

DOCUMENTO SULL'IPERTERMIA (position paper) APPROVATO DAL COMITATO TECNICO SCIENTIFICO DELLA ROR

L'ipertermia è una modalità terapeutica in ambito oncologico, che prevede una somministrazione di calore il più possibile selettiva a un tessuto tumorale, al fine di determinare in esso un aumento di temperatura compresa tra 42.5 e 43 °C.

Esistono vari modi per generare ipertermia all'interno dell'organismo, che dipendono dalla forma di energia utilizzata. In particolare possiamo distinguere tra:

- Ultrasuoni, onde meccaniche con frequenze comprese tra 0.3 e 3 MHz;
- Microonde, radiazioni elettromagnetiche di frequenza compresa tra 300 e 2450 MHz;
- Radiofrequenze, radiazioni elettromagnetiche di frequenza inferiore ai 300 MHz.

Gli ultrasuoni permettono di focalizzare l'energia su piccoli volumi anche a notevole profondità ma subiscono pesantemente il fenomeno della riflessione. Da un punto di vista clinico risulta più funzionale l'utilizzo delle radiazioni elettromagnetiche non ionizzanti. La penetrazione è di pochi centimetri nel caso delle microonde, mentre si raggiungono profondità che superano la decina di centimetri con tecniche a radiofrequenza. La profondità di penetrazione, infatti, aumenta al diminuire della frequenza . Per questo motivo nei trattamenti profondi vengono utilizzate le radiofrequenze.

Meccanismo d'azione: le alte temperature raggiunte con i vari metodi sopra descritti nell'ambito del tumore determinano alcuni danni sulle proteine e sulle strutture cellulari che possono portare alla morte cellulare.

La dimostrazione di tali effetti è riportata in un articolo relativamente recente .
(Hildebrandt B. The cellular and molecular basis of hyperthermia. Critical Review in Oncology/ Hematology 2002; 43:33-56).

L'ipertermia è sempre usata in associazione ad altre forme di terapia anticancro in particolare alla radioterapia e alla chemioterapia per rendere le cellule tumorali più sensibili all'effetto delle radiazioni e/o di alcuni farmaci. Ciò perché l'ipertermia può eventualmente aumentare la radiosensibilità e la chemio sensibilità dei tessuti

tumorali quando si realizzino condizioni di ipossia, di carenza di elementi nutritivi cellulari e di basso pH. Tale situazione è quella che spesso si verifica nell'ambito di un tessuto in cui la vascolarizzazione è patologica come nella neoangiogenesi tumorale.

Metodi di applicazione dell'ipertermia: diversi metodi sono in uso o in via di sperimentazione. Tra questi si annoverano le seguenti modalità:

1) **Ipertermia locale**, quando il calore è applicato ad una area relativamente piccola, comprendente il tumore, in base alla localizzazione del quale possiamo avere un approccio:

- esterno , per tumori sulla superficie corporea
- intraluminale e endocavitario, per trattare tumori vicini ad una cavità corporea, come l'esofago o il retto.
- interstiziale per tumori in profondità come per esempio per i tumori cerebrali. In questi casi, con sonde speciali viene più spesso utilizzata l'ablazione con radiofrequenza

2) **Ipertermia regionale**, per ampie aree, come le cavità corporee,organi vari,gli arti:

- per tessuti profondi come la vescica o la cervice uterina con l'uso di applicatori esterni
- perfusione regionale, tecniche utilizzate per trattare neoplasie, più spesso il melanoma, degli arti, in associazione alla chemioterapia. In tal caso parte del sangue del paziente viene sottratto, scaldato e riperfuso
- perfusione peritoneale continua dopo peritonectomia

3) - **Ipertermia total-body** usata per combattere la malattia in fase disseminata attraverso l'utilizzo di camere termiche o altri dispositivi.

L'efficacia dell'ipertermia è da mettere in relazione alla effettiva temperatura raggiunta durante il trattamento, come anche alla durata dello stesso e alle caratteristiche cellulari e tissutali del tumore.

Un attento monitoraggio della temperatura con strumentazione adeguata è assolutamente necessario. In genere, in corso di anestesia locale, si inseriscono sonde cavitari e o interstiziali per tale scopo.

Infine alcune tecniche di imaging possono essere utili per valutare il corretto posizionamento delle sonde (CT) e anche le temperature effettivamente raggiunte (RM)

Valutazione generale: una valutazione generale sul valore dell'ipertermia e sulle prospettive di un suo possibile ruolo è riportata nelle seguenti review:

- **Dewhirst MW, Gibbs FA Jr, Roemer RB, Samulski TV, Hyperthermia. In: Gunderson LL, Tepper JE, editors. Clinical Radiation Oncology. 1st ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 2000**
- **Falk MH, Issels RD. Hyperthermia in oncology. International Journal of Hyperthermia 2001; 17 :1-18**
- **Van der Zee J. Heating the patient: A promising approach? Annals of Oncology 2002; 13:1173-1184**
- **Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. The Lancet Oncology 2002; 3:487-497**
- **Issels RD, Hyperthermia adds to chemotherapy, European J of Cancer 2008 ; 44: 2546- 2554**

Esperienze cliniche:

Passiamo ora in rassegna in maniera sintetica le principali esperienze cliniche divise per patologia e modalità di trattamento ,dando per ciascuna indicazione, quando possibile, il livello di prova dell'evidenza scientifica e la forza delle raccomandazioni. A tale scopo è stato utilizzato il metodo elaborato dal CeVEAS (Centro per la Valutazione della Efficacia della Assistenza Sanitaria) e riportato dal Manuale Metodologico del Piano Nazionale Linee Guida dell' Istituto Superiore di Sanità (Appendice I).

- Ipertermia locale superficiale

L' applicazione corretta di Ipertermia associata a radioterapia ha dimostrato, in un recente studio randomizzato includente 106 pazienti, di poter determinare una maggiore risposta completa (C.R.) rispetto alla sola radioterapia in pazienti con

lesioni superficiali (< di 3 cm di profondità) di varie condizioni neoplastiche (C.R. 66,1% vs. 42,3%; Odds Ratio per la risposta completa pari a 2.7 (95%C.I. 1.2-5.8, p=0.02)). Anche la durata del controllo locale è risultata significativamente superiore nel gruppo trattato con ipertermia e radioterapia, mentre non si è avuto alcun impatto sulla sopravvivenza. Tuttavia va sottolineato come l'outcome è correlato con i dati di dosimetria effettivamente somministrata.

(Jones E.L. et al : Randomized Trial of Hyperthermia and Radiation for Superficial Tumors. J.Clin.Oncol 2005; 23:3079- 3085).

Una delle indicazioni principali dell'ipertermia superficiale è data dal trattamento locale delle recidive cutanee della parete toracica in caso di **cr.mammario** come parte, solo raramente esclusiva, di un trattamento combinato, in genere comprendente radioterapia e terapia medica.

Una recente review su UptoDate riporta i risultati di una metanalisi relativa a cinque studi controllati per un totale di 307 pazienti, tutti con sostanziali limitazioni di ordine metodologico che comparavano la radioterapia con o senza ipertermia in pazienti con malattia misurabile ma non suscettibile di trattamento chirurgico. La metanalisi mette in evidenza un certo vantaggio nel trattamento includente l'ipertermia in termini di risposte (59% v. 41%) ma nessuna differenza in termini di sopravvivenza (sopravvivenza mediana 18 mesi).**(Vernon C.C., Hand J.W.,Field S.B. et al.:International Collaborative Hyperthermia Group:Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials-International Collaborative Hyperthermia Group .Int.J.Radiation Oncology Biol. Phys., 1996, 35: 731-744).**

Dopo la metanalisi sono stati pubblicati due lavori con i risultati dell'analisi dose-risposta dei pazienti individuali che di nuovo mettono in evidenza la stretta correlazione tra i risultati ottenuti e la dosimetria effettivamente somministrata e per il tempo calcolato. **(Hand JW, Machin D, Vernon CC, et al: Analysis of thermal parameters obtained during phase III trials of hyperthermia as an adjunct to radiotherapy in the treatment of breast carcinoma. Int J Hyperthermia 1997; 13: 343-364. Sherar M, Liu FF, Pintilie M, et al: Relationship between thermal dose and outcome in thermoradiotherapy treatments for superficial**

recurrences of breast cancer: Data from a phase III trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39:371-380).

Altri studi più recenti ma non controllati, presentanti notevoli limitazioni di ordine metodologico riportavano risultati non concordanti in termini di risposta.

In conclusione quindi il valore della combinazione di ipertermia con RT in pazienti con recidive locali di cancro della mammella rimane incerto ma rappresenta un'area interessante per future ricerche. (**Management of locoregional recurrence of breast cancer after mastectomy In: UpToDate, Basow, DS (Ed),UpToDate, Waltham, MA,2009)**

Livello di Prova I (solo per quanto attiene alla risposta clinica)

Forza delle Raccomandazioni D

- **Ipertermia locale**

L'ipertermia è stata anche usata in associazione alla radioterapia nella strategia neoadiuvante, preoperatoria del **cr. del retto**.

Una revisione sistematica Cochrane ha valutato solo trials clinici randomizzati volti a considerare gli end point remissione completa (in 5 su 6 studi) la recidiva a 2-3 anni, la sopravvivenza globale (in 4 studi) e la tossicità acuta (in soli 2 studi), e la tossicità tardiva in un solo studio.

La review sistematica ha analizzato 6 RCT pubblicati dal 1990 fino al 2007 per un totale di 520 pazienti, mettendo in evidenza un vantaggio nell'ottenimento di una maggiore risposta completa e di una migliore sopravvivenza(limitata ai primi 2 anni) nel braccio includente l'ipertermia e nessuna differenza in termini di tossicità acuta.

Data però l'esiguità della casistica nei singoli studi e le difformità dei criteri di selezione e delle tecniche di ipertermia comprensive delle dosi e delle modalità di somministrazione, le conclusioni del panel sono che al momento attuale l'ipertermia non può essere routinariamente raccomandata nel cr. del retto e che per futuri studi la popolazione arruolata dovrebbe essere meglio selezionata, soprattutto con l'uso delle nuove tecniche di imaging e trattata con terapie combinate ottimali (al

momento chemio + radioterapia) e tecniche ipertermiche moderne e applicate con modalità omogenee e riproducibili. (**Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3.)**

Livello di Prova I (solo per quanto riguarda la risposta)

Forza delle Raccomandazioni D

- **Ipertermia regionale per tessuti profondi (tumori PELVICI)**

La prima evidenza del beneficio dell'aggiungere l'ipertermia al trattamento radiante dei tumori della **cervice uterina** deriva da uno RCT pubblicato su The Lancet e riguardante i **tumori pelvici in generale** (van der Zee J et al, **Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. The Lancet 2000 ;355: 1119-1125**).

Nelle 114 pazienti con cr. della cervice localmente avanzata il vantaggio in termini di RC (83% v. 57%) e di sopravvivenza a 3 anni (51% v. 27%) era significativo ma gli stessi autori raccomandavano ulteriori studi prima di poter considerare il trattamento combinato RT + Ipertermia uno standard . Nel carcinoma della vescica e del retto i risultati erano alquanto inferiori , soprattutto per quanto riguarda la durata della risposta.

Altri studi condotti per valutare il ruolo dell'ipertermia aggiunta alla radioterapia nel carcinoma della cervice localmente avanzato non hanno confermato i risultati di Van der Zee (**Vasenthan A et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for uterine cervical cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the International Atomic Energy Agency Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2005;61:145-153**). Nel gennaio 2010 è stata pubblicata una revisione sistematica che ha valutato l'efficacia e la tossicità della combinazione di radioterapia ed ipertermia verso la sola radioterapia nel trattamento del carcinoma della cervice uterina localmente avanzato. La terapia di combinazione ha comportato un tasso di risposta completa ed una sopravvivenza globale

significativamente superiori (rispettivamente OR per la risposta completa 0.56; 95%CI: 0.39 – 0.79, $p < 0.001$; HR per la sopravvivenza globale 0.67; 95%CI: 0.45-0.99, $p=0.05$), nonché una riduzione significativa del tasso di recidive locali a 3 anni (HR 0.48; 95%CI: 0.37 – 0.63, $p < 0.001$) senza differenze significative tra i due tipi di trattamento nelle tossicità di grado III-IV sia acute che tardive. Peraltro gli autori della revisione concludono che i dati disponibili al momento attuale suggeriscono una efficacia superiore della combinazione di radioterapia ed ipertermia, ma una conclusione definitiva non può essere presa in considerazione del numero limitato dei pazienti, del riscontro di alcuni difetti metodologici nei trial inclusi e del fatto che la maggioranza dei pazienti erano nello stadio di malattia III secondo la classificazione FIGO.

(Lutgens L., van der Zee J., Pijls-Johannesma M., et al. **Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervical cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1.**)

Livello della prova II

Forza delle Raccomandazioni D

- Perfusione regionale:

L'ipertermia è stata usata con la perfusione arteriosa degli arti, in associazione alla chemioterapia prevalentemente per il **melanoma** e per il **sarcoma**, a partire dagli anni 70, con il diffondersi di tecniche e strumentazioni adeguate.

Si ritiene che l'ipertermia migliori l'efficacia terapeutica della chemio o di agenti biologici come il Tumor Necrosis Factor (TNF) determinando un leak capillare nella struttura neovascolare del tumore che favorisce il passaggio del farmaco nell'interstizio.

La temperatura ottimale per tale effetto è tra i 40-41°; temperature superiori possono determinare notevoli tossicità.

L'uso della tecnica della perfusione cosiddetta " isolata " , cioè con un blocco vascolare alla radice dell'arto mediante un tourniquet o altro sistema che rende la perfusione limitata all'arto stesso ha comportato recentemente i risultati migliori in termini di risposta sia nel melanoma che nel sarcoma.

In quest'ultimo caso il tasso di risposta raggiunto era dell'80%, con una possibilità di salvare l'arto nell'86% dei casi (**Grunhagen DJ et al. : Outcome and prognostic factors analysis of 217 consecutive isolated limb perfusion with TNFalfa and melphalan for limb-threatening soft tissue sarcoma. Cancer 2006;106 :1776-1784**).

La perfusione isolata di arto associata all'ipertermia puo' trovare indicazione nel melanoma in caso di metastasi in transit diffuse agli arti, senza evidenza di metastasi a distanza, con risposte obiettive che si attestano sui valori del 52-60 % ma senza impatto sulla sopravvivenza (**Fraker DL:Hyperthermic regional perfusion for melanoma of the limbs.in Balch CM et al.(eds): Cutaneous melanoma,3rd ed St Louis,Quality Medical Publishing,1998;281-300**).

Non è invece indicato l'uso profilattico di tale modalità.

Attualmente il melphalan è l'agente chemioterapico di scelta per il trattamento perfusionale associato a ipertermia.

Nel caso che le lesioni degli arti siano " bulky", pur con opinioni non sempre concordanti, la combinazione di melphalan in perfusione ipertermica e TNF sembra particolarmente efficace al punto da determinare un tasso di risposta del 60%

(**Grunhagen DJ et al. Isolated limb perfusion for melanoma patients-A review of its indication and the role of tumor necrosis factor –alpha . Eur J.Surg Oncol 2006;32:371-80; Lejeune FJ and Eggermont AMM Hyperthermic Isolated Limb Perfusion With Tumor Necrosis Factor Is a Useful Therapy for Advanced Melanoma of the Limbs JCO 2007; 25:1449-1450**).

Ovviamente tali risultati, frutto peraltro di studi osservazionali non permettono una conclusione definitiva circa il ruolo dell'ipertermia in quanto tale e vanno visti in una strategia di palliazione, non essendo la perfusione in grado di controllare la malattia sistemica. Inoltre i trattamenti perfusionali in circolazione extracorporea sono procedure complesse, di alto livello specialistico da eseguire in centri di riferimento dedicati.

Livello di Prova III

Forza delle Raccomandazioni B

- **Perfusione peritoneale** : Il trattamento della carcinosi peritoneale con chemioterapia intraperitoneale dopo peritonectomia che è entrato nella pratica clinica in molti paesi, per lo meno nei centri più qualificati e con esperienza consolidata (**Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. J Clin Oncol. 2006 ; 20: 4011-9**), si è arricchito recentemente dell'uso contemporaneo dell'ipertermia (HIPEC) (**Esquivel J et al.: Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Management of Peritoneal Surface Malignancies of Colonic Origin: a Consensus Statement. Ann Surg Oncol. 2007; 14:128-133**)

Negli ultimi 10 anni si è potuto documentare l'efficacia della peritonectomia + HIPEC in varie condizioni: tra queste il mesotelioma peritoneale e lo pseudomixoma peritonei per le quali, sulla base di una evidenza derivante però solo da studi non controllati, questa modalità terapeutica è quella più frequentemente applicata.

(Yan TD et al.: A systematic Review on the Efficacy of Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for Pseudomyxoma Peritonei. Ann Surg Oncol. 2007; 14:484-492.

Yan TD et al.: Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Malignant Peritoneal Mesothelioma: Multi-Institutional Experience)

Livello di prova V

Forza delle raccomandazioni B

Nel campo della carcinosi peritoneale da cancro del colon-retto, stomaco ed ovaio c'è stata una notevole fioritura di esperienze cliniche e di studi che ne hanno prospettato un possibile ruolo significativo nel controllo di questa peculiare situazione patologica.

Riportiamo ora in sintesi una valutazione degli studi clinici più recenti relativi alle seguenti condizioni:

Cr dello Stomaco

La disseminazione peritoneale dell'adenocr. gastrico è un evento frequente, già alla diagnosi o in caso di recidiva (38-60% dei pz). Il razionale della chirurgia citoriduttiva in associazione alla chemioterapia intraperitoneale ipertermica si basa sul presupposto di eradicare cellule tumorali disseminate nella cavità peritoneale, inglobate all'interno di essudati di fibrina che possono proteggerle dalle difese dell'ospite.

La maggior parte degli studi di confronto tra chemioterapia sistemica o sola chirurgia + chemioterapia intraperitoneale sono stati condotti nel *setting adiuvante*. In una revisione sistematica di 13 trial randomizzati e controllati di confronto tra chirurgia + chemioterapia intraperitoneale ipertermica verso la sola chirurgia nel trattamento adiuvante del cancro dello stomaco operabile, la terapia di combinazione ha comportato un aumento significativo della sopravvivenza verso la sola chirurgia (HR 0.60; 95%CI: 0.43 – 0.83, p=0.002), ma anche un aumento significativo del rischio di ascessi intraaddominali (RR 2.37; 95%CI:1.32 – 4.26, p= 0.003) e di neutropenia (RR 4.33; 95%CI: 1.49 – 12.61, p=0.007). (**Yan TD et al: A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. Ann Surg Oncol 2007; 14:2702-2713**)

Livello di Prova I (per quanto riguarda la risposta clinica alla terapia di combinazione senza possibilità di definire il ruolo dell'ipertermia in quanto tale)

Forza delle Raccomandazioni C

Cr. del colon

Un recente studio olandese ha confrontato, in un campione di 105 pz, la chemioterapia sistemica con 5FU/LV verso la chirurgia citoriduttiva seguita da HIPEC. Il vantaggio assoluto in sopravvivenza nel braccio sperimentale è stato di circa 10 mesi anche se con significativa morbidità e mortalità (8%). Nell'analisi per sottogruppi, la sopravvivenza è risultata significativamente maggiore nei pz con minore interessamento peritoneale (0-5 regioni) rispetto ai pz con 6 o 7 regioni interessate che hanno ancora una prognosi severa. Analogamente, pz con citoriduzione macroscopicamente completa (R1) hanno una miglior prognosi in termini di sopravvivenza rispetto ai pz con citoriduzione limitata (R2a) o con malattia residua estesa (R2b) (p<0.001). La resezione completa o quasi completa sembra quindi il fattore che più influisce sulla sopravvivenza, e gli stessi autori affermano di non poter stabilire se il trattamento combinato (HIPEC), piuttosto che la chemioterapia intraperitoneale o la sola chirurgia citoriduttiva siano gli artefici dei risultati ottenuti (**Verwaal J. et al; Randomized Trial of Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy) Versus Systemic Chemotherapy and Palliative Surgery in Patients With Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer. J Clin Oncol, 2003 ;21: 3737-3743**).

I risultati di questo studio (l'unico RCT) e quelli di analisi retrospettive o di studi prospettici di fase II hanno reso particolarmente interessante ma difficile la valutazione di questa modalità terapeutica nella sua globalità o nel valore delle singole componenti (per esempio l'ipertermia, oggetto di questo documento). (**Nissam A. et al. Evidence-based medicine in the treatment of peritoneal carcinomatosis: past, present, and future. Journal Surgical Oncology 2009;100:335-344**)

Un recente editoriale, nella consapevolezza dei limiti degli studi finora condotti, mette in evidenza che la combinazione di chirurgia citoreducente e chemioterapia intraperitoneale ipertermica non va considerata la panacea per il trattamento della carcinosi peritoneale da cancro del retto ma costituisce un approccio promettente. (**Khatri V.P. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Colorectal Cancer: A Panacea or Just an Obstacle Course for the Patient? Journal Clin Oncol 2010;28:5-7**).

Livello di Prova II (ma incerto il ruolo specifico dell'ipertermia nella strategia terapeutica globale)

Forza delle Raccomandazioni C

Cr dell'Ovaio

La terapia di **prima linea** con HIPEC nel carcinoma ovarico è stata testata in studi clinici di piccole dimensioni, ma mancano al momento studi di fase II e III sufficientemente potenti per stabilire il ruolo dell'HIPEC in aggiunta alla citoreduzione nello stadio III e IV.

Valgono considerazioni analoghe per la chirurgia citoreducente di intervallo o di second-look, tant'è che è in corso uno studio prospettico multicentrico da parte dell'NKI

(chemioterapia sistemica x 3 cicli seguita da chirurgia intervallare di debulking con o senza HIPEC).

In fase di **recidiva**, in pz pesantemente pre-trattati, numerosi studi retrospettivi e di fase II dimostrano la *fattibilità* della citoreduzione + HIPEC, con *accettabile profilo di tossicità*, ma non esiste al momento alcun studio prospettico che abbia testato l'efficacia della HIPEC in combinazione con chirurgia citoreducente in questo *setting*.

Livello di Prova V

Forza delle raccomandazioni C

- **Perfusione pleurica:**

Le esperienze di trattamento con ipertermia dopo resezione pleurica per mesotelioma, associata in genere a cisplatino intracavitario, sono limitate a studi di fattibilità. (**Richards W.G. et al; Phase I to II Study of Pleurectomy/ Decortication and Intraoperative Intracavitary Hyperthermic Cisplatin Lavage for Mesothelioma J Clin Oncol 2006;24:1561-1567**)

- **Ipertermia + Chemioterapia nel sarcoma dei tessuti molli :**

Una segnalazione recente che ha destato un certo interesse è relativa ai risultati di uno studio EORTC presentati al Congresso di Berlino ECCO-ESMO del settembre 2009, (**Issels RD ,Impact of regional hyperthermia (RHT) on response to neoadjuvant chemotherapy and survival of patients with high-risk soft-tissue sarcoma (HR-ST):Results of the randomized EORTC-ESHO intergroup trial (NCI-00003053) .Abstract 1LBA).**

Un RCT relativo alla valutazione del ruolo dell'ipertermia in associazione o meno alla chemio nella terapia neo-adiuvante di 341 pazienti con sarcoma dei tessuti molli localmente avanzato ha dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione locale, sopravvivenza libera da malattia, tempo alla progressione e sopravvivenza globale (relativamente ai 269 pazienti che hanno completato i quattro cicli di chemio.)

Tali risultati sono i primi derivanti da uno RCT; come detto suscitano interesse ma sono stati pubblicati solo come abstract e necessitano di essere pubblicati in estenso ed ovviamente di una conferma.

- **Ipertermia total body:**

L'ipertermia sistemica è stata in passato utilizzata in associazione a chemio o radioterapia nelle fasi avanzate della malattia neoplastica e soprattutto nei sarcomi. L'effetto ipertermico era ottenuto con la reinfusione di sangue portato a temperatura attraverso un sistema di circolazione extra-corporea.

Più recentemente come nello studio di Westermann A.M (**A Systemic Hyperthermia Oncologic Working Troup Trial; Oncology 2003;64:312-321**) veniva utilizzato un sistema di calore radiante (Aquatherm) meno invasivo.

Nei 108 pazienti arruolati tutti con sarcoma delle parti molli metastatico e trattati con chemioterapia di combinazione ICE, i risultati sono stati molto modesti in termini di risposte mentre notevole è stata la tossicità ematologica. In altre esperienze di rilievo è stata la tossicità cardiovascolare e quella gastroenterica.

Conclusioni:

Da quanto esposto e basandoci sull'evidenza scientifica finora prodotta e nel modo sopradetto classificata, l'ipertermia come oggi utilizzabile può essere considerata nelle indicazioni riportate di seguito. Qui va fatto presente che in ogni caso la decisione di raccomandare o meno una procedura terapeutica dipende da diversi fattori. La qualità dell'evidenza scientifica è un elemento importante ma non l'unico, soprattutto quando la disponibilità di studi randomizzati e controllati è limitata per rarità della condizione morbosa o comunque per la scarsa fattibilità di tali studi.

Vanno pertanto considerati altri fattori quali il peso assistenziale di uno specifico problema, i costi, l'accettabilità e praticabilità dell'intervento, le preferenze ed il contesto sociale e culturale percepito. Tutti elementi di diversa rilevanza ed interazione che vengono ad integrarsi nel giudizio complessivo del singolo o del gruppo multidisciplinare, nel quale giudizio il concetto di "rilevanza clinica" dovrebbe essere prevalente.

- 1) Ipertermia locale per **tumori superficiali**, per es. per recidive della parete toracica di cr.mammario , con l'eccezione della mastite carcinomatosa, o per recidive cutanee, sottocutanee e linfonodali di tumori testa-collo o di altre neoplasie, associata a RT, in caso di non risposta dopo i trattamenti standard.

Livello di Prova I (solo per quanto attiene alla risposta clinica)

Forza delle Raccomandazioni C

- 2) Nel **carcinoma della cervice** localmente avanzato, pur in presenza di una review sistematica confermante l'efficacia della combinazione radioterapia + ipertemia in termini di risposta, l'ipertemia associata alla radioterapia non può tuttavia essere considerata come un trattamento standard che ad oggi è la combinazione di chemio e radioterapia

Livello di prova I

Forza delle Raccomandazioni D

- 3) Nel **carcinoma del retto** l'associazione di ipertemia e RT, pur in presenza di dati confermantici il beneficio in termini di risposta rispetto alla sola RT, non può essere routinariamente raccomandata.

Livello di prova I (solo per quanto riguarda la risposta)

Forza delle Raccomandazioni D

- 4) Nel **melanoma o sarcoma degli arti** associata alla perfusione arteriosa isolata e alla chemioterapia, in caso di malattia non altrimenti trattabile e con aspettativa di vita buona. Va chiarito che i trattamenti perfusionali in circolazione extracorporea sono procedure complesse, di alto livello specialistico, da eseguire in centri di riferimento dedicati.

Livello di Prova III

Forza delle Raccomandazioni B

- 5) Dopo peritonectomia in caso di **mesotelioma peritoneale** o di **pseudomixoma peritonei** associata alla chemioterapia intraperitoneale .

Livello di prova V

Forza delle raccomandazioni B

- 6) Nel **carcinoma gastrico** le poche esperienze pubblicate si riferiscono all'applicazione dell'HIPEC come trattamento adiuvante e il loro peso non è tale da giustificare l'uso routinario nella pratica clinica, anche in considerazione della non trascurabile tossicità.

Livello di Prova I

Forza delle Raccomandazioni C

- 7) Nella carcinosi peritoneale da **cr. del colon** sempre con CT intraperitoneale e dopo citoreduzione chirurgica massimale (CR 0-1) in casi molto selezionati sulla base dell'indice di carcinosi peritoneale e dei criteri clinici di fattibilità.

Viste le esperienze fatte in questo campo nella nostra regione si auspica la creazione di un gruppo di lavoro regionale per lo studio accurato della metodica.

Livello di Prova II (ma incerto il ruolo specifico dell'ipertermia nella strategia terapeutica globale)

Forza delle Raccomandazioni C

- 8) Nel caso del **carcinoma ovarico**, il vantaggio dell'uso dell'ipertermia si deve ritenere ancora non dimostrato anche se non mancano risultati di studi non controllati che giustificano l'ipotesi di un possibile beneficio della terapia combinata

Livello di Prova V

Forza delle raccomandazioni C

- 9) Per le **altre neoplasie** (vescica, pancreas etc..) le esperienze sono alquanto limitate e solo recentemente sono stati avviati studi clinici di valutazione dell'ipertermia associata a radioterapia o chemioterapia.

Raccomandazioni per la pratica clinica

Si ritiene opportuno che qualora si riscontri un quadro clinico con possibili indicazioni a questa modalità di trattamento, questo venga **effettuato in centri specializzati di riferimento nell'ambito del SSN, sempre con tecniche ipertermiche moderne e riproducibili, inclusive del controllo dei parametri termici erogati.**

In tal caso la **richiesta** dovrà essere effettuata da uno specialista oncologo della Rete Oncologica Regionale, meglio se corredata del parere favorevole del gruppo multidisciplinare di competenza. In tale richiesta dovrà essere precisata la specifica modalità dell'ipertermia e la strategia terapeutica nella quale essa è inserita.

Infine viene **raccomandata l'inclusione** di pazienti con le indicazioni suddette , o altre, emerse dalle esperienze riportate in letteratura, **in trial clinici controllati** presso le strutture del SSN, trials che siano stati regolarmente approvati dal Comitato Etico e dalle Aziende Ospedaliere e /o Sanitarie di riferimento .

Appendice n°1: Livelli di evidenza e Forza delle raccomandazioni

Prove di tipo

LIVELLI DI PROVA

I Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati

II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato

III Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi

IV Prove ottenute da studi retrospettivi di tipo caso-controllo o loro metanalisi

V Prove ottenute da studi di casistica (“serie di casi”) senza gruppo di controllo

VI Prove basate sull’opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

A L’esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II

B Si nutrono dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata

C Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l’intervento

D L’esecuzione della procedura non è raccomandata

E Si sconsiglia fortemente l’esecuzione della procedura

Dal manuale Metodologico del sistema nazionale delle linee guida (SNLG) dell’Istituto Superiore Sanità (www.snlq.iss.it)

Perugia, 10 marzo 2010