписывали повышение эффективности химиотерапии после ГБО повышению уровней РКР. Moen et al. (Moen, et al., 2009 б), однако, не нашли после ГБО изменения уровней MDA, и это указывало на то, что в этом исследовании уровни РКР не могут быть детерминантой

повышения эффективности химиотерапии. Микрогенетические исследования дали возможность классифицировать раки молочной железы на молекулярном уровне (Sorlie, et al., 2001; Perou, et al., 2000) и установить корреляцию их характерных признаков с метаболическим поведением и клиническим исходом лечения, что облегчило развитие целевой терапии. Говоря о важности субтипирования раков молочной железы, необходимо отметить значение различий между разными моделями опухолей: Moen et al. (Moen, et al., 2009 б) нашли усиление захвата химиотерапевтического препарата 5-FU DMBA-индуцированными опухолями после ГБО, тогда как Jevne et al. (Jevne, et al., 2011) не смогли найти такой же корреляции для 4 T1 модели опухоли молочной железы.

Сочетание ГБО и химиотерапии также было опробовано и на других типах рака. Suzuki et al. (Suzuki, et al., 2009) предположили, что лечение ГБО удлиняет время биологического пребывания карбопланина у пациентов с глиомами. Однако всё еще остаются неясности относительно механизмов действия ГБО на эффективность карбопланина. Эта же группа авторов нашла, что ГБО усиливает трансэндотелиальную проницаемость в мозге крыс и ГБО, таким образом, может быть полезной для усиления захвата и, следовательно, повышения эффективности карбопланина (Suzuki, et al., 2008). Предварительные результаты небольшого клинического исследования немаленьких клеток рака лёгких показались обещающими при сочетании гипотермии и ГБО с препаратами паклитаксел и карбопланин (Ohguri, et al., 2009). Однако они отметили, что в исследовании отсутствовал достаточный контроль, что затрудняет определение дополнительного значения влияния ГБО на эффективность химиотерапии. Kawasoe et al. (Kawasoe, et al., 2009) нашли, как in vivo, так и in vitro, что ГБО повышает эффективность химиотерапии карбопланином при остеосаркомах. Более того, сочетание ГБО и цисплатины значительно снижало объём опухоли на модели ксенотрансплантированного рака яичников человека (Selvendiran, et al., 2010).

В тоже время важно напомнить, что Mayer et al. (Mayer, et al., 2005) перечислили пять химиотерапевтических препаратов (доксирубицин, блеомицин, дисульфирам, цисплатина и амфенида ацетат); все они строго противопоказаны в сочетании с ГБО в связи с возможным усилением токсичности (Kindwall, 2002). В рассмотренных нами работах только Heyes et al. (Heys, et al., 2006) и Selvendiran et al. (Selvendiran, et al., 2010) применяли перечисленные химиопрепараты в сочетании с ГБО.

Знания, касающиеся соотношения разных химиотерапевтических методик и подтипов рака будут важны для дальнейших исследований, а также развития методик основного/вспомогательного лечения. Кроме того, необходимы соответствующим образом организованные рандомизированные исследования для того, чтобы сделать возможным окончательные выводы относительно эффективности сочетания ГБО и химиотерапии.

ГБО и лучевая терапия

Лучевая терапия в сочетании с ГБО клинически применяется в двух вариантах: (1) как терапевтическое средство для лечения отсроченных лучевых поражений и (2) для повышения чувствительности к облучению, с целью, в конечном итоге, повысить эффективность лучевой терапии (Mayer, et al., 2005). В данном обзоре мы сфокусировались только на последнем варианте применения ГБО.

Gray et al. (Gray, et al., 1953), в 1950-х доказали, что концентрация кислорода влияет на эффективность лучевой терапии, и с тех пор началось широкое изучение влияния модификации гипоксии на лучевую терапию. В 2011 Overgaard опубликовал мета-аналитический обзор влияния модификации гипоксии на лучевую терапию карцином головы и шеи (Overgaard, 2011). В целом, Overgaard пришел к выводу, что среди различных методик модификации гипоксии, ГБО демонстрировала наиболее выраженный эффект (Overgaard, 2011), и значит будет повышать эффективность лучевой терапии. Тем не менее, Bennett et al. (Bennett, et al., 2012) недавно выполнили обширный обзор, в котором также проанализировали эффективность лучевой терапии в сочетании с ГБО. Они пришли к заключению, что есть некоторые свидетельства того, что ГБО улучшает локальный контроль опухоли и снижает летальность при опухолях головы и шеи; однако, исходы лечения выглядят связанными с необычными фракционирующими схемами, и Bennett et al. (Bennett, et al., 2012) таким образом, пришли к выводу, что преимущества ГБО следует интерпретировать с осторожностью.

Было также показано, что при использовании ГБО в сочетании с лучевой терапией возможны неблагоприятные побочные эффекты, такие как кислородная интоксикация и тяжелое лучевое поражение тканей (Bennett, et al., 2012). Однако следует подчеркнуть важность планирования времени ГБО и облучения (Mayer, et al., 2005). Kohshi et al. (Kohshi, et al., 1999) нашли, что во избежание опасных побочных эффектов облучение следует проводить немедленно после сеанса ГБО – но не одновременно с ним. Было показано, что нормоксические состояния персистируют некоторое время после воздействия ГБО благодаря продленной сатурации и кинетике вымывания (Kinoshita, et al., 2000; Beppu, et al., 2002). Так, изменение протоколов, вероятно, может снизить или предупредить серьёзные побочные эффекты и, таким образом, сделать оправданным применение ГБО для повышения чувствительности к облучению (Mayer, et al., 2005). Заключение относительно применения ГБО в сочетании с лучевой терапией всё еще остаётся неясным.

ГБО и типы рака

Этот обзор суммирует работы, выполненные по ГБО и раку за последние 9 лет (Таблица 1) и подтверждает предшествовавшие находки (Feldmeier, et al., 2003; Daruwalla, Christophi, 2006 a), так как ни одно исследование не сообщает об активизации рака в связи с применением ГБО. Однако мы сместили фокус к проблеме: может ли ГБО обладать ингибирующим эффектом на рост опухоли. Спектр реакций, наблюдаемых при раке после применения ГБО, говорит в пользу того, что мы знаем сегодня, т. е. что ни одна из отдельно взятых методик лечения любого вида не будет эффективна против всех типов рака. И все же, может ли лечение быть эффективным при некоторых типах рака? А если да, то почему мы наблюдаем эти различия?

ГБО и рак молочной железы

Рак молочной железы – наиболее часто встречающийся рак женщин, во всём мире достигает 22,8% случаев рака у женщин (Boyle, Levin, 2008). Granowitz et al. (Granowitz, et al., 2005) показали, что лечение ГБО само по себе оказывает выраженный антипролиферативный эффект на различные клетки рака молочной железы in vitro. Они высказали предположение, что ГБО может быть эффективной терапией рака молочной железы. В пользу этого говорят и результаты шести различных экспериментов на животных, выполненные за последние 9 лет, с применением клинически принятых протоколов ГБО. Они показали значительный ингибирующий эффект ГБО как самостоятельного вида лечения in vivo (Raa, et al., 2007; Moen, et al., 2009 a; Moen, et al., 2012; Stuhr, et al., 2004; Moen, et al., 2009 б; Jevne, et al., 2011), (Таблица 1). Feldmeier et al (Feldmeier, et al., 2003) и Daruwalla et al. (Daruwalla, Christophi, 2006 a) проанализировали три более ранних исследования по опухолям молочной железы и ГБО, все выполненные на одной модели C3 H у мышей. Ни в одном из них влияния на рост опухоли найдено не было (Suit, Maeda, 1967; McCredie, et al., 1966; Shewell, Thompson, 1980). Однако в своих обзорах они не рассматривали обширное исследование от 1964, в котором Kluft et al. (Kluft, 1965) сообщили, что ГБО замедляла рост карциномы молочной железы (TM 8013), пересаженной черным мышам.

Поскольку основное внимание более ранних исследований было сосредоточено на подтверждении или опровержении способности ГБО активизировать рак, большинство из них рассматривали только рост рака и метастазирование. Однако несколько последних исследований, продемонстрировавшие ингибирующий рак эффект ГБО, были более детализированными. Как упоминалось выше, на двух моделях опухоли молочной железы было продемонстрировано, что ГБО индуцирует антиангиогенный эффект (Raa, et al., 2007; Moen, et al., 2009 б; Jevne, et al., 2011). Более того, увеличение гибели клеток и ослабление их пролиферации, одновременно со значительным изменением гистологии, также было продемонстрировано после лечения ГБО при DMBA-индуцированных опухолях молочной железы in vivo (Raa, et al., 2007; Moen, et al., 2009 a). В отношении метастазирования было продемонстрировано, что ГБО индуцировало МЭП при DMBA-индуцированных опухолях молочной железы, приводящий к менее агрессивному типу поведения опухоли (Moen, et al., 2009 a). На модели опухоли молочной железы 4T1 Haroon et al. (Haroon, et al., 2007) нашли, что ГБО ограничивает рост колоний больших опухолевых клеток. Moen et al. (Moen, et al., 2012) нашли после ГБО метастазы в лёгких при этой же модели опухоли, то есть в этом случае ГБО не препятствовало метастазированию. Однако у них не было сравнимых точек контроля и, таким образом, заключение о том, было ли бы там меньше колоний, невозможно.

Несмотря на большое количество экспериментов на животных, клинических исследований по ГБО и раку молочной железе как таковым не проводилось, доступно лишь одно небольшое клиническое исследование сочетанного лечения. Исходя из вышеизложенного, мы приходим к заключению о том, что исследование эффекта ГБО при подтипах рака молочной железы необходимо расширять, с особым вниманием к возможному эффекту ГБО в качестве вспомогательного лечения опухолей.

ГБО и рак головы и шеи

Национальный Институт Рака определяет рак головы и шеи как неопластический процесс, исходящий из полости носа, синусов, губ, рта, слюнных желез, глотки или гортани (National …, 2011a). За последние годы было выполнено только одно исследование, в котором было рассмотрено сочетание ГБО и лучевой терапии при экспериментальной карциноме головы и шеи у мышей (Shi, et al., 2005), (Таблица 1). В нем найдено, что даже несмотря на уменьшение при помощи ГБО гипоксического состояния опухолей, ГБО не оказывает никакого влияния на рост опухоли, ни самостоятельно, ни в сочетании с лучевой терапией (Shi, et al., 2005). Более того, не найдено признаков усиления ангиогенеза в опухоли после лечения ГБО, ни при окраске CD31, ни при измерении экспрессии VEGF, что говорит в пользу мнения о том, что ГБО не индуцирует ангиогенез в опухолях.

Как упоминалось выше, Bennett et al. (Bennett, et al., 2012) выполнили обзор эффективности сочетания ГБО с лучевой терапией. Несмотря на то, что исследования показали положительные результаты в отношении локального контроля опухоли, летальности и локального рецидивирования, протоколы рассмотренной ими литературы привели к заключению о невозможности оправдать рутинное применение ГБО в сочетании с лучевой терапией (Bennett, et al., 2012). Несмотря на это, как обсуждалось в «ГБО и лучевая терапия» заключение в области ГБО и повышения чувствительности к облучению консенсуса еще не достигло.

ГБО и колоректальный рак

Колоректальный рак есть заболевание, исходящее из эпителиальных клеток, выстилающих толстую или прямую кишку желудочно-кишечного тракта (National …, 2011 б). В большинстве случаев колоректальный рак связан с образом жизни и возрастом, и лишь в незначительном количестве случаев в его основе лежат генетические расстройства (Watson, Collins, 2011). Даже если рак диагностирован на ранних стадиях и операция может быть радикальной, при продвинутом раке обычно применяется дополнительное лечение (National …, 2011 б).

В нескольких исследованиях был рассмотрен эффект ГБО в сочетании с другими видами лечения колоректального рака. В старом клиническом исследовании Dische и Senanayake (Dische, Senanayake, 1972) продемонстрировали позитивные результаты при сочетании ГБО и лучевой терапии у пациентов с карциномой толстой или прямой кишки. Hjelde et al. (Hjelde, et al., 2005) исследовали эффект гипероксии в сочетании с фотодинамической терапией при трёх различных карциномах толстой кишки in vitro (Таблица 1). Они пришли к заключению, что гипероксия не повышает частоту гибели клеток после фотодинамической терапии. фотодинамической терапии (Maier, et al., 2000 a; Dong, et al., 1987; Maier, et al., 2000 б; Chen, et al., 2002; Jirsa, et al., 1991). Так, отсутствие реакции в исследовании Hjelde et al. (Hjelde, et al., 2005) может быть приписано отсутствию гипоксии

клеток в экспериментальных условиях in vitro. Кроме того, в двух статьях Daruwalla et al. (Daruwalla, Christophi, 2006 б; Daruwalla, et al., 2007) представили результаты исследования эффекта ГБО при двух разных моделях опухоли толстой кишки in vivo (Таблица 1). В первой статье описан эффект ГБО per se (Daruwalla, Christophi, 2006 б). Авторы пришли к заключению, во-первых, что ГБО не обладает никаким стимулирующим опухоль эффектом и не способствует формированию отдаленных метастаз, и, во-вторых, что ГБО, таким образом, можно безопасно применять в сочетании с другими видами лечения. Более того, они выполнили эксперименты на модели первичной карциномы толстой кишки in vivo с ГБО как отдельно, так и в сочетании со стирен малеиковой кислотой (СМК) – пирарубицином (Daruwalla, et al., 2007). И в этом случае они пришли к заключению что ГБО отдельно эффекта не оказывает. Однако ГБО в сочетании с СМК-пирарубицином вызывала уменьшение как метастазов в печени, так и роста опухоли, в дополнение к индукции повышения уровней некроза. Таким образом представляется, что ГБО в качестве самостоятельного лечения не оказывает эффекта на колоректальный рак, но в качестве дополнительного лечения выглядит интересной альтернативой и ее потенциал необходимо исследовать шире.

ГБО и глиомы

Глиомы есть опухоли, исходящие из глиальных клеток головного или спинного мозга. Прогноз пациентов с глиомами высокой степени в целом пессимистичен (Wrensch, et al., 2002), и заболевание редко оказывается курабельным. Формирование терапии сложно в связи с инфильтративным характером неопластического процесса, его резистентностью к апоптозу, склонностью к рецидивированию и резистентностью к терапии (Ferguson, 2011). В 2011 Beppu et al. (Beppu, et al., 2011) выполнили обзор влияния ГБО на глиомы. Однако этот обзор существует только на японском языке и изучению не доступен.

В 2007 Stuhr et al. (Stuhr, et al., 2007) опубликовали результаты экспериментального исследования, в котором рассмотрели эффект ГБО на рост и развитие у крыс пересаженной глиомы per se (Таблица 1). Они нашли, что повышение уровней pO_2 при помощи нормобарического кислорода или умеренной ГБО, значительно замедляет рост опухоли, вероятно усиливая гибель клеток и снижая плотность сосудистой сети. Это может говорить о том, что ГБО отдельно может обладать позитивным эффектом на глиомы. Однако необходимо подчеркнуть, что экспериментальные опухоли были имплантированы на шею – но не в мозг, и это могло серьёзно сказаться на результате экспериментов.

Далее, только три статьи о применении ГБО при глиомах было опубликовано за период с 2004 по 2012 (Таблица 1). Все они были предварительными исследованиями ГБО в сочетании с лучевой терапией и химиотерапией (Suzuki, et al., 2009; Kohshi, et al., 2007; Ogawa, et al., 2006). Kohshi et al. (Kohshi, et al., 2007) и Ogawa et al. (Ogawa, et al., 2006) пришли к заключению, что сочетание ГБО с лучевой терапией вероятно имеет преимущества, но они также подчеркнули необходимость дальнейших исследований в этой области. Особое внимание необходимо при интерпретации результатов исследования Kohshi et al. (Kohshi, et al., 2007), так как в клиническое исследование включены пациенты с анапластическими астроцитомами, и их сравнение с пациентами с глиобластомой неоднозначно.

В исследовании ГБО и химиотерапии, Suzuki et al. (Suzuki, et al., 2009) высказали предположение, что лечение ГБО удлиняет время биологического присутствия карбоплатина. Однако механизм действия ГБО на клиническую эффективность карбоплатина остаётся неясным. Некоторые данные дают основания полагать, что ГБО в качестве дополнения к традиционной терапии глиом необходимо продолжать исследовать, и это может привести к улучшению существующих схем лечения.

ГБО и лейкемия

Лейкемия есть рак крови или костного мозга, для которого характерно аномальное повышение содержания незрелых лейкоцитов (National…, 2011 в). Два недавних экспериментальных исследования in vitro дали обещающие результаты при лечении клеток лейкемии при помощи ГБО (Chen, et al., 2007; Ohgami, et al., 2010) (Таблица 1). Кроме того, Tonomura и Granowitz (Tonomura, Granowitz, 2007), в редакционной статье 2007 прокомментировали эффект ГБО при лейкемии. Они пришли к заключению, что поскольку ГБО способствует апоптозу лейкемических клеток, ее следует и далее использовать как новый вариант лечения лейкемии. Однако важно отметить, что это основано на экспериментах на культуре клеток, и, таким образом, необходима дальнейшая оценка на моделях in vivo, с тем, чтобы исключить вероятность того, что этот феномен работает только in vitro. В двух более старых экспериментах исследование выполняли по ГБО с использованием модели лейкемии у животных (Johnson, et al., 1971; Johnson, et al.,1967). Ни в одном эксперименте in vivo не наблюдалось различий скорости роста или метастазирования после лечения ГБО. Однако ограниченное количество исследований может сделать необходимым дальнейшее изучение ГБО при лейкемии.

ГБО и рак предстательной железы

Рак предстательной железы – второй по частоте тип рака у мужчин во всем мире, составляющий до 13,6% всех случаев (Boyle, Levin, 2008). Лечение рака предстательной железы зависит от стадии заболевания. В большинстве случаев этот рак растет медленно, некоторые раки не лечат совсем. Агрессивные типы лечат хирургически, в сочетании с химиотерапией, гормональной терапией, иммунотерапией и/или облучением.

Недавно были опубликованы результаты трех исследований на животных по ГБО как самостоятельному виду лечения при раке предстательной железы (Таблица 1). Ни Chong et al. (Chong, et al., 2004), ни Tang et al. (Tang, et al., 2009 а; Tang, et al., 2009 б), не нашли каких-либо изменений роста in vivo после воздействия ГБО. Никакие из патологических характеристик, таких как плотность микрососудистой сети, статус дифференцации, пролиферация или апоптоз не изменились. В дополнение к этому, Kalns et al. (Kalns, et al., 1998; Kalns, Piepmeier, 1999) в конце 1990-х опубликовали две статьи, в которых показали, что ГБО может снижать скорость роста и повышать чувствительность к противоопухолевым препаратам

Таблица 1

Исследования эффективности гипербарической оксигенации (ГБО) как в виде самостоятельного лечения, так и в сочетании с традиционным лечением, с 2001 по 2012.

Исследование	Год	Тип	Тип рака	ГБО протокол	Доп лечение	ГБО per se	Комбо лече-ние	Mts	Ангио-генез
Рак молочной железы									
Stuhr et al. [47]	2004	In vivo	DMBA-индуцированные опухоли молочной железы у крыс	0,2 MPa, 4 сеанса по 90 мин, 11 дней или 7 сеансов, 24 дня	5-FU	↓	↓		
Gtanowitz et al. [18]	2005	In vitro	Клетки молочной железы из нормального эпителия, первичной опухоли и метастатической опухоли + клетки человека линии MCF7	0,24 MPa	Мелфалан, гемцитабин, паклитаксель	↓	↓		
Heyes et al. [28]	2006	Клин	Локально распространенная карцинома молочной железы	0,24/0,2 MPa 90 мин ежедневно (5 в неделю) 10 дней	Цикло-фосфамид, доксорубицин, винкристин		↔		↔
Raa et al. [22]	2007	In vivo	DMBA-индуцированные опухоли молочной железы у крыс	Гипероксия (100 % O_2) или 0,15 MPa, 4 сеанса по 90 мин 11 дней	5-FU	↓	↓		↓
Haroon et al. [36]	2007	In vivo	Аденокарциома молочной железы мышей линии 4T1GFP	0,28 MPa 45 мин ежедневно (5 в неделю) до 5 недель				↓	
Moen et al. [24]	2009	In vivo	DMBA-индуцированные опухоли молочной железы у крыс	0,2 MPa, 4 сеанса по 90 мин, 11 дней		↓			↓
Moen et al. [48]	2009	In vivo	DMBA-индуцированные опухоли молочной железы у крыс	0,2 MPa, 4 сеанса по 90 мин 11 дней или 1 сеанс 90 мин	5-FU		↓		
Jevne et al. [51]	2011	In vivo	Опухоль молочной железы у мышей 4T1 в NOD/SCID	0,25 MPa, 3 сеанса по 90 мин за 8 дней	5-FU		↔		↓
Moen et al. [37]	2012	In vivo	Опухоль молочной железы у мышей 4T1 в NOD/SCID	0,25 MPa, 90 мин 3 сеанса прерывисто или 7 ежедневно за 8 дней		↓		(↔/↑)	↓/↔
Рак предстательной железы									
Chong et al. [29]	2004	In vivo	Клетки предстательной железы человека (LNCaP) у мышей с иммунодефицитом	0,236 MPa, 20 сеансов по 90 мин, 5 в неделю в течение 4 недель		↔(↓)			↔
Tang et al. [31]	2009	In vivo	Клетки предстательной железы человека PC-3 у мышей с иммунодефицитом	0,2 MPa, 20 сеансов по 90 мин, 5 в неделю в течение 4 недель		↔			↔
Tang et al. [32]	2009	In vivo	Клетки предстательной железы человека (LNCaP) у мышей с иммунодефицитом	0,2 MPa, 20 сеансов по 90 мин, 5 в неделю в течение 4 недель		↔			↔
Колоректальный рак									
Hjelde et al. [66]	2005	In vitro	Традиционные клетки карциномы (AY-27), первичная колонаденокарцинома человека (WiDr) и клетки линии (SW 480) первичной колонаденокарциномы человека	0,1, 0,2 и 0,3 MPa O_2 в течение 30 мин	Фотодинамическая терапия		↔		

Таблица 1

Исследования эффективности гипербарической оксигенации (ГБО) как в виде самостоятельного лечения, так и в сочетании с традиционным лечением, с 2001 по 2012.

Исследование	Год	Тип	Тип рака	ГБО протокол	Доп лечение	ГБО per se	Комбо лече-ние	Mts	Ангио-генез
Daruwalla et al. [38]	2005	In vivo	Клетки индуцированной диметилгидразином первичной карциномы толстой кишки у мышей	0,24 MPa, 90 мин ежедневно в течение 7, 13, 19 и 25 дней		↓/↑		↔	(↔)
Daruwalla et al. [39]	2006	In vivo	Клетки первичной карциномы толстой кишки у мышей	0,24 MPa, 5 сеансов 90 мин ежедневно в течение 9 дней	SMA-пирарубицин	↔	↓	↓	
Глиомы									
Ogawa et al. [76]	2007	Клин	Пациенты с глиомами высокой степени	0,28 MPa, 30 – 60 мин	Лучевая терапия и прокарбазин, нимустин и винкристин		↔/↓		
Stuhr et al. [23]	2006	In vivo	Глиома крыс BT4C, ксенопротезированная голым крысам	100% O_2 или 0,2 MPa, 3 сеанса по 90 мин в течении 8 дней		↓			↓
Kohshi et al. [75]	2007	Клин	Пациенты с анапластической астроцитомой и мультиформной глиобластомой	0,25 MPa 60 мин	Лучевая терапия (до этого - химиотерапия)		↔/↓		
Suzuki et al. [44]	2007	Клин	Пациенты с глиомами злокачественными или ствола мозга	0,2 MPa, 60 с одновременной ВВ инфузией карбоплатина + 24 часа после введения препарата	Карбоплатин		↓		
Другие									
Chon et al. [20]	2007	In vitro	Лейкемия человека (Jurkat), множественная миелома (NCI-H929), карцинома (A549) и аденокарцинома молочной железы (MCF-7) в культуре клеток	0,25 или 0,3 MPa кислородом или воздухом в течение 2 – 12 часов		↓/↔			
Ohgami et al. [43]	2010	In vitro	Клетки лейкемии человека Molt-4	0,35 MPa, 90 мин	Артемизинин	↓	↓		
Sun et al. [19]	2004	In vivo	Оральный рак человека в культуре у мышей	0,25 MPa, 20 сеансов по 90 мин		↔			
Shi et al. [27]	2005	In vivo	Чешуйчатоклеточная карцинома головы и шеи (Sq20B Detroit 562) у мышей	0,24 MPa 90 мин 5 раз в неделю в течение 2 – 4 недель	Лучевая терапия (однократно)	↔	↔		↔
Schonmeyr et al. [30]	2008	In vitro in vivo	Чешуйчатоклеточная карцинома (SCC-VII) мышей в культуре и на мышах	0,21 MPa ежедневно по 90 минут		↔			↔
Ohguri et al. [45]	2009		Пациенты с не-мелкоклеточным раком лёгких (NSCLC)	0,2 MPa, 60 – 90 мин, после химиотерапии и гипертермии	Паклитаксел и карбоплатин		↔/↓		
Kawasoe et al. [21]	2009	Клин	Культура клеток остеосаркомы мышей (LM8) in vitro и с имплантацией мышам	0,25 MPa 90 мин	Карбоплатин	↓	↓	↓	
Selvendiran et al. [46]	2010	In vitro in vivo	Ксенопротез рака яичника человека	0,2 MPa, сеанс 90 мин ежедневно, до 21 дня	Цисплатина	↓	↓		
Peng et al. [25]	2010	In vitro	Клетки назофарингеальной карциномы CNE2Z	0,2 MPa, 85 % O_2, сеанс 40 мин с интервалом 4 часа	5-FU	↓/↔	↓		

таксол и доксирубицин в экспериментах in vivo за счет аккумуляции раковыми клетками предстательной железы в хемочувствительной части клеточного цикла. Дальнейшие исследования на моделях in vivo рака предстательной железы очевидно необходимы для выработки какого-либо окончательного заключения о роли ГБО как дополнительного лечения при этом заболевании.

ГБО при раке шейки матки и мочевого пузыря

Рак шейки матки составляет до 8,8% случаев рака у женщин, а рак мочевого пузыря – до 3,0% раков у обоих полов (Boyle, Levin, 2008). Основываясь на результатах десяти клинических исследований, Daruwalla et al. (Daruwalla, Christophi, 2006 a) пришли к заключению, что пациенты с раком шейки матки и мочевого пузыря не получают от ГБО никаких преимуществ и результаты лечения не улучшаются. Более старые клинические исследования ГБО в сочетании с лучевой терапией в основном не показали изменений роста рака или выживаемости пациентов. Вероятно именно по этой причине нет новых исследований ГБО при этих типах рака. Таким образом, ни рак шейки матки, ни рак мочевого пузыря не выглядят подходящими кандидатами на улучшение эффекта традиционной терапии в сочетании с ГБО.

Комментарии и дальнейшая работа

В настоящее время существует консенсус относительно того, что исследования, выполненные до настоящего времени, не смогли продемонстрировать способность ГБО активизировать рак или вызывать его рецидивы. В тоже время недавние и более старые исследования показали, что ГБО может ингибировать и замедлять скорость роста некоторых типов рака, таких как рак молочной железы. С другой стороны, рак шейки матки и рак мочевого пузыря, по-видимому, не реагируют на ГБО. Исследования in vitro подтвердили, что существуют расхождения во фракциях роста между различными линиями раковых клеток после воздействия гипероксии (Gill, Bell, 2004). Таким образом, необходимы рандомизированные исследования ГБО как самостоятельного лечения или компонента комбинированного лечения для определённых типов и подтипов рака.

Различия, наблюдаемые в реакции на ГБО за последние десятилетия можно объяснить как различиями типа рака, так и значительной вариабельностью применяемых протоколов лечения. Таким образом различия реакций на кислород не должны стать причиной исключения ГБО из арсенала средств лечения некоторых типов рака, как самостоятельного метода – так и компонента. Необходимо также дальнейшее исследование ГБО и механизмов ее действия.

Для выяснения, важна ли гипоксия опухоли для прогрессирования рака, как на то указывает литература, ГБО можно использовать как важный исследовательский инструмент. Одновременные исследования гипероксии («оборотной стороны медали») и гипоксии могут быть важными и дать нам дополнительно важную информацию о том как кислород влияет на рост рака и метастазирование. Мы, таким образом, считаем, что необходимо расширять наше понимание того, что происходит во время оксигенации раковой ткани у разных типов и подтипов рака.

Благодарности. Авторы выражают свою благодарность профессорам Rolf R. Reed и Ian F. Prime за ценную дискуссию и полезные комментарии к этому тексту. Эта работа была поддержана грантами Университета Бергена. Спонсор исследования не имеет отношения к тексту.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Открытый доступ& Оригинал опубликован в сети 2 октября 2012 Targeted Oncology (2012)7:233–242

© 2012. Открытый доступ к статье предоставлен на Springerlink.com. URL: http://link.springer.com/article/10.1007/s11523–012–0233-x. Эта статься распространяется по условиям Общей креативной авторской лицензии, позволяющими любое использование, распространение и воспроизведение в любом средстве информации с обязательной ссылкой на оригинальный источник и авторов.

Received: 14 May 2012/Accepted:20 September 2012/Published online: 2 October 2012

© The Author (s)2012. This article is published with open access at Springerlink.com

URL: http://link.springer.com/article/10.1007/s11523–012–0233-x

Информация об авторах:

1. Ингрид Моэн – Отделение биомедицины, Университет г. Бергена, улица Йонаса Лиеса, 91, 5009, Берген, Норвегия, ingrid.moen@biomed.uib.no
2. Линда Е. Б. Стур, Отделение Физиологии, Университет г. Бергена, улица Йонаса Лиеса, 91, Н-5009, Берген, Норвегия

Information about the authors:

1. Ingrid Moen — Department of Biomedicine, University of Bergen, Jonas Lies vei 91, 5009 Bergen, Norway. ingrid.moen@biomed.uib.no
2. Linda E. B. Stuhr Department of Physiology, University of Bergen, Bergen, Norway. Department of Physiology, University of Bergen, Jonas Liesv. 91, N-5009 Bergen, Norway.

Информация об авторе перевода:

1. Митрохин Андрей Анатольевич – к. м.н., доцент кафедры анестезиологии и неотложной медицины РМАПО, водолазный врач, лауреат премии г. Москвы по медицине (2004). Высшая квалификационная категория по анестезиологии и реаниматологии с 1992. Диплом врача водолазной медицины и сертификат на осуществление медицинской или фармацевтической деятельности по специальности «Водолазная медицина»

Information about the author of translation:

1. Mitrokhin A. A. – PhD, Associate Professor, Department of Anesthesiology and Emergency Medicine RMAPES, specialist in Diving Medicine, Moscow City Award in medicine (2004).

Список литературы:

1. Al-Waili N.S., Betler G., Beale J., et al. Hyperbaric oxygen and malignancies: a potential role in radiotherapy, chemotherapy, tumor surgery and phototherapy. // MedSciMonit. 2005. V. 11. P. RA279–RA289.
2. Bennett M.H., Feldmeier J., Smee R., Milross C. Hyperbaric oxygenation for tumour sensitisation to radiotherapy. // Cochrane Database Syst. 2012. Rev. 4. P. CD005007.
3. Beppu T, Tanaka K, Kohshi K. Hyperbaric oxygenation for treatment of glioma. // Gan To Kagaku Ryoho. 2011. V. 38. P. 933–936.
4. Beppu T., Kamada K., Yoshida Y., et al. Change of oxygen pressure in glioblastoma tissue under various conditions. // J Neurooncol V. 58. P. 47–52.
5. Boyle P., Levin B. (eds) World cancer report. IARC, Lyon.
6. Brizel D.M., Lin S., Johnson J.L., et al. The mechanisms by which hyperbaric oxygen and carbogen improve tumor oxygenation. // Br J Cancer. 1995. V. 72. P. 1120–1124.
7. Cannito S., Novo E., Compagnone A., et al. Redox mechanisms switch on hypoxia-dependent epithelial-mesenchymal transition in cancer cells. Carcinogenesis. 2008. V. 29. P. 2267–2278.
8. Chen Q., Huang Z., Chen H., et al. Improvement of tumor response by manipulation of tumor oxygenation during photodynamic therapy. Photochem Photobiol 76:197–203.
9. Chen Y.C., Chen S.Y., Ho P.S., et al. Apoptosis of T-leukemia and B-myeloma cancer cells induced by hyperbaric oxygen increased phosphorylation of p38 MAPK. Leuk. 2007. Res 31. P. 805–815.
10. 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 haemorrhagic cystitis. // BJU Int. 2004. V. 94. P. 1275–1278.
11. Daruwalla J., Christophi C. Hyperbaric oxygen therapy for malignancy: a review. // World J Surg . 2006a V. 30. P. 2112–2131.
12. Daruwalla J., Christophi C. The effect of hyperbaric oxygentherapy on tumour growth in a mouse model of colorectal cancer liver metastases. // Eur J Cancer. 2006б. V. 42. P. 3304–3311.
13. Daruwalla J., Greish K., Nikfarjam M., et al. Evaluation of the effect of SMApirarubicin micelles on colorectal cancer liver metastases and of hyperbaric oxygen in CBA mice. // J Drug Target. 2007. V. 15. P. 487–495.
14. de Bock K., Mazzone M., Carmeliet P. Antiangiogenic therapy, hypoxia, and metastasis: risky liaisons, or not? // Nat Rev Clin Oncol. 2011. V. 8. P, 393–404.
15. Dische S., Senanayake F. Radiotherapy using hyperbaric oxygen in the palliation of carcinoma of colon and rectum. // Clin Radiol. 1972. V. 23. P. 512–518.
16. Dong G.C., Hu S.X., Zhao G.Y., et al. Experimental study on cytotoxic effects of hyperbaric oxygen and photodynamic therapy onmouse transplanted tumor. // Chin Med J (Engl). 1987. V. 100. P.697–702.
17. Feldmeier J., Carl U., Hartmann K., Sminia P. Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy? //Undersea Hyperb Med. 2003 V. 30. P. 1–18.
18. Feldmeier J.J., Heimbach R.D., Davolt D.A., et al. Does hyperbaric oxygen have a cancercausing or -promoting effect? A review of the pertinent literature. // Undersea Hyperb Med. 1994 V. 21. P. 467–475.
19. Ferguson S.D. Malignant gliomas: diagnosis and treatment. // Dis Mon. 2011. V. 57. P. 558–569.
20. Gill A.L., Bell C.N.A. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. // QJM. 2004. V 97. P. 385–395.
21. Godman C.A., Joshi R., Giardina C., et al. Hyperbaric oxygen treatment induces antioxidant gene expression. // Ann N Y Acad Sci. 2010. V. 1197. P. 178–183.
22. Gore A., Muralidhar M., Espey M.G., et al. Hyperoxia sensing: from molecular mechanisms to significance in disease. // J Immunotoxicol. 2010. V. 7. P. 239–254.
23. Granowitz E.V., Tonomura N., Benson R.M., et. al. Hyperbaric oxygen inhibits benign and malignant human mammary epithelial cell proliferation. // Anticancer Res. 2005. V. 25. P. 3833–3842.
24. Gray L.H., Conger A.D., Ebert M., Hornsey S., Scott O.C. The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiationas a factor in radiotherapy. // Br J Radiol. 1953. V. 26. P.638–648.
25. Haroon A.T., Patel M., Al-Mehdi A.B. Lung metastatic load limitation with hyperbaric oxygen. // Undersea Hyperb Med. 2007. V. 34. P.83–90.
26. Harris A.L. Hypoxia—a key regulatory factor in tumor growth. // Nat Rev Cancer. 2002. V. 2: P. 38–47.
27. Heys S.D., Smith I.C., Ross J.A., et al. A pilot study with long term follow up of hyperbaric oxygen pretreatment in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. // Undersea Hyperb Med. 2006. V. 33. P.33–43.
28. Hjelde A., Gederaas O.A., Krokan H.E., Brubakk A.O. Lack of effect of hyperoxia on photodynamic therapy and lipid peroxidation in three different cancer cell lines. // Med SciMonit. 2005. V. 11. P. BR351–BR356.
29. Holmquist L., Lofstedt T., Pahlman S. Effect of hypoxia on the tumor phenotype: the neuroblastoma and breast cancer models. // Adv Exp Med Biol. 2006. V.587. P. 179–193
30. Hopf H.W., Rollins M.D. Wounds: an overview of the role of oxygen. // Antioxid Redox Signal. // V. 9. P. 1183–1192.
31. Jevne C., Moen I., Salvesen G., et al. A reduction in the interstitial fluid pressure per se, does not enhance the uptake of the small molecule weight compound 5-fluorouracilinto 4T1 mammary tumours. // Drug Ther Stud. 2011. V. 1. P. 10–14.
32. Jirsa M. Jr, Pouckova P., Dolezal J., et al. Hyperbaric oxygen and photodynamic therapy in tumour-bearing nude mice. // Eur J Cancer 27:109.
33. Johnson R., Lauchlan S.C. Epidermoid carcinoma of the cervix treated by 60Co therapy and hyperbaric oxygen. In: Proceedings Int Cong of Hyperb Med. 1966. P. 648–652.
34. Johnson R.J., Wiseman N., Lauchlan S.C. The effect of hyperbaric oxygen on tumour metastases in mice. // Clin Radiol. 1971. V 22. P. 538–540.
35. Johnson R.E, Kagan A.R, Bryant TL Hyperbaric oxygen effect on experimental tumor growth. Radiology 88:775–777.
36. Kalns J.E, Krock L., Piepmeier E. Jr. The effect of hyperbaric oxygen on growth and chemosensitivity of metastatic prostate cancer. // Anticancer Res. 1998. V 18. P. 363–367.
37. Kalns J.E., Piepmeier E.H. Exposure to hyperbaric oxygen induces cell cycle perturbation in prostate cancer cells. In Vitro Cell Dev Biol Anim 35:98–101.
38. Kawasoe Y., Yokouchi M., Ueno Y., et al. Hyperbaric oxygen as a chemotherapy adjuvant in the treatment of osteosarcoma. // Oncol Rep 22:1045–1050.
39. Kindwall E. Hyperb medicine practice, 2nd edn. Best,Flagstaff.
40. Kinoshita Y., Kohshi K., Kunugita N. et al. Preservation of tumor oxygen after hyperbaric oxygenation monitored by magnetic resonance imaging. // Br J Cancer. 2000. V. 82/ P. 88–92.
41. Kluft O. Hyperbaric oxygen in experimental cancer in mice. Universiteit van Amsterdam, Amsterdam.
42. Kohshi K, Kinoshita Y, Imada H., et al. Effects of radiotherapy after hyperbaric oxygenation on malignant gliomas. // Br J Cancer. 1999. V. 80. P. 236–241.
43. Kohshi K., Yamamoto H., Nakahara A., et al. Fractionated stereotactic radiotherapy using gamma unit after hyperbaric oxygenation on recurrent high-grade gliomas. // J Neurooncol. 2007. V. 82. P. 297–303.
44. Maier A., Anegg U., Fell B., et al. Hyperbaric oxygen and photodynamic therapy in the treatment of advanced carcinoma of the cardia and the esophagus. // Lasers Surg Med. 2000a. V. 26. P. 308–315.

45. Maier A., Tomaselli F., Anegg U., et al. Combined photodynamic therapy and hyperbaric oxygenation in carcinoma of the esophagus and the esophago-gastric junction. // Eur J Cardiothorac Surg 2000б. V. 18. P.649–654, discussion 654–645.
46. Mayer R., Hamilton-Farrell M.R., van der Kleij A.J., et al. Hyperbaric oxygen and radiotherapy. // Strahlenther Onkol. 2005 V. 181. P. 113–123.
47. McCredie J.A., Inch W.R., Kruuv J., Watson T.A. Effects of hyperbaric oxygen on growth and metastases of the C3HBA tumor in the mouse. // Cancer. 1966. V. 19. P. 1537–1542.
48. Michieli P. Hypoxia, angiogenesis and cancer therapy: to breathe or not to breathe? // Cell Cycle. 2009. V.8. P.3291–3296.
49. Moen I., Jevne C., Wang J., et al. Gene expression in tumor cells and stroma in dsRed 4T1 tumors in eGFP-expressing mice with and without enhanced oxygenation. // BMC Cancer 12:21.
50. Moen I., Oyan A.M., Kalland K.H., et al. Hyperoxic treatment inducesmesenchymal-to-epithelial transition in a rat adenocarcinoma model. // PLoS. 2009a. One 4. P. e6381.
51. Moen I., Tronstad K.J., Kolmannskog O., et al. Hyperoxia increases the uptake of 5-fluorouracil in mammary tumors independently of changes in interstitial fluid pressure and tumor stroma. // BMC Cancer. 2009б. V. 9. P. 446.
52. National Cancer Institute. 2011а. Available from http://www.cancer.gov/cancertopics/types/head-and-neck (дата обращения: 12.03.2015).
53. National Cancer Institute. 2011б. Available from http://www.cancer.gov/cancertopics/types/colon-and-rectal (дата обращения: 12.03.2015).
54. National Cancer Institute. 2011в. Available from http://www.cancer.gov/cancertopics/types/leukemia (дата обращения: 13.03.2015).
55. Ogawa K., Yoshii Y., Inoue O., et al. Phase II trial of radiotherapy after hyperbaric oxygenation with chemotherapy for high-grade gliomas. Brit J of Cancer. 2006. V. 95. P. 862–868.
56. Ohgami Y., Elstad C.A., Chung E., et al. Effect of hyperbaric oxygen on the anticancer effect of artemisinin on molt-4 human leukemia cells. / Anticancer Res. 2010. V. 30. P. 4467–4470.
57. Ohguri T., Imada H., Narisada H., et al. Systemic chemotherapy using paclitaxel and carboplatin plus regional hyperthermia and hyperbaric oxygen treatment for non-small cell lung cancer with multiple pulmonary metastases: preliminary results. Int J Hyperthermia. 2009. V. 25 P.160–167.
58. Overgaard J. Hypoxic modification of radiotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck—a systematic review and meta-analysis. // Radiother Oncol. 2011. V.100. P. 22–32.
59. Peng Z.R., Zhong W.H., Liu J., Xiao P.T. Effects of the combination of hyperbaric oxygen and 5-fluorouracil on proliferation and metastasis of human nasopharyngeal carcinoma CNE-2Z cells. // Undersea Hyperb Med. 2010. V. 37. P. 141–150.
60. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B., et al. Molecular portraits of human breast tumours. // Nature. 2000. V. 406. P. 747–752.
61. Raa A., Stansberg C., Steen V.M., et al. Hyperoxia retards growth and induces apoptosis and loss of glands and blood vessels in DMBA-induced rat mammary tumors. // BMC Cancer 7:23.
62. Schonmeyr B.H., Wong A.K., Reid V.J., et al. The effect of hyperbaric oxygen treatment on squamous cell cancer growth and tumor hypoxia. // Ann Plast Surg. 2008. V. 60. P. 81–88.
63. Selvendiran K., Kuppusamy M.L., Ahmed S., et al. Oxygenation inhibits ovarian tumor growth by downregulating STAT3 and cyclin-D1 expressions. // Cancer Biol Ther. 2010. V.10 P. 386–390.
64. Shannon A.M., Bouchier-Hayes D.J., Condron C.M. Tumour hypoxia, chemotherapeutic resistance and hypoxia-related therapies. Cancer Treat Rev 29:297–307.
65. Shewell J., Thompson S.C. The effect of hyperbaric oxygen treatment on pulmonary metastasis in the C3H mouse. // Eur J Cancer. 1980. V. 16. P. 253–259.
66. Shi Y., Lee C.S., Wu J., et al. Effects of hyperbaric oxygen exposure on experimental head and neck tumor growth, oxygenation, and vasculature. // Head Neck. 2005. V. 27. P. 362–369.
67. Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R.H., et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. // Proc Natl Acad Sci U S A. 2001. V. 98. P. 10869–10874.
68. Stuhr L.E., Iversen V.V., Straume O., et al. Hyperbaric oxygen alone or combined with 5-FU attenuates growth of DMBA-induced rat mammary tumors. // Cancer Lett. 2004. V.210 P. 35–40.
69. Stuhr L.E., Raa A., Oyan A.M., et al. Hyperoxia retards growth and induces apoptosis, changes in vascular density and gene expression in transplanted gliomas in nude rats. // J Neurooncol. V. 85. P. 191–202.
70. Suit H.D., Maeda M. Hyperbaric oxygen and radiobiology of a C3H mouse mammary carcinoma. // J Natl Cancer Inst. 1967. V. 39. P. 639–652.
71. Sun T.B., Chen R.L., Hsu Y.H. The effect of hyperbaric oxygen on human oral cancer cells. // Undersea Hyperb Med. 2004. V. 31. P. 251–260.
72. Suzuki Y., Tanaka K., Neghishi D., et al. Increased distribution of carboplatin, an anti-cancer agent, to rat brains with the aid of hyperbaric oxygenation. // Xenobiotica. 2008. V. 38. P. 1471–1475.
73. Suzuki Y., Tanaka K., Negishi D., et al. Pharmacokinetic investigation of increased efficacy against malignant gliomas of carboplatin combined with hyperbaric oxygenation. // Neurol Med Chir (Tokyo). 2009. V. 49. P. 193–197, discussion 197.
74. Tang H., Sun Y., Xu C., et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on tumor growth in murine model of PC-3 prostate cancer cell line. // Urology. 2009. V. 73. P. 205–208.
75. Tang H., Zhang Z.Y., Ge J.P., et al. Effects of hyperbaric oxygen on tumor growth in the mouse model of LNCaP prostate cancer cell line. // Zhonghua Nan Ke Xue. 2009. V. 15. P. 713–716.
76. Teicher B.A. Hypoxia and drug resistance. // Cancer Metastasis. 1994. Rev. 13. P. 139–168.
77. Thiery J.P. Epithelial–mesenchymal transitions in tumour progression. // Nat Rev Cancer. V. 2. P. 442–454.
78. Thom S.R. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy. // Plas Recon Surg 2011. V. 127. Suppl 1. P. 131S–141S.
79. Tonomura N., Granowitz E.V. Hyperbaric oxygen: a potential new therapy for leukemia? Leuk Res 31:745–746.
80. van Zijl F., Krupitza G., Mikulits W. Initial steps of metastasis: cell invasion and endothelial transmigration. Mutat Res 728:23–34.
81. Vaupel P., Mayer A. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. Cancer Metastasis. 2007. Rev 26. P. 225–239.
82. Watson A.J., Collins P.D. Colon cancer: a civilization disorder. // Dig Dis. 2011. V. 29. P. 222–228.
83. Wrensch M., Minn Y., Chew T., et al. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. // Neuro Oncol. 2002. V. 4. P. 278–299.