

HOT TOPICS

IN UROLOGIA



Ruolo della termo-chemioterapia nel trattamento delle neoplasie vescicali non-muscolo invasive alla luce di dati acquisiti e di esperienze cliniche preliminari multicentriche.

F.Pellucchi, R.Colombo, N.Suardi, A.Gallina, A.Salonia, G.Zanni, C.Maccagnano, A. Briganti, F.Montorsi, P.Rigatti

Dipartimento di Urologia- Ospedale San Raffaele
Università "Vita-Salute"- Milano, Italia

Riassunto:

Obiettivi: Lo schema di trattamento per pazienti affetti da neoplasia vescicale non muscolo invasiva (NIMBC: Non Invasive Muscle Bladder Cancer), che prevede la somministrazione endovesicale di ipertermia e chemioterapia in regime combinato, è stato valutato in molti *trials* clinici nel corso degli ultimi 15 anni.

I risultati riportati nel presente lavoro sono stati ottenuti grazie all'analisi di diversi studi, sia prospettici *randomizzati*, che a singolo braccio, già presenti in letteratura. Sono state inoltre valutate le esperienze multicentriche più recenti in via di pubblicazione, al fine di ottenere un contributo alla definizione del ruolo clinico di questa modalità di trattamento, somministrabile sia con intento neoadiuvante che adiuvante.

Metodi: E' stato riportato il razionale dell'utilizzo della termo-chemioterapia endovesicale, nonché le basi fisiche e biologiche del trattamento stesso, che appaiono ampiamente supportate da recenti studi "*in vitro*". Qualora, poi, la termochemioterapia venga somministrata con intento ablativo (sia in monoterapia, che come approccio complementare all'intervento di resezione trans-uretrale della neoplasia vescicale) essa si dimostra efficace, con una percentuale di risposta completa pari a circa l'80% dei pazienti. L'approccio combinato termo-chemioterapico si è dimostrato molto più efficace della sola chemioterapia per i pazienti affetti da NIMBC ad intermedio ed alto rischio per recidiva e progressione di malattia secondo le linee guida EAU (European Association of Urology), come riportato nei *trials* prospettici randomizzati. Lavori recenti hanno inoltre descritto l'efficacia di tale modalità di trattamento in particolari sottogruppi di pazienti ovvero: quelli che presentano una elevata percentuale di recidiva di malattia, i cosiddetti "*BCG-failure*" e i pazienti affetti da carcinoma *in situ* (CIS).

Conclusioni: Diversi *trials* clinici hanno ribadito la sicurezza e l'efficacia della termo-chemioterapia endovesicale, somministrata sia con intento ablativo che profilattico, delle recidive nei pazienti affetti da NIMBC. Alla luce dei dati riportati finora in letteratura, l'indicazione elettiva al suddetto trattamento è rappresentata dai pazienti affetti da malattia multifocale e con elevata probabilità di recidiva, già sottoposti a chemioterapia locale o immunoprofilassi con BCG. Ulteriori studi multicentrici si rendono sicuramente necessari per definire gli *outcomes* clinici ed il rapporto costo/beneficio, anche in relazione ad un *follow-up* più esteso.

1. Introduzione

Le neoplasie vescicali rappresentano la sesta patologia tumorale al mondo per incidenza (3,2%); circa il 90% di esse è rappresentato dalle neoplasie

transizionali, ed il 75% risulta essere invasivo la tonaca muscolare (NMIBC) alla prima diagnosi (1,2). La gestione clinica *standard* di questo tipo di neoplasia comporta la resezione trans-uretrale (TURV) e la somministrazione intravesicale di farmaci citotossici o immunomodulanti (con

intento adiuvante), al fine di ridurre le probabilità di recidiva. Tuttavia, nonostante i risultati incoraggianti ottenuti grazie all'approccio chemio-immunoprofilattico intravesicale, il 30-85% dei pazienti presenta una recidiva dopo il trattamento endoscopico, aumentando dunque, in modo significativo, la prevalenza della neoplasia vescicale stessa. Inoltre, una percentuale non trascurabile di questi pazienti (pari al 5-35%), presenta aumento di grado e/o stadio della malattia alla recidiva. Allo stato attuale, la immunoprofilassi endovesicale con BCG è universalmente riconosciuta come la più efficace; tuttavia essa risulta spesso gravata da una elevata incidenza di sintomi di tossicità sia locale che sistemica, di gravità tale da comportare l'interruzione del trattamento stesso da parte di alcuni pazienti. Quindi, per quanto attiene ai pazienti affetti da NIMBC, si rende mandatario lo sviluppo di opzioni terapeutiche di comprovata efficacia e tollerabilità, in considerazione dell'alto tasso di interruzione dei trattamenti endovesicali, dell'impatto negativo sulla qualità della vita dei pazienti stessi e dell'elevato costo sociale. L'utilizzo combinato di termo- e chemio-terapia locale rappresenta un nuovo approccio clinico a questa tipologia di pazienti, specialmente per quelli ad intermedio (IR) e alto rischio (HR) di recidiva (secondo la classificazione delle categorie di rischio EAU) (3).

La somministrazione della termo-chemioterapia è stata da sempre considerata come un valido approccio terapeutico, grazie alla facile

raggiungibilità del bersaglio tumorale, sito in sede vescicale e, quindi, facilmente aggredibile per via trans-uretrale. Diversi modelli sperimentali sia "in vitro" che "in vivo" hanno dimostrato un effetto sinergico dell'ipertermia locale (a temperatura compresa tra 40 e 44°C), utilizzata in combinazione con l'instillazione di farmaci citotossici (mitomicina C, doxorubicina, cisplatino, bleomicina, gemcitabina, Thio-thepa) (4-9). Il razionale di tale approccio si basa sull'associazione tra l'intrinseca sensibilità delle cellule tumorali alla ipertermia, e l'aumento del passaggio intra-cellulare del farmaco citostatico, con conseguente maggior legame al DNA. Diversi fattori fisici favoriscono la diffusione delle particelle; tra essi si annoverano: le dimensioni molecolari, il gradiente di concentrazione, la distanza e la superficie di diffusione, la permeabilità e l'ipertermia stessa. Infatti, l'energia disponibile per la diffusione, ed il tasso di diffusione stesso, aumentano proporzionalmente con l'aumento della temperatura. Anche la riduzione della soglia di energia necessaria alla attivazione enzimatica, che rappresenta poi il fattore biologico, avviene ad una temperatura compresa tra i 41°C e i 45°C.

Pertanto, sia i fattori fisici che quelli biologici concorrono a spiegare l'effetto sinergico anti-neoplastico di questo trattamento combinato.

Fig. 1 Linee cellulari umane di neoplasia vescicale in crescita: effetto sinergico (in percentuale) della ipertermia della durata di un'ora, alla temperatura 43.8°C, in combinazione con la chemioterapia, rispetto alla temperatura di 37°C. [tratto da van der Heijden AG et al. Eur Urol 2004].

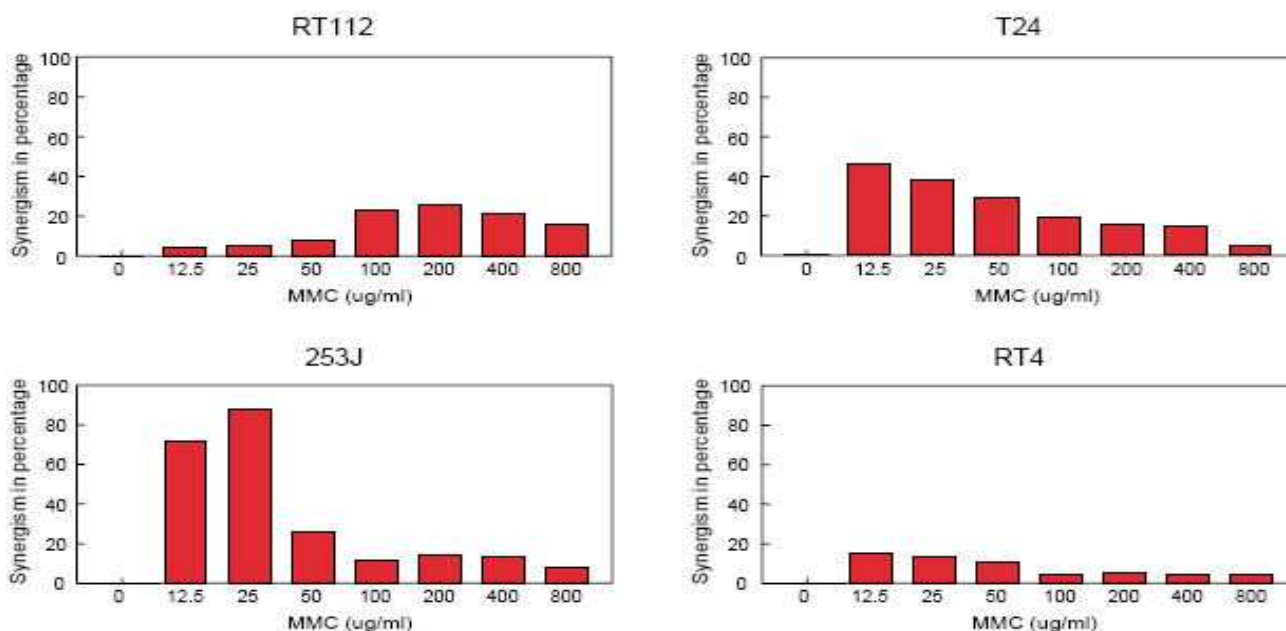
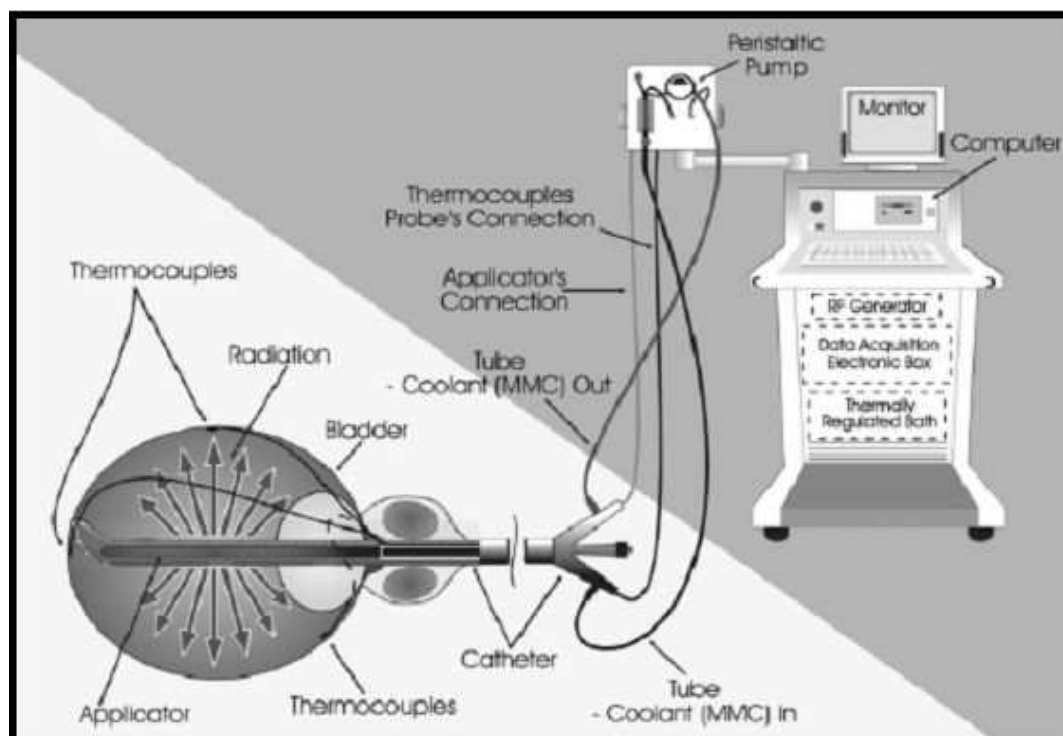


Fig. 2A Synergo® System



2. Materiali e metodi

2.1 Studi "in vitro"

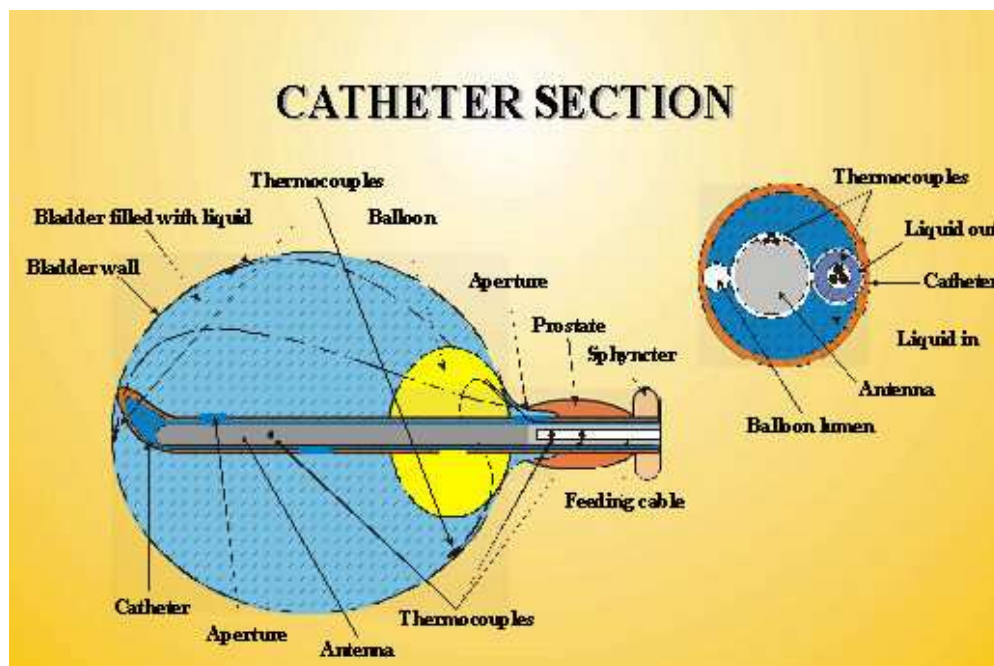
Recenti studi "in vitro" hanno riportato alcuni risultati relativi alla associazione termo-chemioterapia, di importanza tale da influenzare anche i modelli sperimentali "in vivo". In particolare, van der Heijden e Coll. hanno posto a confronto l'efficacia della mitomicina C (MMC) somministrata da sola ed in associazione con l'ipertermia (10). Sono state studiate delle linee cellulari umane di neoplasia vescicale RT112, RT4, 253J e T24, trattate con concentrazioni crescenti di MMC da 0 a 400 ug/ml alla temperatura di 37°C o 43°C. E' stata dunque dimostrata una riduzione della proliferazione cellulare dopo trattamento con concentrazioni crescenti di MMC [Fig. 1]. Inoltre, è stato riscontrato un effetto sinergico della ipertermia con diverse concentrazioni di MMC rispetto alla inibizione della proliferazione cellulare; nelle cellule trattate con ipertermia senza MMC, invece, non è stata notata alcuna differenza sulla proliferazione tra i 37°C e i 43°C. In un altro studio, sempre di van der Heijden e Coll, è stata valutata la citotossicità di 4 differenti agenti chemioterapici, somministrati in combinazione con l'ipertermia (11). Le linee cellulari sono state trattate per 60 minuti con concentrazioni crescenti di MMC, epirubicina, gemcitabina e EO9, ad una

temperatura di 37°C e 43°C. Anche in questo caso si è resa evidente una riduzione della proliferazione cellulare direttamente proporzionale all'aumentare delle concentrazioni di chemioterapico applicate. In particolare, il farmaco EO9 ha dimostrato la maggiore potenza ad ogni temperatura; mentre un differente livello di sinergismo si è registrato per la epirubicina e la MMC e, in misura minore, per la gemcitabina. Non stata poi documentata una significativa capacità di inibizione sulla proliferazione cellulare per l'ipertermia utilizzata da sola. In conclusione, questo lavoro ha dimostrato che l'associazione tra chemioterapia ed ipertermia comporta un effetto antitumorale maggiore in tutte le linee cellulari e per tutti i chemioterapici utilizzati, anche se a concentrazioni e tempi di esposizione diversi tra loro.

2.2 Dispositivi di utilizzo della termo-chemioterapia

A partire 1990 è stato sviluppato e clinicamente testato un sistema di applicazione endocavitaria di micro-onde per lo sviluppo di ipertermia, associato ad un circuito per la somministrazione di farmaci endovesicali per il trattamento dei soggetti affetti da NMIBC. La parte critica di questo sistema (Synergo®) [Fig.2A] è rappresentata da un particolare catetere trans-uretrale, costituito da plurime vie operative separate l'una dall'altra: in virtù della sua conformazione, esso permette l'inserimento in vescica del generatore di micro-

Fig. 2B. Catetere transuretrale operativo Synergo®. In sezione si possono apprezzare le diverse vie operative: inserzione dell'applicatore delle micro-onde, set dei recettori termici, palloncino, circuito chiuso per l'introduzione ("in") e la fuoriuscita ("out") del farmaco chemioterapico.



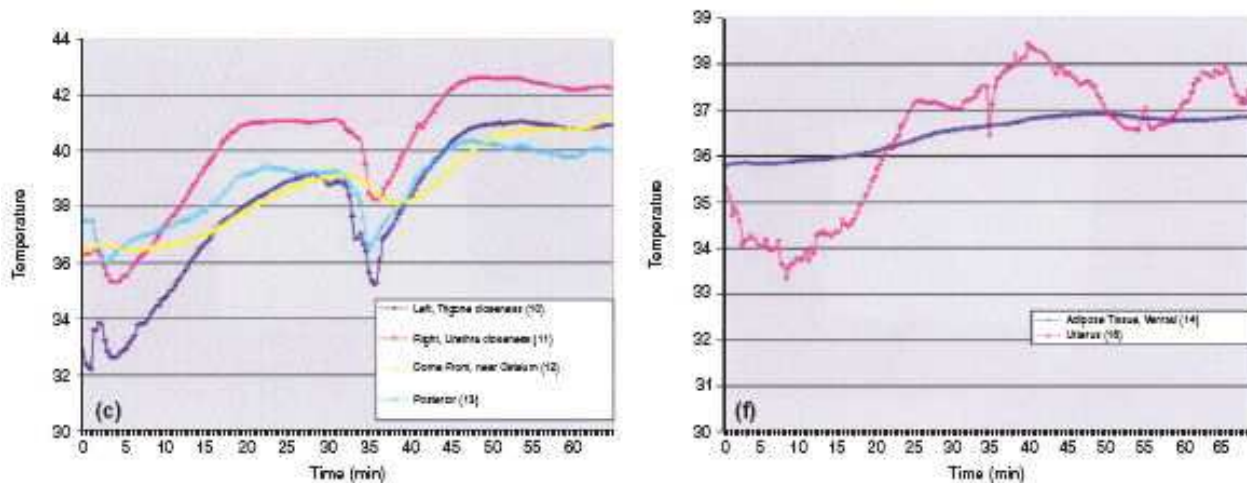
onde (per lo sviluppo dell'ipertermia), di un set di recettori termici (per la misurazione della temperatura endovesicale) e di un circuito di somministrazione del farmaco endovesicale. Le caratteristiche fisiche dell'applicatore endovesicale sono state definite dopo ripetute valutazioni sperimentali. L'applicatore sviluppa frequenza pari a 915-MHz, e permette una diretta irradiazione delle pareti vescicali. La distribuzione dell'energia, che avviene secondo modalità "ellittica", comporta la massima irradiazione di energia sulla parte media dell'applicatore (che corrisponde alle pareti laterali della vescica durante le sessioni operative) e la minima irradiazione alle estremità dell'applicatore stesso (che corrispondono al collo vescicale e alla parete vescicale posteriore). I test eseguiti hanno dimostrato un aumento omogeneo della temperatura su tutta la superficie vescicale, con una netta riduzione della stessa nella parete vescicale a 3-5 mm di profondità. Questa caratteristica risulta di particolare utilità per li NMIBC. Inoltre, un circuito chiuso connette il catetere ad un sistema informatico [Fig 2B] che permette, a sua volta, una continua circolazione sia di energia che di farmaco, con un bilancio "in-out" del farmaco stesso, tale da mantenere stabile il volume, la concentrazione e la temperatura, per l'intera durata della sessione di trattamento

2.3 Studi "in vivo"

La sicurezza della termo-chemioterapia con ausilio del sistema Synergo® è stata verificata anche

grazie all'utilizzo di alcuni modelli "in vivo" (12). Rath-Wolfson e al. (13) hanno valutato la sicurezza della temperatura applicata sia alla parete vescicale che ai tessuti circostanti di pecore anestetizzate, utilizzando un catetere vescicale munito di sonda a radio-frequenze Synergo® durante l'instillazione di MMC, per una durata complessiva di 60 minuti. Sono stati impiantati per via chirurgica 15-13 recettori termici, sia a livello della superficie esterna ed interna delle pareti vescicali, che a livello degli organi adiacenti, al fine di monitorare le variazioni di temperatura durante la sessione di trattamento. I parametri di riferimento erano rappresentati da una temperatura intravesicale inferiore ai 46°C ed una temperatura esterna inferiore ai 45°C. Si è proceduto ad instillazione vescicale con 50 ml di soluzione chemioterapica (400 ug/ml di MMC in acqua distillata); gli animali sono stati poi sacrificati al termine della procedura. Il gruppo di controllo era costituito da pecore sottoposte ad interventi di un chirurgia toracica. L'esame istopatologico ha dimostrato dei foci di edema e di emorragia, con infiammazione della lamina propria e della sierosa, in entrambi i gruppi. E' stato poi dimostrato che l'associazione termo-chemioterapia non espone a danni né la vescica e né gli organi adiacenti, e che tutte le alterazioni causate dal trattamento sono reversibili. Le temperature endovesicali erano comprese tra i 42°C e i 46°C, in relazione al posizionamento dei sensori termici, e le temperature massime registrate a livello degli organi adiacenti risultavano comunque simili al livello inferiore delle temperature registrate sulla superficie vescicale

Fig. 3: La temperatura esterna della vescica è stata aumentata a 40°C per un periodo di tempo limitato. Per la maggior parte del trattamento, la temperatura esterna alla vescica è rimasta intorno ai 38 °C, per ragioni di sicurezza. La temperatura degli organi adiacenti è stata lievemente aumentata a 38.4 °C. Per la maggior parte del trattamento, la temperatura esterna alla vescica è rimasta compresa nel *range* 37–38 °C, per ragioni di sicurezza. Essa risultava principalmente influenzata dalle variazioni di temperatura corporea, a loro volta



[Fig.3]. Tuttavia, non si può prescindere dal considerare che questi risultati non possono essere considerati del tutto applicabili alla pratica clinica, nella quale le sessioni di trattamento sono comunque plurime.

2.4 Studi immuno-istochimici

L'efficacia del trattamento termo-chemioterapico è stata verificata anche in ambito immuno-istochimico. In un recente studio di van der Heijden [14], sono stati analizzati 15 pazienti affetti da carcinoma uroteliale vescicale ad alto grado della vescica, sottoposti a biopsia vescicale o cistectomia, suddivisi in cinque gruppi, composti da tre pazienti ciascuno: soggetti sottoposti a terapia endovesicale due giorni prima dell'intervento con MMC (gruppo 1), con ipertermia (gruppo 2), con termo-chemioterapia (gruppo 3); pazienti sottoposti a sei cicli di termo-chemioterapia prima dell'intervento di cistectomia (gruppo 4); gruppo di controllo (gruppo 5).

I campioni sono stati analizzati con ematosilina-eosina, anticorpi monoclonali Ki-67 e anticorpi monoclonali p53. E' stata dimostrata una riduzione della attività di p53 in 6/9 pazienti trattati con ipertermia. Pertanto, sulla base di questo studio, si può ipotizzare un ruolo della termo-chemioterapia nella riduzione della proliferazione cellulare e della attività di p53, utile nella cura del NIMBC.

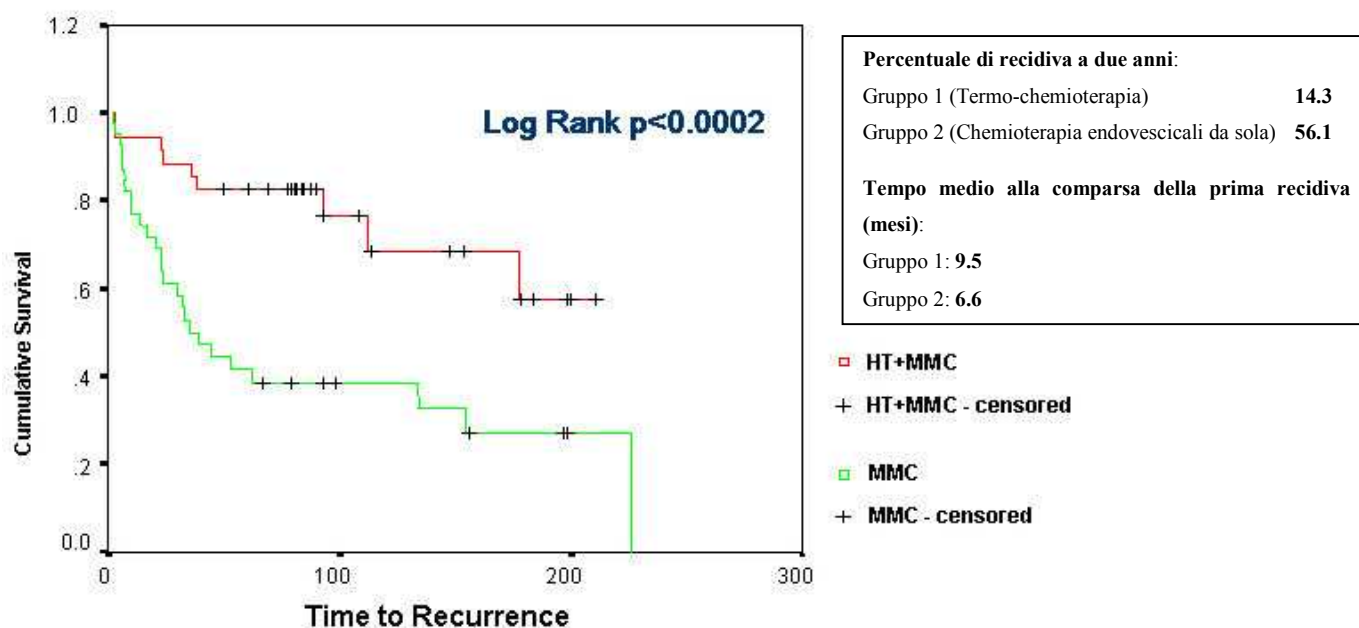
2.5 La termochemioterapia locale come "trattamento adiuvante" dopo resezione transuretrale di neoplasie vescicali

Attualmente, la termo-chemioterapia locale viene principalmente indicata a scopo profilattico

relativamente alle recidive di NIMBC post-TURV nei pazienti IR o HR per recidiva e progressione di malattia secondo le linee guida EAU. Diversi studi clinici ne hanno saggiato la sicurezza: a tal proposito, in un *trial* clinico prospettico, multicentrico, *randomizzato*, condotto tra il 1994 e il 1999, si sono posti a confronto i risultati della termo-chemioterapia locale con quelli della chemioterapia da sola (15). Gli *end-points* primari in termini di efficacia sono stati identificati nella sopravvivenza libera da recidiva di malattia e nella probabilità stimata di recidiva. Lo studio includeva solo pazienti a rischio intermedio/elevato di recidiva, con conferma cistoscopica e/o istologica di assenza di malattia post-TURV, e con citologia urinaria negativa post-TURV. I pazienti sono stati *randomizzati* per essere sottoposti a ciclo di ipertemia locale + chemioterapia con Synergo® (HT + MMC, n=42) e chemioterapia endovesicale da sola (MMC, n= 41). In entrambi i gruppi, la chemioterapia prevedeva l'utilizzo di MMC, 20 mg in 50 ml di acqua distillata, espulsa tramite atto minzionale a 30 minuti dalla instillazione. Nel gruppo HT-MMC, la temperatura media della parete vescicale era pari a 42.5°C. La durata media di ciascuna sessione era pari a 60 minuti in entrambi i gruppi.

I risultati clinici ad un *follow-up* minimo di 24 mesi hanno dimostrato una indiscutibile superiorità della termo-chemioterapia rispetto alla chemioterapia endovesicale da sola, in termini di sopravvivenza libera da recidiva di malattia, con una percentuale di recidiva pari al 14.3% per i soggetti trattati con HT + MMC e pari al 56.1% per i pazienti trattati solo MMC (log rank $p > 0.0002$) [fig. 4]. Il tempo alla recidiva era pari a 9.5 mesi nel braccio con trattamento combinato e pari

Fig. 4. Analisi secondo le curve di Kaplan-Meier dell'intervallo libero da recidiva (minimo: 24 mesi)



a 6.6 mesi nel gruppo in monoterapia. Non è stata evidenziata, invece, alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per quanto concerne la tossicità, sia locale che sistemica. Nel dicembre 2007, poi, sono stati analizzati i dati di *follow-up* lungo termine relativi a 75/83 soggetti originariamente inclusi nello studio, prendendo in esame il numero delle recidive, la percentuale di progressione e le cause di morte. Il *follow-up* mediano nei pazienti senza evidenza di malattia è stato pari a 90 mesi. L'aspettativa di 10 anni liberi da malattia è stata documentata nel 53% del gruppo HT-MMC rispetto al 15% del gruppo MMC ($p < 0.0001$) [Fig. 5]. La percentuale di risparmio della vescica (*bladder sparing*) è risultata pari al 91 % per il

gruppo HT-MMC rispetto a MMC [fig. 6]. Non è stata riportata alcuna tossicità tale studio rappresenta l'unico *trial* prospettico e *randomizzato* inerente la termochemioterapia adiuvante in pazienti selezionati affetti da NIMBC. L'elevata percentuale di pazienti liberi da recidiva di malattia (56.3%) e da progressione (81%), ad un *follow-up* medio di 10 anni, sembra confermare la superiorità dell'approccio combinato rispetto alla chemioterapia *standard*.

Diversi studi non *randomizzati* hanno poi analizzato l'efficacia della termo-chemioterapia locale con ausilio di Synergo® (16-18). Nel 2004 van der Heijden e Coll. hanno riportato i risultati della prima esperienza cumulativa multicentrica inerente il ruolo della termo-chemioterapia locale

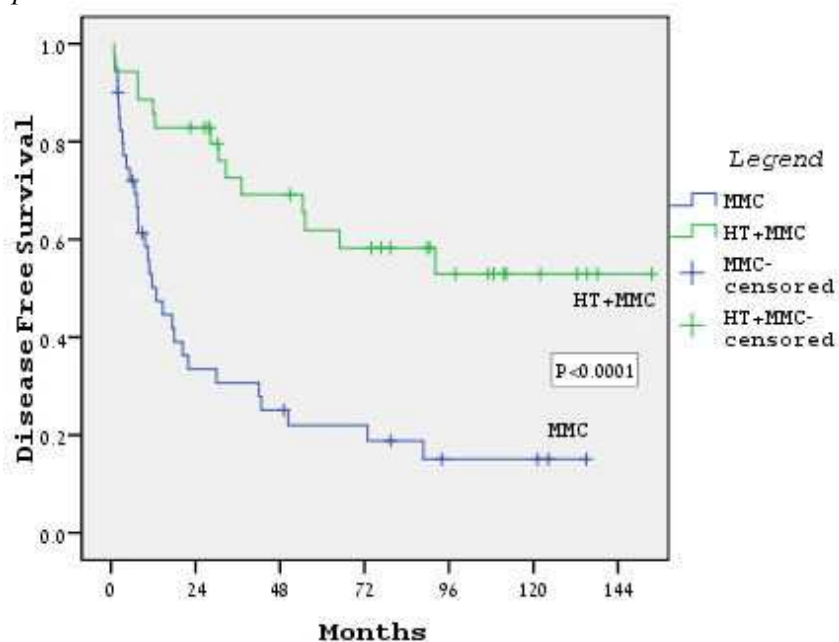
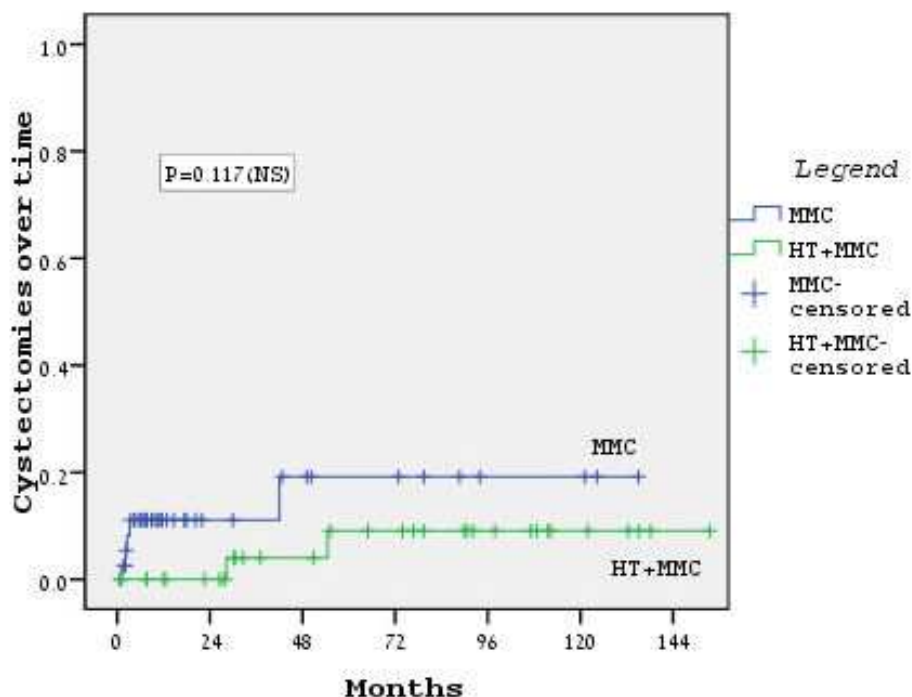
Fig. 5 Intervallo di tempo libero da malattia secondo le curve di Kaplan-Meier, secondo lo schema di trattamento. *Follow-up* minimo: 5 anni.

Fig. 6 Incidenza di cistectomie nel tempo ad un *follow-up* minimo pari a 5 anni.

con intento adiuvante (19). Gli Autori hanno analizzato i dati relativi a 37 pazienti IR e HR secondo le linee guida EAU. Di questi, il 78 % era già stato trattato con chemioterapia standard o con BCG, ma senza successo. L'età media della popolazione in studio era pari a 67 anni (*range*: 32-98), con una media di 3.4 recidive dopo Synergo®. La modalità di trattamento era *standard*: un ciclo induttivo di 1 instillazione alla settimana per sei settimane con MMC, seguite da 1

instillazione al mese per 2-6 mesi con lo stesso farmaco, alla dose/concentrazione di 20 + 20 mg/40 ml, in combinazione con ipertermia locale, alla temperatura media di 42.5°C. In questo studio, la percentuale complessiva di recidiva è risultata pari all'85.7% a 12 mesi e al 75.4% a 24 mesi. In particolare le curve di Kaplan-Meier hanno evidenziato, poi, una percentuale di sopravvivenza da malattia pari al 64 % per i pazienti HR e pari al 92% per quelli IR [Fig. 7]. Inoltre, questi dati

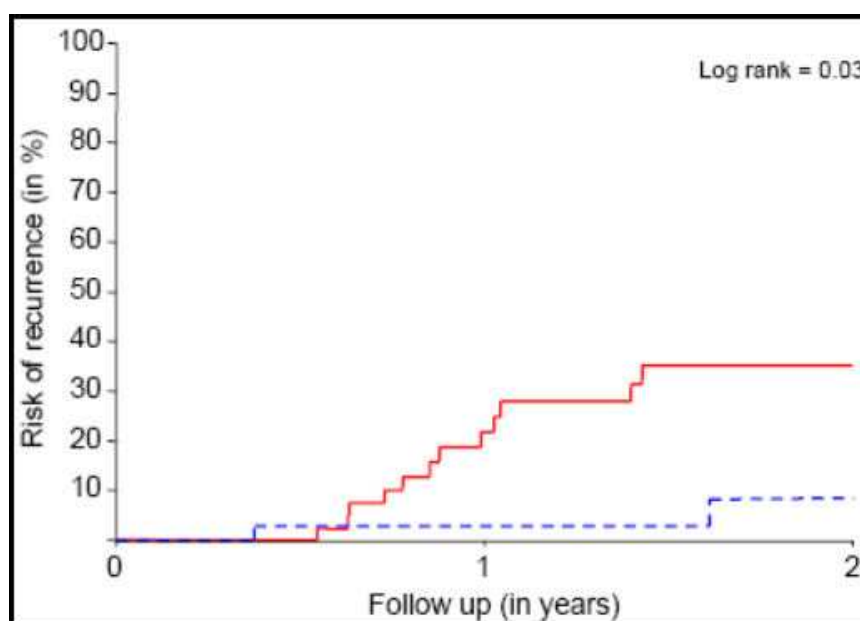


Fig. 7. Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier relative al tempo della comparsa della prima recidiva relativamente ai pazienti affetti da neoplasia a cellule transizionali ad alto rischio (linea continua) e a rischio intermedio (linea tratteggiata). A 24 mesi il 64% dei pazienti ad alto rischio ed and 92% dei pazienti a rischio intermedio sono risultati liberi da malattia (Log rank test $p=0.03$). [Adattato da van der Heijden AG Eur Urol. 2004 Jul;46(1):65-71].

preliminari hanno dimostrato una potenziale correlazione tra il numero delle sessioni e l'efficacia della risposta clinica. In particolare, una sub-analisi dei pazienti "BCG-failure" ha posto in evidenza una percentuale di sopravvivenza libera da malattia pari al 76.9% al primo anno e pari al 58.8% nel secondo anno.

Anche differenti *reports* monocentrici hanno corroborato questi risultati. Gofrit e coll. hanno analizzato i risultati dell'approccio Synergo® esclusivamente in pazienti con patologia G3 (secondo la classificazione WHO del 1973) (16). Gli Autori hanno riportato una percentuale di recidiva pari al 62.5% ad un *follow-up* mediano di 35 mesi. Moskovitz e Coll. hanno documentato i risultati relativi ad un piccolo gruppo di 23 pazienti affetti da NIMBC HR dopo chemioprolifassi *standard*, riportando una percentuale di recidiva pari al 91% 12 mesi dopo Synergo® (*follow-up* a breve termine) (18).

In uno studio cumulativo coinvolgente 248 pazienti, sono state prese in considerazione le variabili predittive di fallimento del trattamento con termo-chemioterapia con ausilio di analisi uni- e multivariate COX; esse erano rappresentate da: età, sesso, categoria di rischio secondo EAU, presenza di CIS, pregresse instillazioni endovesicali, stadio e grado del tumore resecato in corso di ultima resezione, intervallo libero da recidiva di malattia e numero di sessioni Synergo®. I fattori indipendenti di recidiva dopo termo-chemioterapia sono stati individuati nel fallimento rispetto a precedenti instillazioni, nella brevità dell'intervallo libero da recidiva e, infine nel numero complessivo delle sessioni Synergo®. Tutti gli studi inerenti la termo-chemioterapia con intento adiuvante hanno posto in evidenza un aumento della tossicità locale rispetto alla chemioterapia *standard*, anche se in modo non statisticamente significativo. Questo può essere considerato come un fattore limitante nella selezione dei pazienti. I principali eventi avversi erano rappresentati da disuria, urgenza minzionale e stranguria. In tutti i casi, i sintomi scomparivano rapidamente (24-72 ore dopo la sessione), senza *discomfort* a lungo termine. Complessivamente, l'8% dei pazienti sottoposti a termo-chemioterapia ha interrotto il trattamento per comparsa di *rash* cutaneo rispetto al 6 % della terapia *standard* (valore statisticamente non significativo).

2.6 Termochemioterapia nei pazienti "BCG-failure"

Il trattamento endovesicale con il bacillo di Calmette e Guérin (BCG) rappresenta, allo stato attuale, l'approccio adiuvante più utilizzato per i pazienti affetti da NIMBC HR. E' unanimemente

accettato che i pazienti che presentino neoplasia residua dopo terapia con BCG hanno una prognosi peggiore. Secondo quanto indicato dai *reports* più recenti, la percentuale di sopravvivenza libera da malattia a due anni, varia in un *range* compreso tra l'8 ed il 48%, a secondo delle diverse combinazioni (20-22). I risultati migliori sono stati descritti da O'Donnell e Coll, che hanno riportato una sopravvivenza libera da progressione pari al 48%, relativamente all'utilizzo dell'approccio combinato tra BCG a basso dosaggio e alpha2B-interferone, secondo un complesso schema di somministrazione (23). Nella maggior parte dei casi, infatti, i pazienti "BCG-failure" sono candidati a cistectomia radicale, a causa dell'elevato rischio di progressione di malattia.

In uno studio retrospettivo cumulativo in fase di pubblicazione, gli Autori hanno valutato i dati relativi a 111 pazienti con NMIBC, HR, "BCG failure", trattati quindi termochemioterapia Synergo®. I pazienti affetti da CIS sono stati esclusi dall'analisi. La popolazione in studio comprendeva, quindi, pazienti BCG-refrattari (38%), BCG-resistenti (5%) e pazienti con recidiva a breve ed intermedio termine dopo ciclo terapeutico con BCG (51%). Tutti i pazienti sono stati trattati tra il 1996 ed il 2007 con lo stesso schema di somministrazione (MMC 20 + 20/40 ml X2/sessione; 6-8 sessioni come ciclo induttivo e 2-4 sessioni in mantenimento). In questo studio, 105 pazienti definiti come "BCG-failure" secondo i criteri di O'Connell, sono risultati includibili per la valutazione dell'efficacia a 28 mesi di *follow-up* (*range*: 2.4-72). In questo specifico sottogruppo, la sopravvivenza libera da recidiva, analizzata secondo le curve di Kaplan-Meier, è risultata pari all' 85% ad un anno ed al 56% a due anni. Questo studio non è stato però in grado di dimostrare una differenza statisticamente significativa correlabile alle caratteristiche cliniche del "BCG-failure" (refrattario vs resistente vs ricorrente). Secondo questa esperienza multicentrica preliminare, il trattamento combinato con Synergo® per i pazienti "BCG-failure" sembra essere più efficace, rispetto agli altri trattamenti "bladder-sparing". Tuttavia, solo studi comparativi di maggiori dimensioni saranno in grado di dimostrare se la termo-terapia può rappresentare un'alternativa sicura e valida alla cistectomia radicale.

2.7 Termo-chemioterapia nei pazienti affetti da "carcinoma in situ"

Il trattamento del CIS recidivo o resistente dopo il trattamento di prima linea con il BCG rappresenta uno degli argomenti più controversi in ambito uro-oncologico contemporaneo. Nonostante una elevata percentuale di risposta positiva al

trattamento con BCG (30-50%), un numero significativo di pazienti non trae beneficio da questa terapia, a causa della intolleranza al farmaco e alla rapida comparsa di recidiva di malattia (24, 25). Esiste un unanime consenso riguardo il significato prognostico negativo della persistenza/ricorrenza del CIS dopo trattamento con BCG; per questa tipologia di pazienti, infatti, la terapia ovunque accettata è rappresentata dalla cistectomia radicale. La termo-chemioterapia è stata studiata proprio come alternativa alla cistectomia radicale. In uno studio multicentrico "in press" sono stati analizzati i dati relativi a 35 pazienti con CIS solitario (ovvero non associato a tumore di tipo papillare) "BCG-failures" [a causa di tossicità locale (18%), refrattarietà (38%), ricorrenza (15%) e recidiva (29%)], trattati poi con Synergo®.

Lo schema di somministrazione includeva sia il ciclo induttivo che il ciclo di mantenimento con MMC alla medesima dose/concentrazione, e con temperatura endovescicale simile a quella utilizzata per i pazienti "BCG-failure". La risposta clinica è stata valutata con cistoscopia e campionamento biotipico vescicale multiplo, in termini risposta immediata al trattamento. Un numero maggiore di pazienti e un follow-up minimo di 24 mesi renderanno più chiaro il ruolo attuale della termochemioterapia nei pazienti affetti da CIS.

2.7 Termochemioterapia come trattamento "neo-adiuvante"

Il ruolo potenziale della termochemioterapia è

sempre sembrato molto interessante per quanto attiene al trattamento definitivo dei pazienti affetti da NIMBC, come opzione radicale, sia pre- che post-TURV. A seguito dei risultati preliminari riportati sia in studi multicentrici prospettici randomizzati (26,27) che monocentrici (28), condotti tra il 1994 ed il 1998, molti Autori hanno indagato il ruolo della termo-chemioterapia con approccio neoadiuvante. L'esperienza più importante è stata riportata in uno studio internazionale cumulativo, condotto tra il 2000 ed il 2007, che ha incluso 219 pazienti trattati con Synergo® con intento ablativo, prima della resezione endoscopica. Secondo le linee guida EAU, l'85% dei pazienti è ad alto rischio, con un numero medio di recidive pari 4.2 prima della termochemioterapia. Per ottenere l'effetto ablativo, però, lo schema di somministrazione risulta complessivamente più aggressivo di quello utilizzato con intento profilattico (MMC 40 mg/40 ml per due /sessione e T pari a 42-5°C). Tutti i pazienti valutati sono stati sottoposti a TURV alla fine dello schema di trattamento combinato. La valutazione istologica ha dimostrato una risposta completa nell'80% dei casi, parziale nel 14% e nessuna risposta nel 6% dei casi. Una particolare indicazione alla termo-chemioterapia con intento ablativo coinvolge pazienti candidati alla cistectomia (approccio "bladder sparing"). Allo stato attuale, lo studio più ampio include 61 pazienti affetti da NIMBC con un elevata percentuale di recidiva (numero medio delle recidive: 5.8) dopo BCG e/o chemioterapia, con esteso coinvolgimento della mucosa vescicale e/o malattia non emendabile alla TURV. Secondo i

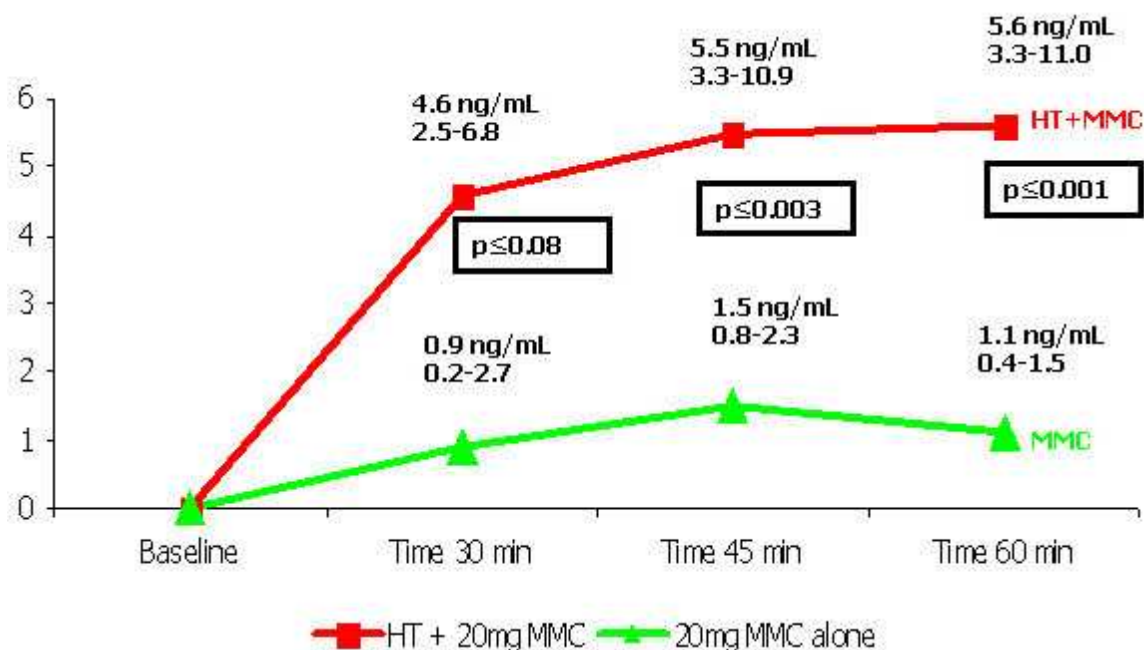


Fig. 8. Concentrazione plasmatica media della MMC determinata con cromatografia liquida ad alta performance (HPLC) nei pazienti trattati con termochemioterapia rispetto a quelli trattati con chemioterapia da sola. I samples plasmatici sono stati analizzati ogni 15 minuti.

dati relativi a tale esperienza, la percentuale di preservazione della vescica a 1 anno era pari all'80% e a due anni era pari al 44 %.

La più alta dose/concentrazione del farmaco citotossico e la temperatura endovesicale più alta usati nell'approccio ablativo possono spiegare l'elevata percentuale di tossicità locale rispetto a quello profilattico. Disuria, stranguria ed urgenza sono stati riportati rispettivamente nel 28%, 22% e nel 32% dei pazienti. Inoltre, è stata documentata nella metà dei pazienti una reazione termica localizzata a livello della parete vescicale posteriore. La complicanza più grave a seguito del trattamento ablativo è stata la riduzione della capacità vescicale, che ha causato una incontinenza urinaria moderata/grave nel 7.1% dei pazienti.

Per quanto concerne la tossicità sistemica, uno studio di farmacodinamica che ha utilizzato la cromatografia liquida ad alta performance (HPLC) ha dimostrato che l'assorbimento plasmatico della MMC, somministrata per via endovesicale, è significativamente superiore se si aggiunge l'ipertermia (29). L'assorbimento è direttamente correlato sia alla dose/concentrazione del farmaco che alla temperatura. Inoltre, le concentrazioni più alte di MMC (76 ng/mL) sono state registrate nei pazienti trattati con lo schema più aggressivo, ed è risultato comunque significativamente inferiore ai livelli di mielotossicità (400 ng/mL) universalmente accettati per questo farmaco [fig.8]. Nessuna alterazione della funzionalità renale, epatica e dei parametri ematologici è stata registrata.

4. Discussione e Conclusioni

Sia la sicurezza che l'efficacia della termochimioterapia per il trattamento di pazienti affetti da MIMBC sono state chiaramente documentate da diversi studi sperimentali e clinici. La termochimioterapia con intento adiuvante ha inoltre dimostrato di essere superiore alla chemioterapia endovesicale *standard* sia in diversi *trials* multicentrici, prospettici e randomizzati, che in studi monocentrici a braccio singolo. Risultati incoraggianti sono stati ottenuti in via preliminare in alcuni sottogruppi di pazienti come quelli affetti da CIS o "BCG-failure". Certamente, si rendono necessari ulteriori studi multicentrici per confermare i risultati clinici e per verificare sia l'analisi costo/efficacia che il *follow-up* a lungo termine.

Bibliografia

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*, 2001, 94: 153-156
- [2] Negri E, La Vecchia C. Epidemiology and prevention of bladder cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2001, 10: 7-12
- [3] Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Oosterlinck W., et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006, 49: 466-477
- [4] Hahn GM, Li GC. Interaction of hyperthermia and drugs: treatments and probes. *Natl Cancer Inst Monogr* 1982, 61: 317-323
- [5] Hahn GM. Potential for therapy of drugs and hyperthermia. *Cancer Res* 1979, 39: 2264-2269
- [6] Marmor JB. Interaction of hyperthermia and chemotherapy in animals. *Cancer Res*, part 2, 1979, 39: 2269-2274
- [7] Roizin-Towle L, Hall EJ, Capuano L. Interaction of hyperthermia and cytotoxic agents. *Natl Cancer Inst Monogr*, 1982, 61: 149-155
- [8] Nakajima K and Hisazumi H. Enhanced radioinduced cytotoxicity of cultured human bladder cancer cell using 43 degrees C hyperthermia or anticancer drugs. *Urol Res*, 1987, 15: 255-261
- [9] Overgaard J. The rationale for clinical trials. In *Practical aspects of Clinical Hyperthermia*. Edited by Field SB and Hand JW. London: Taylor and Francis 1990, pp 213-241
- [10] van der Heijden AG, Jansen CF, Verhaegh G, O'Donnell MA, Schalken JA, Witjes JA. The effect of hyperthermia on mitomycin-C induced cytotoxicity in four human bladder cancer cell lines. *Eur Urol* 2004; 46(5): 670-674
- [11] van der Heijden AG, Verhaegh G, Jansen CF, Schalken JA, Witjes JA. Effect of hyperthermia on the cytotoxicity of 4 chemotherapeutic agents currently used for the treatment of transitional cell carcinoma. *J Urol* 2005; 173(4): 1375-1380
- [12] Mauroy B, Bonnal JL, Prevost B, Chve M, Lhotellier V, Sozanski JP, Vanseymortier L, Stefaniak X. Study of the synergy of microwave hyperthermia/intravesical chemotherapy in the prevention of recurrences of superficial tumors of the bladder. *Prog Urol*, 1999; 9(1): 69-80

- [13] Rath-Wolfson L., Moskovitz B., Dekel Y., Kugel V., Koren R.. Combined intravesical hyperthermia and mitomycin C chemotherapy: a preliminary *in vivo* study. *Int.J.Exp.Path.* 2003; 84, 145-152.
- [14] van der Heijden A, Hulsbergen C.A., Van de Kaa J., Witjes A.. The influence of thermo-chemotherapy on bladder tumors: an immunohistochemical analysis. *World J Urol* 2007; 25:303-308.
- [15] Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A, Rigatti P, Leib Z, Baniel J, Caldarera E, Pavone-Macaluso M. Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2003 Dec 1;21(23):4270-6
- [16] Gofrit ON, Shapiro A, Pode D, Sidi A, Nativ O, Leib Z, Witjes JA, van der Heijden AG, Naspro R, Colombo R. Combined local bladder hyperthermia and intravesical chemotherapy for the treatment of high-grade superficial bladder cancer. *Urology.* 2004 Mar; 63(3):466-71
- [17] Colombo R, Salonia A, Da Pozzo LF, Naspro R, Freschi M, Paroni R, Pavone-Macaluso M, Rigatti P. Combination of intravesical chemotherapy and hyperthermia for the treatment of superficial bladder cancer: preliminary clinical experience. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003 Aug;47(2):127-39
- [18] Moskovitz B, Meyer G, Kravtsov A, Gross M, Kastin A, Biton K, Nativ O. Thermo-chemotherapy for intermediate or high-risk recurrent superficial bladder cancer patients. *Ann Oncol.* 2005 Apr;16(4):585-9.
- [19] van der Heijden AG, Kiemeny LA, Gofrit ON, Nativ O, Sidi A, Leib Z, Colombo R, Naspro R, Pavone M, Baniel J, Hasner F, Witjes JA. 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 Jul; 46(1):65-71
- [20] Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, Middleton R, Wajsman Z, Wehle M. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. The Valrubicin Study Group. *J Urol.* 2000 Mar;163(3):761-7
- [21] Malmström PU, Wijkström H, Lundholm C, Wester K, Busch C, Norlén BJ. 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. *J Urol.* 1999 Apr;161(4):1124-7
- [22] Orsola A, Palou J, Xavier B, Algaba F, Salvador J, Vicente J. Primary bladder carcinoma in situ: assessment of early BCG response as a prognostic factor. *Eur Urol.* 1998;33(5):457-63
- [23] O'Donnell MA, Krohn J, DeWolf WC. Salvage intravesical therapy with interferon-alpha 2b plus low dose bacillus Calmette-Guerin is effective in patients with superficial bladder cancer in whom bacillus Calmette-Guerin alone previously failed. *J Urol.* 2001 Oct;166(4):1300-4,
- [24] Kim JC, Steinberg GD. Medical management of patients with refractory carcinoma in situ of the bladder. *Drugs Aging.* 2001;18(5):335-44
- [25] Colombo R, Da Pozzo LF, Lev A, Freschi Witjes JA. Bladder carcinoma in situ in 2003: state of the art. *Eur Urol.* 2004 Feb;45(2):142-6.
- [26] Rigatti P, Lev A, Colombo R. Combined intravesical chemotherapy with mitomycin C and local bladder microwave-induced hyperthermia as a preoperative therapy for superficial bladder tumors. A preliminary clinical study. *Eur Urol.* 1991;20(3):204-10.
- [27] M, Gallus G, Rigatti P. Neoadjuvant combined microwave induced local hyperthermia and topical chemotherapy versus chemotherapy alone for superficial bladder cancer. *J Urol.* 1996 Apr;155(4):1227-32.
- [28] Colombo R, Da Pozzo LF, Lev A, Salonia A, Rigatti P, Leib Z, Servadio C, Caldarera E, Pavone-Macaluso M. Local microwave hyperthermia and intravesical chemotherapy as bladder sparing treatment for select multifocal and unresectable superficial bladder tumors. *J Urol.* 1998 Mar;159(3):783-7
- [29] Paroni R, Salonia A, Lev A, Da Pozzo LF, Cighetti G, Montorsi F, Rigatti P, Colombo R. 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 Sep;52(3):273-8