PP105



27ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο 2026

Ποια Είναι η θέση και η Αποτελεσματικότητα της Υπερθερμικής Ενδοκυστικής Χημειοθεραπείας (HIVEC) ;

ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΜΠΕΛΑΝΤΗΣ Επιμ.Β, ΝΙΚΗΤΑΚΗΣ ΦΙΛΙΠΠΟΣ Ειδικ., ΜΠΑΜΙΕΔΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ Ειδικ., ΑΡΧΟΝΤΑΚΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ Γεν. Ιατρός, ΡΟΒΙΘΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Επικ.Επιμ.Β, ΤΖΟΥΛΑΚΗΣ ΣΤΑΥΡΟΣ Δ/ΝΤΗΣ, ΤΖΩΡΤΖΑΚΑΚΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Επιμ. Α, ΧΑΙΡΕΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ Δ/ΝΤΗΣ ΕΣΥ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΒΠΓΝΗ

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΒΕΝΙΖΕΛΕΙΟ ΠΑΝΑΝΕΙΟ

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι ο πιο διαδεδομένος κακοήθης όγκος που επηρεάζει το ουροποιητικό σύστημα παγκοσμίως. 70-75% των καρκίνων της ουροδόχου κύστης κατηγοριοποιείται ως μη μυοδιηθητικό καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης (NMIBC), μία από τις πιο ακριβές νεοπλασματικές οντότητες στη διάγνωση, τη θεραπεία και την παρακολούθηση. Το NMIBC περιλαμβάνει Ta (περιοριζόμενο στο ουροθήλιο), T1 (διεισδύοντας στη lamina propria) ή καρκίνωμα in situ (CIS, ένας εξαιρετικά επιθετικός τύπος NMIBC). Σύμφωνα με την διαστρωμάτωση κινδύνου των κατευθυντήριων γραμμών της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ουρολογίας (EAU), το NMIBC μπορεί να ταξινομηθεί περαιτέρω σε ομάδες χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου με βάση τον κίνδυνο υποτροπής ή/και εξέλιξης. 60-80% των ασθενών με NMIBC υψηλού κινδύνου θα έχουν υποτροπή και το 20-40% αυτών θα αναπτύξουν MIBC μετά από 5 χρόνια.

Ενώ οι συστάσεις της EAU ενθαρρύνουν τη χρήση ενστάλαξης Bacillus Calmette-Guérin (BCG) σε ασθενείς με μη μυοδιηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης (NMIBC) υψηλού κινδύνου, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η χορήγηση BCG συνδέεται στενά με σημαντικό κίνδυνο τοπικών και συστηματικών παρενεργειών, το 30-50% αυτών των ασθενών θα υποτροπιάσει και το 9,5-13,4% αυτών θα αναπτύξει MIBC μετά τη θεραπεία με BCG.

Η πρώτη ενδοκυστική χορήγηση θερμαινόμενης μιτομυκίνης χρονολογείται από το 1995, όταν οι Colombo et al. αντιμετώπισαν 44 ασθενείς με επιφανειακό καρκίνο της ουροδόχου κύστης με 8 συνεδρίες των 60 λεπτών δύο φορές την εβδομάδα με 30 mg MMC χρησιμοποιώντας το σύστημα Synergo, ακολουθούμενη από TURBT 3 εβδομάδες μετά την τελευταία θεραπεία. Η παρακολούθηση ήταν 24 μήνες και η πλήρης ανταπόκριση ήταν 70%, η μερική ανταπόκριση ήταν 20% και η μη ανταπόκριση ήταν 9%. Από τότε έχει διεξαχθεί εκτεταμένη έρευνα για την HIVEC ως βιώσιμη θεραπευτική επιλογή για το NMIBC με ενδιάμεσο και υψηλό κίνδυνο, χρησιμεύοντας ως εναλλακτική λύση στη θεραπεία με BCG.

Η HIVEC, σε σύγκριση με τη συνηθισμένη ενδοκυστική χημειοθεραπεία σε θερμοκρασία δωματίου, προσφέρει το πλεονέκτημα της ενίσχυσης της χορήγησης φαρμάκων και της διείσδυσης στην ουροδόχο κύστη. Βελτιώνει επίσης την αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας σε θερμαινόμενα καρκινικά κύτταρα και διεγείρει τις τοπικές αντικαρκινικές ανοσολογικές αποκρίσεις. Οι αυξημένες θερμοκρασίες (40-42°) μπορούν να οδηγήσουν σε αλλαγές στον ενδοκυτταρικό μεταβολισμό, με αποτέλεσμα τη βλάβη του DNA και την έναρξη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (απόπτωση) στα καρκινικά κύτταρα. Η αυξημένη θερμοκρασία διευκολύνει τη βελτιωμένη αιμάτωση και την αυξημένη διαπερατότητα των κυττάρων, με αποτέλεσμα την υψηλότερη πρόσληψη φαρμάκων. Επιπλέον, η HIVEC έχει την ικανότητα να ξεκινά τοπικές αντικαρκινικές ανοσολογικές αποκρίσεις, προκαλεί ανοσολογική απόκριση μιμούμενη τον πυρετό (πρωτεΐνες θερμικού σοκ διεγείρουν τα δενδριτικά κύτταρα, τα Τ-κύτταρα και τα φυσικά φονικά κύτταρα, ξεκινώντας έτσι μια αντικαρκινική αντίδραση και μείωση της νεοαγγειογένεσης .

Πολλαπλές μελέτες έχουν διεξαχθεί για την αποτελεσματικότητα της HIVEC. Στη σύγκριση υπερθερμικής ενδοκυστικής χημειοθεραπείας με χρήση πιραρουβικίνης και BCG (μελέτη Zhilong Huang et al). Η ομάδα HIVEC χρησιμοποίησε το σύστημα θεραπείας υπερθερμίας ουροδόχου (BRTRG) για την εκτέλεση της διαδικασίας HIVEC. (με μια δόση 30 mg THP που αραιώθηκε σε 50 mL αλατούχου διαλύματος 0,9%. – πιραρουβικίνης). Η επιθυμητή θερμοκρασία ρυθμίστηκε στους 45° και ο ρυθμός έγχυσης ήταν 200 ml/min. Η συνολική διάρκεια ανακυκλοφορίας για το HIVEC-THP ήταν 60 λεπτά. Η θεραπεία HIVEC-THP συνίστατο σε επαγωγή (ενστάλαξη μία φορά την εβδομάδα για 8 εβδομάδες) και συντήρηση (ενστάλαξη μία φορά το μήνα για 10 μήνες. Η ομάδα BCG έλαβε συνολικά 19 χορηγήσεις BCG (120 mg, σε 100 ml φυσιολογικού ορού). Οι ασθενείς και στις δύο ομάδες παρακολουθούνταν σε διαστήματα 3 μηνών για διάρκεια 2 ετών, ακολουθούμενα από διαστήματα 6 μηνών μέχρι τα 5 έτη, και στη συνέχεια σε ετήσια βάση ή όπως καθοριζόταν από την κλινική αναγκαιότητα.

Η διάμεση παρακολούθηση ήταν 61,0 ± 14,5 μήνες. Υπήρξαν 46 υποτροπές (BCG=23, HIVEC=23), 27 εξελίξεις της νόσου (BCG=14, HIVEC=13) και 18 θάνατοι (BCG=9, HIVEC=9). Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά την επιβίωση χωρίς υποτροπή RFS (P =0,58), την επιβίωση χωρίς εξέλιξη PFS (P =0,53) ή την συνολική επιβίωση (OS) (P =0,45). Η συνολική συχνότητα εμφάνισης και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με τη θεραπεία ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των δύο ομάδων, με ελαφρώς υψηλότερο αριθμό προβλημάτων βαθμού ≥ 3 να παρατηρούνται στην ομάδα BCG.

Ο Lucas Kastner et al στη μελέτη HIVEC ως εναλλακτική επιλογή στο μη μυοδιηθητικό καρκίνο ουροδόχου κύστης όπως δημοσιεύτηκε το 2024 συμπεριέλαβε 51 ασθενείς με νόσο που δεν ανταποκρίνεται στο BCG, με όψιμη υποτροπή και με δυσανεξία, καθώς και ασθενείς που δεν είχαν λάβει BCG για πρώτη φορά. Για τη θεραπεία 80 mg μιτομυκίνης-C (MMC) αραιώνονται σε 80 ml χλωριούχου νατρίου 0,9%, θερμαίνονται εξωκυστικά στους 41–43ºC χρησιμοποιώντας το σύστημα BRS (Combat Medical, Wheathampstead, Ηνωμένο Βασίλειο) και στη συνέχεια ανακυκλώνονται μεταξύ της συσκευής και της κύστης για 1 ώρα υπό σταθερή πίεση. Η εισαγωγική θεραπεία περιελάμβανε 6 κύκλους κάθε εβδομάδα, ακολουθούμενη από κυστεοσκόπηση φθορισμού με χαρτογράφηση της ουροδόχου κύστης και κυτταρολογική ούρων για την επαλήθευση της επιτυχίας της θεραπείας. Η θεραπεία συντήρησης πραγματοποιήθηκε σε 6 κύκλους σε μηνιαία διαστήματα με κυστεοσκόπηση φθορισμού μετά από 3 εφαρμογές. Η RFS 3 μηνών, 1 έτους και 2 ετών ήταν 92%, 67% και 40% αντίστοιχα στην ομάδα HIVEC. Η RFS 1 έτους για NMIBC μεσαίου κινδύνου ήταν 78,8% και η RFS 2 ετών ήταν 67,5%, αντίστοιχα 74,9% και 21% για NMIBC υψηλού κινδύνου και 50% και 33,3% για NMIBC πολύ υψηλού κινδύνου. Η RFS 1 έτους για NMIBC με ταυτόχρονο CIS ήταν 64% έναντι 80% για NMIBC χωρίς CIS . Η RFS 2 ετών έδειξε παρόμοιο ποσοστό με 43% και για τις δύο ομάδες. Συνολικά αναφέρεται RFS 67% σε 1 έτος και RFS 40% σε 2 έτη. Μόνο 1 στους 51 ασθενείς ανέπτυξε μυϊκή διήθηση με αποτέλεσμα ολικό PFS 98% μετά από 2 χρόνια.

Η θεραπεία με HIVEC ήταν καλά ανεκτή, χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4. Μόνο 2 από τους 51 ασθενείς ανέπτυξαν ανθεκτικούς σπασμούς κύστης και πνευμονίτιδα που προκαλείται από MMC και μόνο 1 ασθενής από τους 51 παρουσίασε εξέλιξη σε μυϊκή διήθηση. Δεδομένου ότι άλλοι 10 ασθενείς εμφάνισαν υψηλού βαθμού υποτροπές και ως εκ τούτου παραπέμφθηκαν σε ριζική κυστεκτομή, η αθροιστική διατήρηση της ουροδόχου κύστης ήταν 77% ενώ η συνέχιση της θεραπείας συντήρησης είναι κρίσιμη, κάτι που υπογραμμίστηκε επίσης στη μελέτη HIVEC-E από τους Plata et al. Στη μετα-ανάλυση Huanglin Duan et al 8 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές συμπεριλήφθηκαν, στις οποίες συμμετείχαν 1.203 ασθενείς. Μεταξύ αυτών, 629 περιπτώσεις έλαβαν HIVEC, 419 περιπτώσεις έλαβαν συμβατική χημειοθεραπεία έγχυσης ουροδόχου κύστης με μιτομυκίνη C και 155 περιπτώσεις έλαβαν BCG. Η συνδυασμένη ανάλυση αποκάλυψε ότι το ποσοστό υποτροπής της υπερθερμικής έγχυσης ουροδόχου κύστης ήταν σημαντικά χαμηλότερο από αυτό της συμβατικής χημειοθεραπείας έγχυσης(RR=0,65,95%,CI:0,52,0,82, p=0,0003). Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στο ποσοστό υποτροπής μεταξύ HIVEC και έγχυσης BCG (RR=0,78, 95%,CI:0,56,1,09,p=0,14). Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στον ρυθμό εξέλιξης μεταξύ της ομάδας HIVEC και της ομάδας συμβατικής χημειοθεραπείας ουροδόχου κύστης (RR=1,08, 95% CI: 0,52,2,26,p=0,83) και της ομάδας έγχυσης BCG (RR=0,48,95%CI:0,19, 1,25,p=0,13).

Η HIVEC είναι μια αποτελεσματική και καλά ανεκτή ενδοκυστική θεραπεία με υψηλή επιβίωση χωρίς υποτροπές και εξέλιξη της νόσου και με ποσοστό διατήρησης της ουροδόχου κύστης σχεδόν 80% μετά από 2 χρόνια. Επίσης παρουσιάζει καλύτερα ογκολογικά αποτελέσματα και καλύτερη ανεκτικότητα και ασφάλεια, καθιστώντας την μια καλή εναλλακτική λύση για ασθενείς που υποτροπιάζουν μετά από BCG – αρνούνται/μή επιλέξιμοι για ριζική κυστεκτομή. Η θερμοχημειοθεραπεία που προκαλείται από ραδιοσυχνότητες, η ανακυκλούμενη χημειοϋπερθερμία και η χορήγηση ηλεκτρεγερτικών φαρμάκων επιτυγχάνουν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα. Η τοξικότητα είναι συνήθως διαχειρίσιμη. Τα πιο συχνά ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν δυσουρία (9,9%), πόνος στην ουροδόχο κύστη (7,1%), επιτακτική ανάγκη για ούρηση (5,7%), δερματικό εξάνθημα (4,9%), σπασμοί (3,7%) και αιματουρία (3,55%), με σοβαρά συμβάντα σε λιγότερο από 10% των ασθενών (πνευμονίτιδα και επίμονη σπαστικότητα κύστης).

Η υπερθερμική χημειοθεραπεία με υποβοήθηση συσκευής συνδυάζει βιολογική αξιοπιστία, αποδεκτή ασφάλεια και ευνοϊκό κόστος, τοποθετώντας την ως πιθανή επιλογή μεταξύ αποτυχίας BCG και ριζικής κυστεκτομής. Η θεραπευτική αυτή προσέγγιση φαίνεται να έχει παρόμοιο θεραπευτικό αποτέλεσμα με την ενδοκυστική θεραπεία Bacillus Calmette-Guérin (BCG) σε ασθενείς ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου και καλύτερο ογκολογικό αποτέλεσμα από τη συμβατική ενδοκυστική χημειοθεραπεία. Τέλος δεδομένου της έλλειψης κατά περιόδους BCG παγκοσμίως και της παρόμοιας αποτελεσματικότητας αλλά λιγότερο σημαντικής τοξικότητας (προστατίτιδα, ορχίτιδα ή επιδιδυμίτιδα και συστηματική λοίμωξη από BCG) η HIVEC αποτελεί αξιόπιστη εναλλακτική λύση.

Βιβλιογραφία.

Jubber I, Ong S, Bukavina L, Black PC, Comperat E, Kamat AM, et al. Epidemiology of bladder cancer in 2023: a systematic review of risk factors. Eur Urol. 2023;84(2):176–90. Alessandro Uleri, Olga Katzendorn, Zine Eddine Khene, Evanguelos Xylinas, Felix-Guerrero Ramos, Benjamin Pradere. Novel intravesical delivery systems for nonmuscle invasive bladder cancer. Curr Opin Urol. . 2025 Nov 1. Xiaotong Huang, Xuan Wang, Zihe He, Yishu Huang, Bing Hu, Weiying Chen, Haifang Du. Mechanisms, Clinical Trials, and New Treatments for BCG-Unresponsive in Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. Cancer Med . 2025 Sep;14(18):e71243. Huanglin Duan; Zanxuan Deng; Junrong Zou; Guoxi Zhang; Xiaofeng Zou; Tianpeng Xie. The Efficacy and Safety of Hyperthermia Intravesical Chemotherapy in the Treatment of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Meta-Analysis. Systematic Review Urol Int (2024) 108 (4): 322–333. Zhilong Huang, Shibo Huang, Eran Wu, Qinghua He, Xuedong Wei, Weiming Liang. Comparison of hyperthermic intravesical chemotherapy using pirarubicin and Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of patients with high-risk non-muscle-invasive bladder carcinoma: a retrospective study. BMC Urol . 2025 Apr 9;25(1):81 Félix Guerrero-Ramos, Carmen Gómez-Cañizo, Mario Hernández-Arroyo, José Daniel Subiela Benjamin Pradere, Evangelos Xylinas, Alfredo Rodríguez-Antolin. Hyperthermic intravesical chemotherapy for Bacillus Calmette-Guérin-unresponsive nonmuscle-invasive bladder cancer. Curr Opin Urol . 2025 Nov 1;35(6):620-628.Lucas Kastner, Constantin Rieger, David Pfister, Max Schmautz, Enno Storz, Axel Heidenreich. HIVEC as an alternative option in non-muscle-invasive bladder cancer: Experiences from a high-volume center. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations Volume 42, Issue 8, August 2024, Pages 245.e19-245.e26.Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A, Rigatti P, Leib Z, Baniel J, 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(23):4270–6. Guerrero-Ramos F, Gonzalez-Padilla DA, Gonzalez-Diaz A, de la Rosa-Kehrmann F, Rodriguez-Antolin A, Inman BA, et al. Recirculating Hyperthermic Intravesical Chemotherapy with Mitomycin C (HIVEC) versus BCG in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: results of the HIVEC-HR randomized clinical trial. World J Urol. 2022;40(4):999–1004. Zeng N, Xu MY, Sun JX, Liu CQ, Xu JZ, An Y, et al. Hyperthermia intravesical chemotherapy acts as a promising alternative to bacillus Calmette-Guerin instillation in non-muscle-invasive bladder cancer: a network meta: analysis. Front Oncol. 2023;13:1164932.