

# Il trattamento integrato con ipertermia e chemioterapia nel tumore vescicale non muscolo-invasivo

M. RACIOPPI, E. CAPPA, A. VOLPE, D. D'AGOSTINO, P.F. BASSI

Clinica Urologica, Università Cattolica del S. Cuore, Policlinico "A. Gemelli", Roma

---

## *Integrated treatment with hyperthermia and chemotherapy for non-muscle invasive bladder cancer*

**ABSTRACT:** *Oncology-applied hyperthermia is a very old form of therapy. In recent years hyperthermia has been investigated with the aim of improving the treatment for non-muscle invasive bladder cancer to prevent relapse and disease progression, in association with mitomycin-C, a well-known chemotherapeutic agent, to enhance its effect. Target patients are those with non-muscle invasive transitional cell carcinoma, showing medium (Ta-T1, G1-2, multifocal, diameter >3 cm) or high (T1, G3, multifocal or rapidly relapsing, CIS) risk for recurrence or progression. The treatment may be prophylactic following tumor eradication, or ablative when tumor cannot be otherwise eradicated. Several studies have shown the benefits of thermochemotherapy with lower risk for relapse than other treatment options, and 66-80% complete responses following ablative treatment. This association of treatments has a synergic therapeutic effect, higher than administering hyperthermia and drug therapy as single treatment. (Urologia 2009; 76: 61-5)*

**KEY WORDS:** *Hyperthermia, Chemotherapy, Mitomycin-C, Bladder cancer*

---

**PAROLE CHIAVE:** *Ipertermia, Chemioterapia, Mitomicina-C, Carcinoma vescicale*

## Introduzione

La medicina termica interessa tutti i trattamenti basati sul trasferimento di energia termica ai tessuti del corpo per ottenere un risultato terapeutico.

Per quanto riguarda il campo oncologico, l'applicazione dell'ipertermia è una forma di terapia molto vecchia (2). Numerosi studi di base e clinici hanno dimostrato che lo stress ipertermico può modificare la sopravvivenza delle cellule tumorali in modo significativo sia in vitro che in vivo (3).

Gli effetti distruttivi del calore sui tessuti sono una

funzione della temperatura alla quale i tessuti sono portati e alla lunghezza del tempo a cui questi tessuti sono mantenuti a quella temperatura. In ogni caso quando un tessuto è riscaldato avvengono varie modificazioni fisiologiche, la maggiore delle quali è il cambiamento del flusso ematico (4). Esso è ovviamente importante nel determinare e modificare le condizioni micro-ambientali presenti nei tessuti e ciò specialmente nei tumori (5, 6). La vascolarizzazione del tumore sembra maggiormente sensibile al calore rispetto alla normale vascolarizzazione (3) e questo è il razionale per l'uso della ipertermia nel trattamento del cancro.

L'aumento del flusso ematico già a temperature di 40-42 °C causa una significativa riduzione della quota ipossica dei tumori (7) e questo fattore fornisce un forte razionale per l'applicazione dell'ipertermia nel trattamento del cancro (8).

Più che per l'effetto terapeutico diretto, l'ipertermia (41-43 °C) è comunque utilizzata in molti tipi di tumore in combinazione aumentando in maniera sinergica la risposta della radioterapia, della chemioterapia e della immunoterapia (2, 9).

Una delle acquisizioni è che le dosi di calore applicate non devono necessariamente raggiungere i livelli tossici: applicazioni più frequenti di calore a dosi più basse sembrano portare ad una riossigenazione del tumore ed alla riduzione della capacità di riparazione delle cellule tumorali, entrambi fattori critici importanti per aumentare le risposte del tumore alle radiazioni e alla chemioterapia (10).

## **Materiali e Metodi**

### *Razionale per l'uso della termochimioterapia nel tumore vescicale non muscolo-invasivo*

Il tumore della vescica è il secondo tumore dell'apparato urogenitale più comune nel mondo occidentale. Secondo dati della Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) negli ultimi 30 anni l'incidenza di questa malattia è stata in costante aumento, sia tra gli uomini che tra le donne (11). Il 70% dei pazienti presenta alla prima diagnosi una neoplasia non muscolo-invasiva (Ta,T1). Dopo la resezione endoscopica i pazienti a medio-elevato rischio recidivano sino all'80% (12, 13).

Dopo trattamenti endovesicali profilattici, circa il 65% dei pazienti con diagnosi di tumore superficiale della vescica ha avuto una recidiva di malattia ed il 10-20% di questi ha avuto una progressione di malattia verso una forma muscolo-invasiva. La chemioterapia endovesicale ha quindi mostrato un limitato impatto sulla progressione a malattia muscolo-invasiva (14).

Negli ultimi anni sono stati fatti degli studi per migliorare il trattamento dei tumori superficiali e per la prevenzione della recidiva e della progressione del tumore (15). Uno di questi prevede l'utilizzo di un mezzo fisico, nel caso l'ipertermia, in abbinamento ad un chemioterapico già conosciuto, la mitomicina C (MMC), per potenziarne l'effetto: la termochimioterapia endovesicale.

I tumori superficiali di vescica a causa della loro localizzazione endocavitaria hanno rappresentato un modello per la simultanea somministrazione di ipertermia locale e chemioterapia per lungo tempo (16).

Oltre 10 anni fa è stato riportato come la MMC a 43 °C aumenta la propria citotossicità (18).

Un chiaro effetto sinergico di MMC ed ipertermia è stato dimostrato in vitro su 4 linee cellulari umane di cancro vescicale con riduzione della proliferazione cellulare (19). Una possibile spiegazione è che anche i tumori uroteliali hanno un maggior assorbimento di MMC in condizioni di ipertermia, da attribuire verosimilmente alle modificazioni della permeabilità uroteliale indotte dalla ipertermia (20).

Altre possibilità sono che il farmaco diventi maggiormente attivo a più alte temperature o che la cellula sia meno capace di controbilanciare gli effetti tossici del farmaco. In teoria il riscaldamento del tessuto vescicale porta ad una accelerazione delle reazioni della MMC. Basandosi sul modello di Moore dell'attivazione della MMC, 5 reazioni contribuiscono al legame della MMC al DNA della cellula. Il riscaldamento a 42 °C durante la termochimioterapia accelera considerevolmente questa reazione non alterando nel contempo la MMC (19).

### *Termochimioterapia endovesicale*

La termochimioterapia endovesicale è indicata per i pazienti con tumore superficiale a cellule transizionali della vescica come trattamento profilattico dopo eradicazione del tumore, o come trattamento ablativo nei casi in cui il tumore non può essere eradicato altrimenti.

Il trattamento si basa sul riscaldamento delle pareti vescicali indotto da energia a radiofrequenza e l'instillazione endovesicale simultanea di un agente chemioterapico (MMC).

Uno speciale catetere, che possiede una piccola antenna sulla punta per l'emissione di energia generata da radiofrequenze e tre termocoppie, viene inserito nella vescica. L'antenna produce un uniforme riscaldamento della parete muscolare e della soluzione chemioterapica, mentre le termocoppie monitorizzano che la temperatura delle pareti sia mantenuta in un range sicuro intorno ai 42 °C. Il farmaco antineoplastico è introdotto attraverso lo stesso catetere e viene costantemente fatto circolare in un sistema chiuso di tubi dalla vescica al sistema e viceversa al fine di rinfrescarlo ed evitarne il surriscaldamento. Sono candidati al trattamento i pazienti con tumore a cellule transizionali non muscolo-invasivo a rischio intermedio (Ta-T1, G1-2, multifocali, diametro >3 cm) od elevato (T1, G3, multifocali o rapidamente recidivanti, CIS) di recidiva e progressione, secondo la classificazione dell'European Association of Urology (21). I pazienti trattati con termochimioterapia hanno avuto, ad un follow-up medio di 52 mesi, un tas-

so di recidiva del 17% rispetto al 58% di coloro sottoposti a trattamento convenzionale (TUR e chemioterapia).

Gofrit et al. in una casistica di 24 casi hanno osservato un tasso del 62.5% di pazienti liberi da recidiva dopo un follow-up medio di 35.5 mesi (17).

Un recente studio multicentrico europeo in pazienti con tumore vescicale Ta-T1 multiplo e/o recidivante ha mostrato un rischio di recidiva ad 1 anno del 14.3% e a 2 anni del 24.6% (14), quando in questi pazienti a rischio alto o intermedio il tasso di recidive al primo anno è del 56% (22). In un'ulteriore stratificazione che ha preso in considerazione i pazienti non BCG responsivi sottoposti a termochemioterapia, il rischio di recidive è stato del 23.1% ad 1 anno e del 41.2% a 2 anni (14) in confronto al 33% e 47% rispettivamente in coloro non sottoposti a termochemioterapia (23).

Anche altri studi confermano che le recidive sono più precoci e frequenti nei pazienti trattati con sola chemioterapia (58%) rispetto a quelli con termochemioterapia (17%) (14, 16, 17).

Per quanto riguarda il trattamento ablativo neoadiuvante, i risultati clinici mostrano un tasso di successo del 93% (risposte complete e risposte parziali) dopo 8 cicli di induzione.

Gofrit et al in una casistica di 28 pazienti hanno osservato dopo un follow-up mediano di 15.2 mesi 75% di risposte complete, mentre nel 25% non si è avuta risposta (17). Il tasso di conservazione della vescica è stato del 78.6% (17).

Anche altri studi hanno confermato un tasso di risposta completa nel 66-80% dei casi e di risposta parziale del 34% (20, 24).

Nella Tabella I sono riportati i principali effetti collaterali del trattamento (19).

Gli effetti sistemici sono rari per il basso tasso di riassorbimento della MMC dalla vescica (17). È stata riportata una concentrazione sierica massima di 69 ng/mL, ben al di sotto della concentrazione limite per la mielosoppressione di 400 ng/mL (25). La mielosoppressione come effetto sistemico è rara (0.7%) (26).

**TABELLA I - EFFETTI COLLATERALI PIÙ COMUNEMENTE OSSERVATI**

Disuria
Ematuria
Dolore pelvico
Lesione termica parete posteriore della vescica
Allergia cutanea alla mitomicina C
Stenosi uretrale

## Risultati

Dal 2006 al febbraio 2008 sono stati arruolati 17 pazienti (14 uomini e 3 donne) con tumore vescicale a cellule transizionali Ta-T1, G1-G3, Tis, multiplo e/o recidivo. Quattordici (11 uomini e 3 donne) sono globalmente valutabili. L'età media è 62.6 anni (range 30-77). Il follow-up medio è 12.4 mesi (range 2-22). In 12 casi i pazienti erano stati sottoposti ad uno o più precedenti trattamenti chemio-immunoterapici (epirubicina, MMC, BCG). Il numero medio di sedute è stato 12.5 (range 4-20). Nove pazienti (64%) sono liberi da malattia ad un follow-up di 14.2 mesi (range 3-22) e 5 (36%) hanno presentato recidive o persistenza di malattia. In particolare 6 pazienti sono stati sottoposti a trattamento profilattico ed 8 a trattamento ablativo. Dei pazienti sottoposti a trattamento profilattico 4 (66.6%) sono liberi da malattia ad un follow-up medio di 14.7 mesi (range 3-22) e 2 hanno recidivato dopo 13 e 14 mesi rispettivamente. Cinque (62.5%) degli 8 pazienti sottoposti a trattamento ablativo hanno avuto una risposta completa ad un follow-up medio di 13.8 mesi (range 9-21) e 3 hanno avuto persistenza di malattia. Dei 12 pazienti precedentemente trattati, 7 (58.3%) sono liberi da malattia ad un follow-up di 13.4 mesi (range 3-22) e 5 hanno presentato recidiva o persistenza di malattia. Progressione di malattia si è avuta solo in 1 caso.

## Conclusioni

La tecnologia per la terapia con ipertermia del cancro ha fatto molta strada dai primi studi clinici degli anni '80. Grandi miglioramenti sono stati fatti sia nel monitoraggio della temperatura sia sul controllo dell'energia erogata (1).

Molti studi hanno mostrato il beneficio della combinazione dell'ipertermia con la chemioterapia anche nel tumore non muscolo-invasivo della vescica. Questa combinazione ha un effetto terapeutico sinergico la cui efficacia è maggiore della somma di ipertermia e terapia farmacologica somministrati come singolo trattamento.

Il trattamento combinato impegna più tempo rispetto alle instillazioni usuali di chemio-immunoterapia. Comunque la riduzione delle recidive nei pazienti con tumore a rischio intermedio o alto è a favore della termochemioterapia in quanto riduce la necessità di procedure e instillazioni ripetute, mostrando un potenziale valore aggiunto proprio quando altri trattamenti hanno fallito nella prevenzione delle recidive (20).

## Riassunto

In campo oncologico, l'applicazione dell'ipertermia è una forma di terapia molto vecchia.

Negli ultimi anni tra gli studi per migliorare il trattamento dei tumori non muscolo-invasivi della vescica per la prevenzione della recidiva e della progressione del tumore c'è l'utilizzo dell'ipertermia, in abbinamento ad un chemioterapico già conosciuto, la mitomicina C, per potenziarne l'effetto.

Sono candidati al trattamento i pazienti con tumore a cellule transizionali non muscolo-invasivo a rischio intermedio (Ta-T1, G1-2, multifocali, diametro >3 cm) od elevato (T1, G3, multifocali o rapidamente recidivanti, CIS) di recidiva e progressione.

Il trattamento può essere profilattico dopo eradicazione del tumore o ablativo nei casi in cui il tumore non può essere eradicato altrimenti.

Molti studi hanno mostrato il beneficio della termochimioterapia con un rischio di recidiva più basso ri-

spetto ad altri trattamenti e risposte complete del 66-80% dei casi dopo trattamento ablativo. L'effetto terapeutico della combinazione risulta sinergico, maggiore della somma di ipertermia e terapia farmacologica somministrati come singolo trattamento.

*Gli Autori dichiarano che la ricerca riportata nel loro lavoro è stata eseguita nel rispetto della Dichiarazione di Helsinki e dei principi internazionali che regolano la ricerca sugli animali.*

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

*Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.*

Indirizzo degli Autori:

Marco Racioppi, M.D.  
Urologia, Università Cattolica del S. Cuore,  
Policlinico "A. Gemelli"  
L.go F. Vito 1, 00168 Roma  
[marco.racioppi@rm.unicatt.it](mailto:marco.racioppi@rm.unicatt.it)

## Bibliografia

1. PR Stauffer. Evolving technology for thermal therapy of cancer. *Int J Hyperthermia* 2005; 21: 731-44.
2. D Coffey, R Getzenberg, TL DeWeese. Hyperthermic biology and cancer therapies. *JAMA* 2006; 296: 445-8.
3. MW Dewhirst, Z Vujaskovic, E Jones, D Thrall. Re-setting the biologic rationale for thermal therapy. *Int J Hyperthermia* 2005; 21: 779-90.
4. P Vaupel, F Kallinowski. Physiological effects of hyperthermia In: C Streffer, editor *Recent results in cancer research Vol 104* Heidelberg, Berlin: Springer-Verlag; pp 71-109 (1987).
5. P Vaupel, F Kallinowski, P Okunieff. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic micro-environment of human tumors: A review *Cancer Res* 1989; 49: 6449-65.
6. P Vaupel, DK Kelleher. Metabolic status and reaction to heat of normal and tumor tissue In: MH Seegenschmiedt, P Fesenden, CC Vernon, editors *Thermoradiotherapy and thermochemiotherapy Vol 1* Berlin, Heidelberg, New York: Springer; pp 157-176 (1995).
7. CW Song, HJ Park, CK Lee, R Griffin. Implications of increased tumor blood flow and oxygenation caused by mild temperature hyperthermia in tumor treatment. *Int J Hyperthermia* 2005; 21: 761-7.
8. PM Corry, EP Armour. The heat shock response: Role in radiation biology and cancer therapy *Int J Hyperthermia* 2005; 21: 769-78.
9. GM Hahn, J Braun, I Har-Kedar. Thermochemotherapy: synergism between hyperthermia (42-43 degrees) and adriamycin (of bleomicin) in mammalian cell inactivation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 937-40.
10. M Brizel, SP Scully, JM Harrelson et al. Radiation therapy and hyperthermia improve the oxygenation of human soft tissue sarcomas. *Cancer Res* 1996; 56: 5347-50.
11. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Cancer Statistics Review [http://seercancer.gov/csr/1975\\_2002/results\\_merged/sect\\_27\\_urinary\\_bladderpdf](http://seercancer.gov/csr/1975_2002/results_merged/sect_27_urinary_bladderpdf) Accessed February 13, 2006.
12. M Brake, H Leortzer, R Horsch, H Keller. Long term results of intravesical BCG therapy for stage T1 superficial bladder cancer. *Urology* 200055: 673-77.
13. WH Herr. Natural history of superficial bladders tumors: 10-20 years follow-up of treated patients. *World J Urol* 1997; 15: 84-8.
14. AG van der Heijden, LA Kiemeney, ON Gofrit et al. Preliminary European results of local microwave hyperthermia and chemotherapy treatment in intermediate or high risk superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2004; 46: 65-72.
15. M Racioppi, A Volpe, R Falabella et al. Trattamenti innovativi del tumore superficiale di vescica. *Urologia* 2007; 74: 133-8.
16. R Colombo, LF Da Pozzo, A Salonia et al. Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4270-6.
17. ON Gofrit, A Shapiro, D Pode et al. Combined local bladder hyperthermia and intravesical chemotherapy for the treatment of high-grade superficial bladder cancer. *Urology* 2004; 63: 466-71.
18. AG van der Heijden, G Verhaegh, CF Jansen, JA Schalken, JA Witjes Effect of hyperthermia on the cytotoxicity of 4 chemotherapeutic agents currently used for the treatment of

- transitional cell carcinoma of the bladder: an in vitro study J Urol 2005; 173: 1375-80.
19. AG van der Heijden, CF Jansen, G Verhaegh, MA O'Donnell, JA Schalken, JA Witjes. The effect of hyperthermia on mitomycin-C induced cytotoxicity in four human bladder cancer cell lines. Eur Urol 2004; 46: 670-4.
  20. B Moskovitz, G Meyer, A Kravtsov, M Gross, A Kestin, K Biton, O Nativ. Thermo-chemotherapy for intermediate or high-risk recurrent superficial bladder cancer patients. Ann Oncol 2005; 16: 585-9.
  21. European Association of Urology Guidelines 2007.
  22. MD Shelley, H Kynaston, J Court, TJ Wilt, B Coles, K Burgon, MD Mason. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. BJU Int 2001 ; 88: 209-16.
  23. LA Kiemeny, JA Witjes, AL Verbeek, RP Heijbroek, FM Debruyne. The clinical epidemiology of superficial bladder cancer Dutch South-East Cooperative Urological Group Br J Cancer 1993; 67: 806-12.
  24. Colombo, LF Da Pozzo, A Lev, M Freschi, G Gallus, P Rigatti. Neoadjuvant combined microwave induced local hyperthermia and topical chemotherapy versus chemotherapy alone for superficial bladder cancer. J Urol 1996; 155: 1227-32.
  25. R Paroni, A Salonia, A Lev, LF Da Pozzo, G Cighetti, F Montorsi, P Rigatti, R Colombo. Effect of local hyperthermia of the bladder on mitomycin C pharmacokinetics during intravesical chemotherapy for the treatment of superficial transitional cell carcinoma. Br J Clin Pharmacol 2001; 52: 273-8.
  26. AG van der Heijden, JA Witjes. Intravesical chemotherapy: an update – new trends and perspectives. EAU Update Series 2003; 1: 71-9.

*Giunto in redazione il 10.07.2008  
Accettato il 30.09.2008*