

Storia ed evoluzione della Ipertermia in Oncologia

Introduzione e storia della Ipertermia

L'utilizzo del calore a scopi terapeutici risale all'antichità ma la nascita del trattamento dei tumori mediante calore la si fa convenzionalmente risalire alla metà dell'800 quando un medico tedesco (Bush) descrisse la remissione spontanea di un sarcoma del viso, istologicamente documentato, dovuto ad una febbre erisipelatosa.

Successivi tentativi di cura avvennero in Francia ed in varie parti d'Europa mediante le tossine e tale casistica, raccolta negli anni 30 del '900 da Cooley, dimostrò la efficacia del trattamento in una certa significativa quota di pazienti affetti da varie neoplasie maligne incurabili con le terapie del tempo.

Il tedesco Westermark ideò una attrezzatura che consentiva il ricircolo di acqua riscaldata per il trattamento dei tumori della cervice uterina.

Finalmente negli anni 30 del '900 si iniziò a pensare ad un metodo più universale e cioè all'impiego delle Radiofrequenze; successivamente alla seconda guerra mondiale si iniziò a pensare a riscaldare i tessuti mediante microonde od ultrasuoni.

Da molti anni l'ipertermia è entrata nell'armamentario terapeutico degli oncologi; sin dalla nascita della ipertermia quale scienza autonoma, cioè dai primi congressi Internazionali di Washington, USA (1975) e Cambridge UK (1979).

Da allora si sono susseguiti altri importanti appuntamenti internazionali (Aarhus DK, 1984; Kyoto J, 1988, Tucson USA, 1992; Roma I, 1996; Kyungjiu SC, 2000) segno che la disciplina ha avuto, pur tra alti e bassi, uno sviluppo.

L'ultimo appuntamento internazionale è stato il convegno di St. Louis (MI, USA), nell'aprile del 2004.

L'utilizzo della ipertermia in oncologia deve realizzare appieno la cooperazione tra diverse figure professionali quali gli oncologi nelle loro varie estrinsecazioni (radioterapisti, chirurghi e medici), gli immunologi ed i vari specialisti di branca, i fisici in medicina, gli ingegneri ed infine le varie professionalità che coadiuvano il medico nel trattamento sul malato, in particolare i tecnici di radiologia e gli infermieri.

Razionale biologico

Un effetto selettivo di distruzione della cellula tumorale (effetto citocida) è ottenuto a temperature tra 41 e 45 °C. Il principale meccanismo responsabile della morte cellulare sembra essere la denaturazione proteica (alterazioni del citoscheletro e delle membrane ed alterazioni di enzimi complessi per sintesi e riparazione del DNA). (Myerson). L'effetto dipende sia dalla temperatura raggiunta che dal tempo di esposizione: la temperatura di "break-point" è attorno ai 43°C.

La termotolleranza è un fenomeno reversibile che avviene quando le cellule tornano alla condizione basale (attorno a 37°C) tra due shock termici (>43°C); essa è parzialmente dovuta alla induzione di heat-shock proteins (HSP) ed altri processi quali l'arresto nella fase G2 del ciclo cellulare).

I tumori solidi contengono regioni ipossiche ed a basso PH: tali condizioni rendono le cellule particolarmente sensibili alla ipertermia.

Numerosi meccanismi sono responsabili dell'effetto sopra-additivo della combinazione tra radioterapia ed ipertermia. L'effetto additivo nasce dalla sensibilità delle cellule neoplastiche site in zone ipossiche ed a basso PH e dalle cellule in fase S, tutte relativamente radioresistenti. (Raahporst)

L'ipertermia potenzia inoltre l'effetto della radioterapia interferendo nel meccanismo di riparazione cellulare del danno radioindotto al DNA (Kampinga)

Quando si associ la ipertermia alla Radioterapia il Thermal Enhancement Ratio (TER) aumenta in condizioni di ipossia e basso PH, con alte temperature e per lunghi tempi di esposizione nonché quando ipertermia e radioterapia sono applicate simultaneamente, mentre tende a diminuire quando vi sia un lungo intervallo tra le due metodiche (Overgaard, Stewart, Horsmann). Numerosi studi clinici hanno dimostrato che il TER può raggiungere valori di 1.2-1.5: questo solo dato dimostra come la ipertermia sia il più potente radiosensibilizzante oggi conosciuto (van der Zee).

Contrariamente alla associazione radioipertermica solo pochi studi nell'animale (Urano) e nell'uomo hanno dimostrato un beneficio (Hamazoe, Ghussen) in termini di TER per quanto attiene alla associazione di chemio-

rapia ed ipertermia.

L'interazione tra calore e farmaci è basata sia su motivi di farmacodinamica con aumento del danno proteico, ed alle catene del DNA e con un aumento della concentrazione intracellulare di farmaco sia a motivi di farmacocinetica con una diversa distribuzione del farmaco per variazioni del pH ed aumento del blood flow tumorale ed infine a variazioni (per la ipertermia regionale e total body) nell'assorbimento e nella escrezione del farmaco (Hildebrandt).

Dati clinici

Ipertermia sola

In 14 studi di sola ipertermia che includevano 343 pazienti il tasso di risposte complete (RC) era mediamente del 13% (0-40) e quello di risposte globali del 51% (Overgaard) ; il

problema nasceva dalla brevità temporale delle risposte. Nella nostra esperienza (Gabriele) su 60 lesioni recidive, il tasso di RC fu del 15%.

Studi non randomizzati

Una revisione della letteratura sui tassi di RC dopo trattamento associato paragonati ai tassi ottenuti con sola radioterapia dimostrava un TER di 1.5 (Overgaard). In uno studio da noi condotto su recidive della parete toracica (Sannazzari) il tasso di RG è del 90% e quello dei RC del 75%; del tale dato si mantiene uguale nello studio multicentrico del Gruppo Italiano di Ipertermia (Gabriele). Dati analoghi abbiamo ottenuto in altre sedi anatomiche, quali i tumori della testa e del collo, i melanomi ed i linfomi (Donato, Gabriele, Orecchia, Sannazzari)

Tabella 1: risultati della sola Ipertermia

Autore	anno	n. pazienti	metodo di IT	Temp prescritta	N. Trattamenti	RC (%)	RG
Corry	1982	28	US	43-50°C	6-12	18	39
Gabriele	1990	60	MO	42-44°C	2-12	15	
Kim	1979	19	RF	41-43.5°C	2-9	21	32
Luk	1981	11	MO	42.5°C	5- 12	18	8
Marmor	1982	44	US	43-45°C	6	11	32
Perez	1983	6	MO	41-43°C	6	16.5	33
U	1980	6	MO	42-44°C	2-9	0	50

Tabella 2: risultati della associazione tra radioterapia ed ipertermia (Università di Torino, 1983-1996).

Sede/ Tumore.	N. Pazienti.	% RC	% RG	% CL.	% Sopravvivenza
Recidive in sede testa e collo	38	75	30	---	
Tumori della testa e del collo in stadio avanzato	33	80	50	---	
Regione parotidea (adenocarcinoma like)	20	80	100	62	75
Recidive sulla parete toracica	62.5	92	58	60	
Recidive in sede vaginale					
Recidive perineali	7	28	84	---	---
Melanoma maligno	48 (86)	42	87	62	---
Recidive di sarcoma	33	---	---	---	
Recidive di linfoma					

Studi randomizzati

Di 22 studi randomizzati oggi disponibili almeno in 15 è stato dimostrato un vantaggio dalla associazione radioterapia-ipertermia (van

der Zee); da notare che i due studi americani negativi sono ritenuti tali a causa dell'impiego di tecniche di riscaldamento non adeguate (dato riportato da van der Zee)

Tabella III: risultati clinici degli studi randomizzati

Autore	anno	numero pazienti	RT	RT+HT	TER
Arcangeli	1984	163	38	73	1.95
Bey	1984	45	9	42	4.67
Datta	1990	65	46	66	1.43
Dunlop	1986	86	50	60	1.20
Egawa	1989	92	63	82	1.28
Fuwa	1989	24	63	83	1.32
Goldobenko	1987	65	86	100	1.16
Gonzales	1986	46	33	50	1.52
Harima	2001	40	50	85	1.70
Hiraoka	1984	33	25	71	2.84
Hornback	1986	66	35	72	2.06
Kim	1988	238	39	72	1.85
Li	1982	124	29	54	1.86
Lindholm	1987	87	25	46	1.84
Murakthodzaev	1987	313	25	63	2.52
Overgaard	1987	101	39	62	1.59
Perez	1983	154	41	69	1.68
Shidnia	1987	185	33	64	1.94
Steeves	1986	90	31	65	2.10
Valdagni	1994	78	36	73	2.03
Van der Zee	1998	41	41	83	2.02
Van der Zee	1998	70	35	62	1.78
Van der Zee	1998	306	41	59	1.45
You	1993	122	5	23	4.60

Termobrachiterapia intersiziale

L'impiego della ipertermia interstiziale permette di erogare la temperature ad un volume ben definito, che spesso è inaccessibile alla ipertermia locale dall'esterno, anche con tecniche di ipertermia profonda. La ipertermia interstiziale impiega per la pianificazione del trattamento multiple antenne a microonde o radiofrequenze.

In tabella IV sono riportati alcuni risultati della letteratura.

Conclusioni

Negli ultimi anni, dopo un periodo in cui si è cercato di chiarire con studi randomizzati e la ricerca di un consenso internazionale il ruolo della ipertermia in oncologia (Valdagni), vi è un rinnovato interesse all'ipertermia soprattutto grazie ai positivi risultati di

Tabella IV: risultati clinici della brachitermoterapia

Autore	anno	numero pazienti	follow-up	RC	RP	NR
Oleson	1984	52	3-18m	39%	42%	9%
Cosset	1985	29	2m	80%	20%	
Puthawala	1985	43	6m	86%	14%	
Emami	1987	44	6-60m	60%	26%	14%
Petrovich	1989	44	6-30m	65%	32%	3%

numerosi studi randomizzati (van der Zee). L'ipertermia resta oggi una modalità di trattamento dei tumori maligni non completamente sviluppata.

I recenti sviluppi tecnici e ed i nuovi dati biologici sulla immunogenicità della ipertermia, sulla terapia genica e sulla neoangiogenesi possono portare un ulteriore interesse allo sviluppo di tale modalità terapeutica.

Le heat shock proteins sono sintetizzate in risposta ad uno stress termico e sono espresse sulla superficie delle cellule tumorali. La crescita tumorale in un modello animale (ratto) fu significativamente inibita dopo un riscaldamento del reimpianto, mentre linfociti splenici dimostravano una specifica tossicità verso le cellule impiantate (Ito).

In uno studio comparativo sul carcinoma della cervice, la percentuale di pazienti con persistente controllo pelvico che sviluppavano metastasi a distanza fu significativamente inferiore nel gruppo trattato con radioterapia ed ipertermia rispetto al gruppo trattato con sola radioterapia; tale fatto può essere spiegato con l'effetto delle Heat Shock Proteins sulla immunogenicità tumorale (van der Zee)

La espressione genica può essere elevata a livelli adeguati grazie alla ipertermia e l'aumento può arrivare a migliaia di volte. D'altro canto cellule infettate con un gene sotto il controllo di un promotore termico sono più sensibili alla ipertermia.

In un sistema murino un gene virale iniettato nel tumore che controlla IL-2, controllato da un "promoter" termico (Li) e seguito da ipertermia, si è avuta dimostrazione che vi è effetto terapeutico senza apparente tossicità sistemica (Gerner, Lohr)

Numerosi studi focalizzano oggi l'attenzione sul rapporto tra ipertermia ed angiogenesi tumorale (Roca)

Farmaci antiangiogenetici come l'acido flavon acetico (Murata), la vinblastina e la combrestatina sono state studiate in combinazione con l'ipertermia. Mentre usata singolarmente la combrestatina ha un temporaneo effetto sulla riduzione di blod-flow ma non sulla crescita tumorale, usata in associazione con l'ipertermia a 41.5-44°C ha condotto a significative regressioni della crescita tumorale (Eikesdal)

Bibliografia

DL. CARTER, JR. MACFALL: Magnetic resonance thermometry during hyperthermia for human high grade sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40: 815-822, 1998.

R. CAVALLI, C. MUSACCHIO, C. GUIOT, P. GABRIELE, PG. MARINI: Measuring the temperature by portraiting the tumor volume with US: preliminary in-vitro investigations. *Proc. ESHO* 33, 2002.

P. DARIO, M. TORO, C. CARROZZA, E. MADON, P.GABRIELE, G. POSSENTI, G. MARSIGLIA, P.F. PAVONI: A new minimally invasive microprobe (500 micron) for microwave and RF hyperthermia. *Hyperthermic Oncology* 1996, C. Franconi ed. 439-441, Rome, 1996.

V. DONATO, A. ZURLO, M. NAPPA, A. CAPUA, E. BANELLI, M. MARTELLI, P. GABRIELE, M. AMICHETTI, C. BIAGINI: Multicentre experience with combined hyperthermia and radiation therapy in the treatment of superficially located non-Hodgkin lymphomas. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 16: 1, 87-90, 1997.

HP. EIKESDAL, R. BJERKVIG, O. MELLA, O. DAHL: Combretastatin A-4 and hyperthermia: a potent combination for the treatment of solid tumors. *Radiother Oncol* 60: 147-154, 2001.

P. GABRIELE, R. ORECCHIA, V. TSERONI, R. RAGONA, G.L. SANNAZZARI: Hyperthermia alone in the treatment of recurrences of malignant tumors. Experience on 60 lesions. *Cancer* 66: 2191-2195, 1990.

P. GABRIELE, M. AMICHETTI, R. ORECCHIA, R. VALDAGNI: Radiation therapy and hyperthermia in advanced or recurrent parotid tumors. A bi-institutional phase I-II study. *Cancer* 75: 908-913, 1995.

P. GABRIELE: Clinical Hyperthermia: from biological basis to clinical practice. *Panminerva Medica*, 38: 1-3, 1996.

P. GABRIELE, MG. RUO REDDA, D. NASSISI: Hyperthermia of malignant melanoma. *Panminerva Medica*, 38: 18-19, 1996.