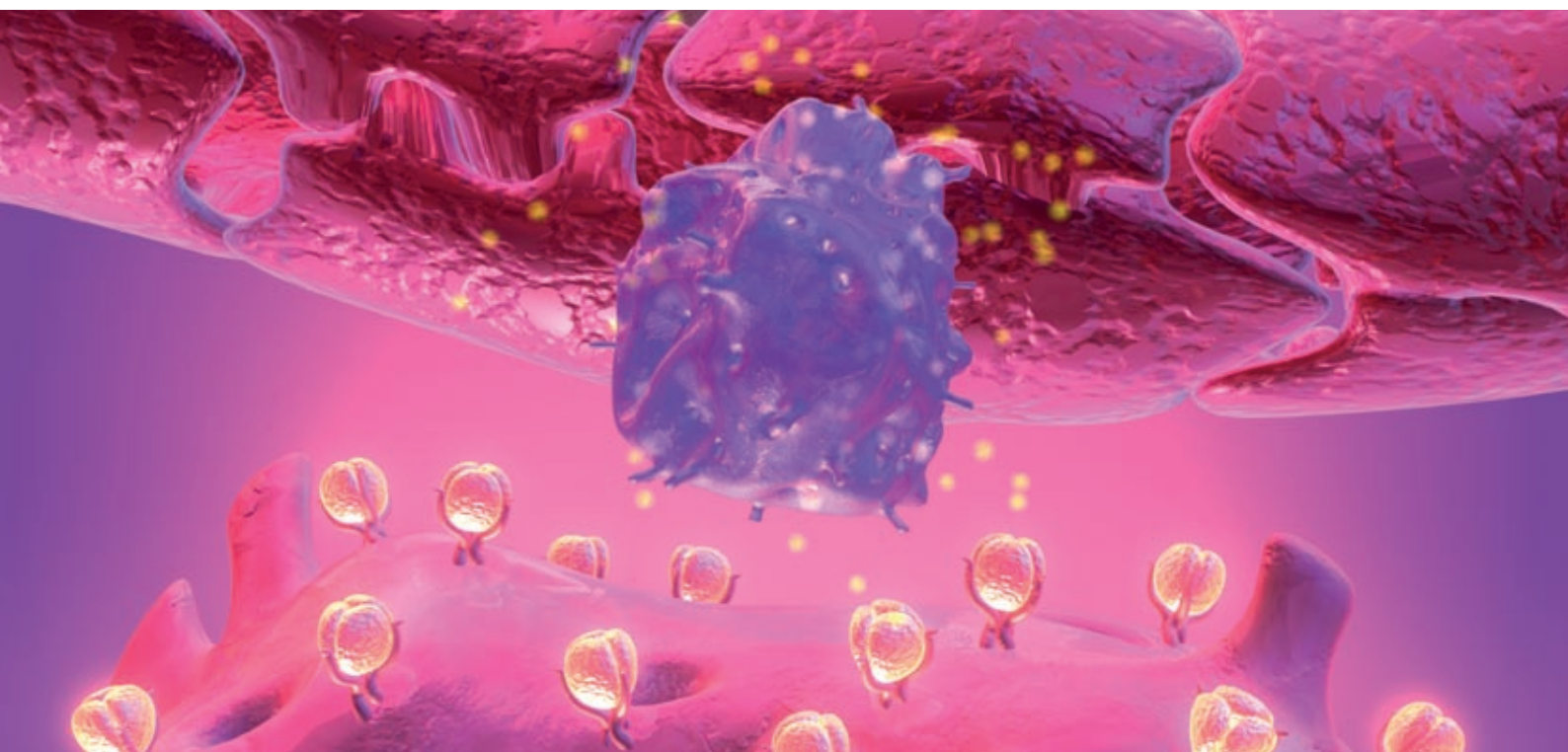




# Ipertermia, la quarta colonna dell'oncologia

Nozioni fondamentali sulla termoterapia





## **Ipertermia, la quarta colonna dell'oncologia**

Nozioni fondamentali sulla termoterapia ..... 4 - 7

## **I punti deboli dei tumori maligni**

Vasi sanguigni caotici, cellule ipossiche ..... 8

## **L'effetto dell'ipertermia a livello biochimico**

Attacco a cellule iperacidificate ..... 9

## **Perché l'ipertermia aumenta fino a cinque volte l'effetto della terapia radiante**

Migliore perfusione e fornitura di ossigeno ..... 10

## **Perché l'ipertermia aumenta considerevolmente l'efficacia dei citostatici**

Attivazione di reazioni chimiche ..... 11

## **Ipertermia e terapie biologiche**

Proteine da shock termico e inibitori di angiogenesi ..... 12

## **Perché l'ipertermia semplifica gli interventi chirurgici**

Riduzione drammatica delle dimensioni dei tumori ..... 13

## **Ipertermia e qualità della vita**

Meno effetti collaterali, meno dolori ..... 13

## **Risultati dei grandi studi**

Importanti regressioni e maggiore aspettativa di vita ..... 14 - 15

## **Conquiste terapeutiche ottenute con l'ipertermia**

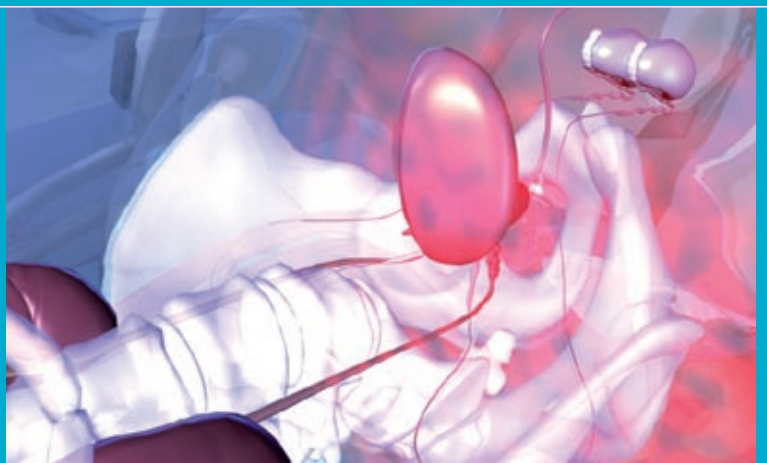
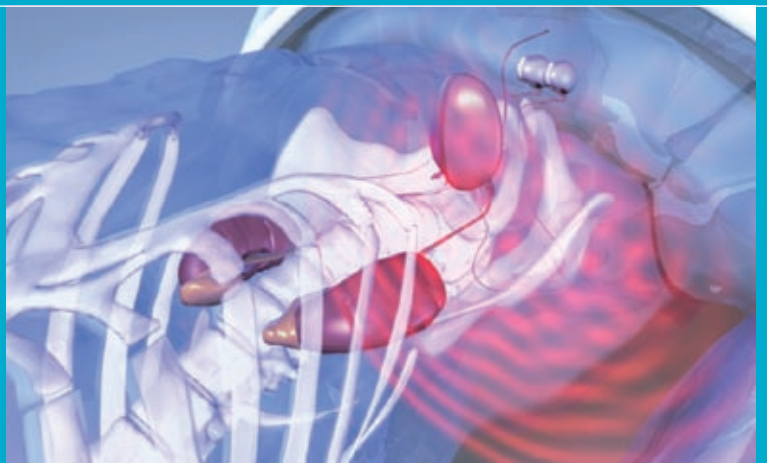
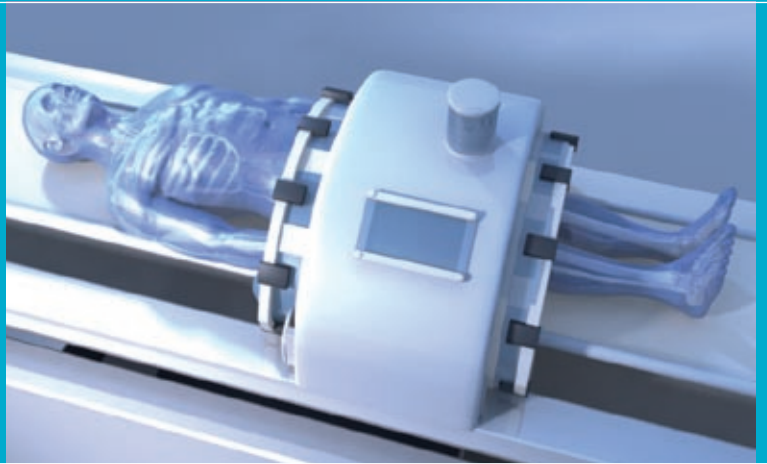
Un passo in più ..... 16

## **Sponsor e centri di ipertermia**

Dalla ricerca all'applicazione clinica ..... 17

**Contatto** ..... 18 - 19

# L'ipertermia è efficace



# L'ipertermia è efficace

## Ipertermia, la quarta colonna dell'oncologia

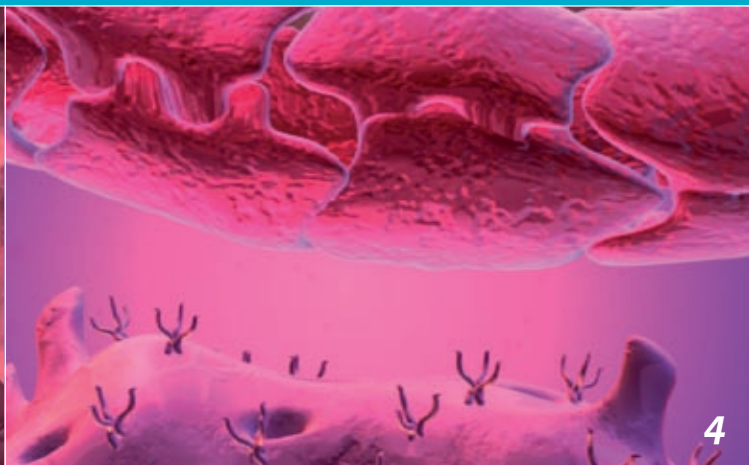
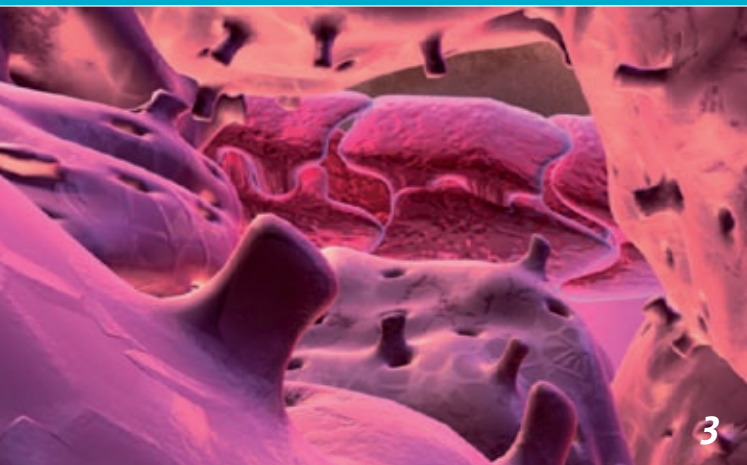
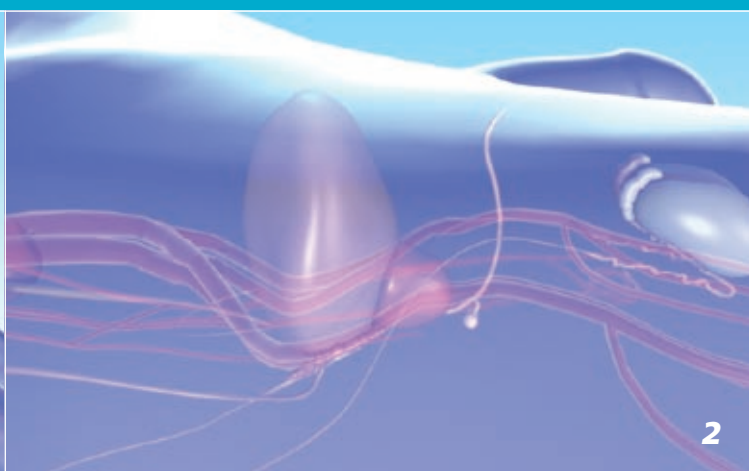
> Nozioni fondamentali sulla termoterapia

**“È arrivato il momento del calore in oncologia”; oggi, seguendo questo motto, la ricerca e l'applicazione clinica della termoterapia vivono un periodo di forte dinamismo. Fino a pochi anni fa era considerato un approccio terapeutico di dubbia efficacia, ma attualmente numerose e rinomate cliniche universitarie stanno combattendo la loro lotta contro il cancro servendosi di questa procedura molto complessa dal punto di vista tecnico. Una procedura che solo se usata insieme alle terapie standard – e questo è molto importante - può salvare e allungare più vite di qualunque altro medicamento sviluppato negli ultimi anni.**

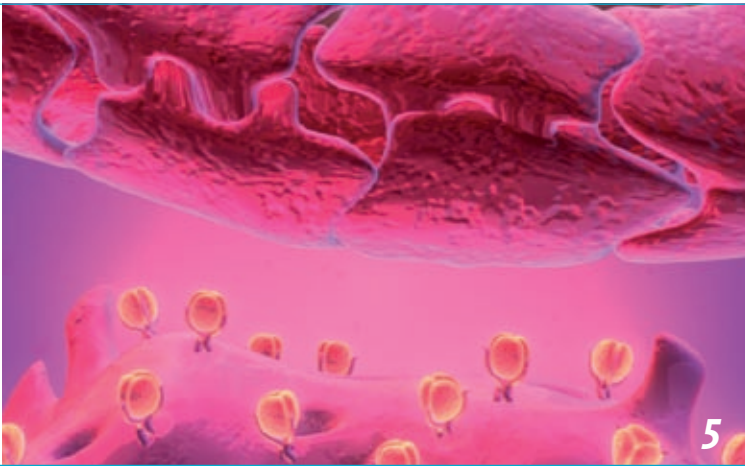
L'ipertermia indotta ad alta frequenza può aumentare in modo significativo il tasso di sopravvivenza in pazienti affetti da cancro. In studi di fase III, nei quali è stata associata ad una terapia radiante, l'ipertermia ha migliorato in due anni i risultati del controllo del tumore locale in casi di sarcoma ad alto rischio dal 12% al 37%, in casi di melanoma dal 28% al 46%; le remissioni complete

in casi di recidiva del cancro mammario dal 38% al 60%; il tasso di sopravvivenza a due anni nei casi di glioblastoma dal 15% al 31% e la remissione completa in casi di carcinoma avanzato della cervice dal 57% al 83%, considerando il confronto con il trattamento basato solo sulla radioterapia o chemioterapia.

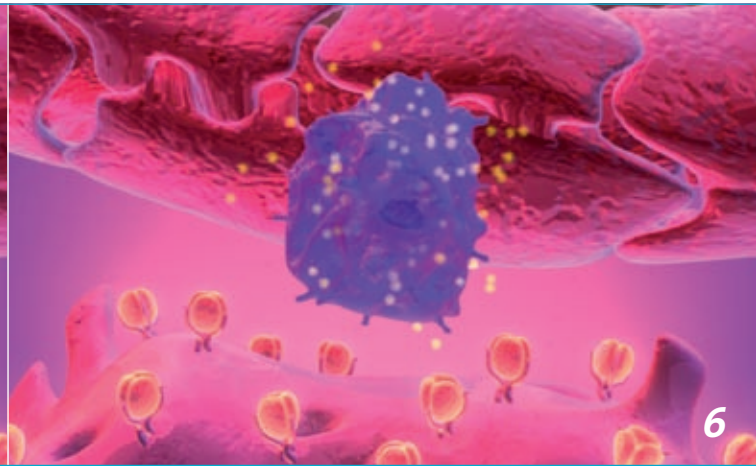
# L'ipertermia è efficace



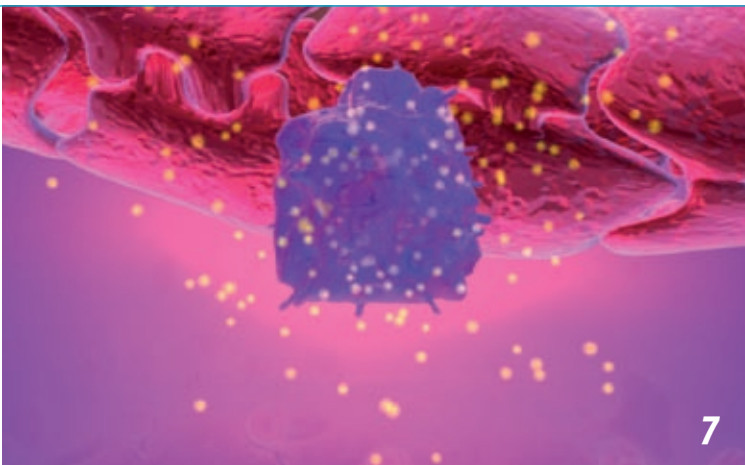
# L'ipertermia è efficace



5



6



7

*L'ipertermia viene realizzata mediante trasmissione di onde radio all'interno del tessuto. Dopo breve tempo dallo stress termico, le proteine dello shock termico emergono alla superficie delle cellule tumorali, con conseguente attivazione delle cellule del sistema immunitario, le quali riconoscono tali proteine sulla membrana cellulare e possono distruggere le cellule tumorali stesse.*

# La lotta contro il cancro

Migliorare le terapie standard

## I punti deboli dei tumori maligni

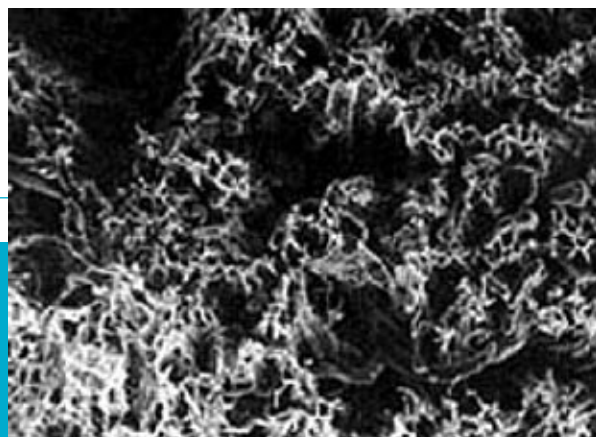
### > Vasi sanguigni caotici, cellule ipossiche

I tumori maligni derivano dalla crescita di cellule mutate che per sopravvivere consumano più energia delle cellule normali. I vasi sanguigni non sono in grado di fornire sostanze nutritive e ossigeno sufficienti per la loro moltiplicazione incontrollata. I tumori maligni stimolano quindi la crescita di altri vasi sanguigni. Ma questi nuovi vasi presentano strutture caotiche rispetto a quelle del tessuto normale. Hanno dimensioni e circuiti insoliti ed estremità morte. Data l'irregolarità della struttura di questi vasi, spesso ampie zone dei tumori risultano ipossiche. Inoltre, poiché non sono in grado di smaltire a sufficienza le sostanze nocive attraverso il sangue, le cellule ipossiche hanno un valore di pH inferiore.

In questi tumori spesso si osservano anche importanti variazioni della perfusione, poiché i vasi sanguigni instabili vanno incontro a collassamenti periodici e prelevano ossigeno dalle cellule. È molto difficile distruggere cellule con deficit di ossigeno ricorrendo all'irradiazione ionizzante (che produce radicali ossigeno che a loro volta attaccano il DNA), oppure alla chemioterapia (che necessita del flusso sanguigno per trasportare i citostatici). Poiché le cellule tumorali ipossiche tendono a metastatizzare, è dunque estremamente prioritario annientarle ai fini del trattamento del tumore.



*Vasi sanguigni mutati di tessuto tumorale*



*Vasi sanguigni normali di tessuto sano*



# Come agisce l'ipertermia

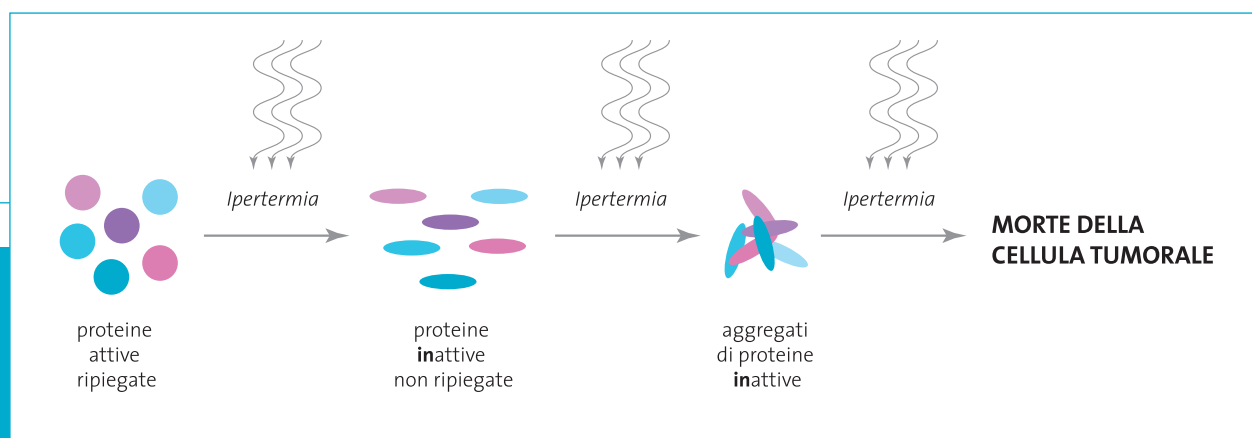
## L'effetto dell'ipertermia a livello biochimico

### > Attacco a cellule iperacidificate

L'ipertermia distrugge le cellule tumorali facendo aumentare la temperatura interna del tumore da 41,5° C fino a 43° C. Sfrutta così i punti deboli sopra descritti dei tumori maligni: poiché il corpo tenta di raffreddare la temperatura in aumento per mezzo della perfusione, i tumori con perfusione ridotta o irregolare si mantengono ad una temperatura superiore, mentre i tessuti normali circostanti, dove il flusso del sangue è regolare, risultano più freddi in misura corrispondente.

La scienza attribuisce la distruzione delle cellule tumorali in presenza di ipertermia al danno prodotto dalla temperatura alla membrana plasmatica, allo scheletro cellulare ed al nucleo cellulare.

Il motivo che spiega la spiccata sensibilità delle cellule tumorali al trattamento ipertermico è la loro elevata iperacidificazione, che deriva dall'incapacità di smaltire metabolismi anaerobici. L'ipertermia attacca le cellule iperacidificate, annienta la stabilità della proteina cellulare e la distrugge.



*Modalità di azione biochimica dell'ipertermia*

# L'associazione ideale

## Ipertermia e radioterapia

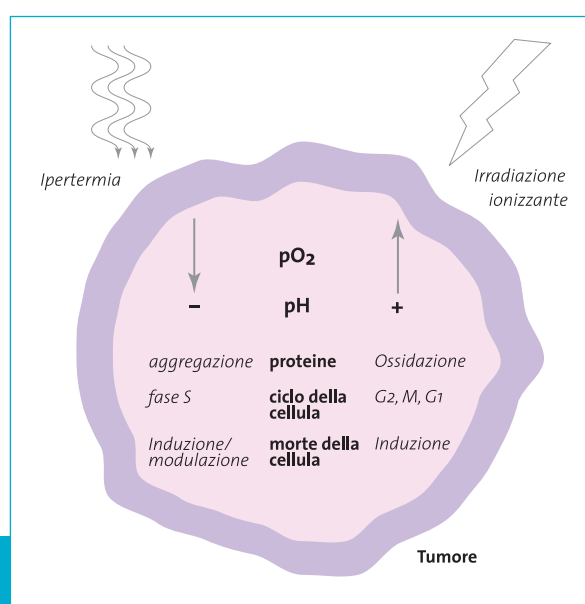
### Perché l'ipertermia aumenta fino a cinque volte l'effetto della terapia radiante

#### > Migliore perfusione e fornitura di ossigeno

Lo stimolo prodotto dal calore nel trattamento ipertermico produce un miglioramento nel flusso sanguigno e quindi anche una migliore fornitura di ossigeno del tumore. Questo è importante per aumentare l'efficacia della terapia radiante. La radiazione ionizzante, infatti, distrugge il tessuto tumorale soprattutto grazie alla generazione di radicali ossigeno che attaccano il DNA delle cellule tumorali. Le cellule tumorali che contengono troppo poco ossigeno, sono tre volte più resistenti alle radiazioni ionizzanti rispetto alle cellule normali. Esiste una relazione diretta tra l'ipossia nel tumore dell'uomo e l'insuccesso di una terapia radiante. Inversamente, una radiazione è tanto più efficace, quanto maggiore è il contenuto di ossigeno nel tessuto tumorale.

Oltre alla formazione di radicali ossigeno che attaccano il DNA delle cellule tumorali, l'ipertermia produce anche un arricchimento di proteine nel nucleo cellulare. Grazie a tale arricchimento, si impedisce alle cellule tumorali di ricostruire il proprio DNA danneggiato dalle radiazioni ionizzanti. Un ulteriore rafforzamento della radiazione ionizzante prodotto dal calore si basa sulle fasi del ciclo cellulare: durante la fase di sintesi le cellule tumorali sono piuttosto resistenti alla radiazione ionizzante; per gli effetti distruttivi dell'ipertermia sono però sensibili anche durante questa fase.

Ipertermia e terapia radiante si completano in modo ideale: i tessuti tumorali scarsamente perfusi, che sono resistenti alla radiazione ionizzante, si dimostrano invece sensibili all'ipertermia. I tessuti tumorali ben irrorati dal sangue praticamente non rispondono al calore, ma sono sensibili alla radiazione ionizzante. Questa interazione complementare è un motivo che non può che parlare a favore della combinazione di ipertermia e terapia radiante (termoradioterapia). Studi in vivo hanno dimostrato che gli effetti della radiazione possono essere migliorati di un fattore compreso tra 1,2 e 5 proprio grazie all'ipertermia. Ecco perché l'ipertermia può essere considerato come il rinforzo più efficace alla terapia radiante.



Modalità di azione sinergistica della radioterapia e dell'ipertermia

# L'associazione ideale Ipertermia e chemioterapia

## Perché l'ipertermia aumenta considerevolmente l'efficacia dei citostatici

### > Attivazione di reazioni chimiche

L'ipertermia può aumentare in modo significativo anche l'effetto di una chemioterapia. Come per la terapia radiante, il motivo principale va individuato nella maggiore perfusione del tessuto tumorale. La migliore irrorazione di sangue facilita l'assorbimento dei citostatici attraverso le membrane cellulari. La maggiore temperatura funge qui da attivatore della terapia medicamentosa, poiché le reazioni chimiche vengono accelerate dal calore.

L'ipertermia è un valido completamento della chemioterapia proprio per il trattamento di tumori di grandi dimensioni. Il centro e altre regioni di tali focolai tumorali sono per lo più scarsamente irrorati e la crescita cellulare è ritardata, così da renderli difficilmente raggiungibili dai citostatici, che attaccano soprattutto cellule che si dividono rapidamente. L'ipertermia aumenta in modo considerevole la perfusione delle cellule tumorali e quindi l'assorbimento dei medicinali.

Numerose pubblicazioni descrivono le interazioni tra ipertermia e diversi citostatici, come doxorubicina, mitomicina C, mitoxantrone, bleomicina, cisplatino, acido urico nitroso e ciclofosfamide. Si è potuto così dimostrare che grazie alla terapia termica è stato possibile ottenere una risposta ai citostatici anche in tumori già resistenti.

Se si somministrano liposomi, nei quali sono "impacchettati" i citostatici, l'ipertermia facilita loro l'individuazione del target, di fatto il focolaio tumorale: somministrate con un'iniezione endovenosa, le minuscole sfere di grasso arrivano nel sangue del paziente. Quando raggiungono un punto del corpo che è stato riscaldato a 42 °C, fondono e rilasciano il loro contenuto. In questo modo è possibile fare arrivare i chemioterapici direttamente e in grande quantità al tumore e ridurre nel contempo gli effetti collaterali.

# Risultati della ricerca promettenti

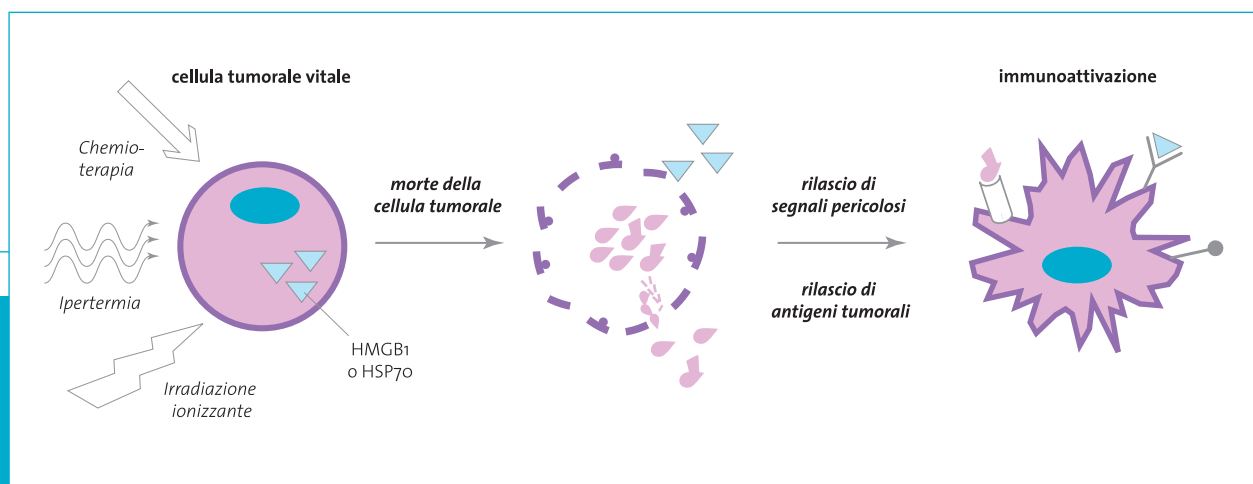
## Ipertermia e terapie biologiche

### > Proteine da shock termico e inibitori di angiogenesi

**Nella terapia genica** l'ipertermia si dimostra attivatore di nuove forme terapeutiche biologiche, poiché la produzione di geni ha un decorso migliaia di volte più rapido proprio a causa del calore (terapia genica termo-moderata).

**Per l'immunoterapia** e lo sviluppo di vaccini antitumorali, l'ipertermia gioca un ruolo significativo. Il calore provoca stress e panico nelle cellule tumorali. In conseguenza di ciò, queste producono proteine da shock termico che a loro volta attivano il sistema immunitario. Questa conoscenza è la base di partenza per numerose ricerche mirate a spiegare come sia possibile sviluppare immunoterapie con l'aiuto di queste proteine da shock termico, e associare all'ipertermia diversi metodi di vaccinazione.

**Per la antiangiogenesi**, come mostrato dai risultati delle ricerche, l'ipertermia contribuisce nel senso che blocca la formazione di nuovi vasi sanguigni. Per questo moto risulta idonea come terapia coadiuvante di una terapia medicamentosa a base di inibitori di angiogenesi per cellule tumorali che sopravvivono in regioni scarsamente perfuse.



*Immunoattivazione indotta dall'ipertermia*

## Perché l'ipertermia semplifica gli interventi chirurgici

### > Riduzione drammatica delle dimensioni dei tumori

Perché con questo trattamento molte cellule vengono annientate, un trattamento ipertermico è in grado di ridurre spesso in modo notevole il focolaio tumorale, e quindi facilitare o addirittura rendere possibile per la prima volta la rimozione chirurgica del tumore. Soprattutto nei casi in cui una resezione del tumore è ritenuta pericolosa o

impossibile data la vicinanza del tumore a strutture sensibili, l'ipertermia assume un enorme valore terapeutico pre-operatorio. Altri vantaggi dell'ipertermia sono le minori destrutturazioni in fase di intervento (zona ORL, o in altre zone importanti del corpo), se i tumori sono già stati ridotti prima dell'operazione.

## Ipertermia e qualità della vita

### > Meno effetti collaterali, meno dolori

Molti studi mostrano che la qualità della vita di pazienti affetti da cancro può essere migliorata considerevolmente se la chemioterapia o la radioterapia sono associate ad un trattamento ipertermico, poiché la riduzione degli effetti collaterali è stata notevole e duratura. L'ipertermia ha stimolato il sistema immunitario ed ha aiutato

il recupero del corpo dagli effetti collaterali tossici delle terapie standard. Anche in casi palliativi i pazienti hanno tratto vantaggio dall'ipertermia grazie alla riduzione delle emorragie, al sollievo dal dolore e all'attenuazione delle infezioni.

# Studi clinici

## Risultati dei grandi studi

### > Importanti regressioni e maggiore aspettativa di vita

Negli ultimi 15 anni sono stati pubblicati 34 studi clinici (17 di fase I o II, 17 di fase III) sugli effetti dell'ipertermia associata alla radioterapia e/o chemioterapia. Gli studi seguenti sono i più importanti dei centri di ricerca d'Europa e del Nord America:

#### Tumori superficiali

Nel 1996 la rivista internazionale della Società Tumori Americana, *Cancer* ha riferito su uno studio clinico su 23 pazienti con tumori nella regione ORL, carcinomi mammari e melanomi maligni eseguito presso il John Hopkins Hospital (USA) da Mayer e Hallinan. I risultati hanno evidenziato remissioni complete nell'89% dei pazienti e dopo due anni l'assenza di recidive locali nel 74% dei pazienti. Tutti i pazienti sono stati trattati con ipertermia e brachiterapia. Gli autori concludono che "un trattamento ambulante di neoplasie dell'uomo con termoradioterapia interstiziale è applicabile, sicuro ed efficace" (vedi 77/11, 2363-2370). Nel 2005, nel *Journal of Clinical Oncology* (Vol. 23, No.13, 3079-3085) è stato pubblicato uno studio randomizzato di fase III di Ellen Jones e colleghi sull'ipertermia e radioterapia nel trattamento di tumori superficiali. La maggior parte dei 109 pazienti coinvolti nello studio aveva una recidiva alla parete toracica. Gli altri soffrivano di tumori nella regione testa-gola o di melanomi. Tra i pazienti che sono stati sottoposti a ipertermia, oltre che a radioterapia, alla fine del trattamento nel 66% dei casi è stata riscontrata una remissione completa, rispetto al 42% dei pazienti che non hanno ricevuto ipertermia. L'effetto è stato ancora maggiore nei pazienti già pretrattati con radioterapia: qui nel gruppo trattato con ipertermia nel 68% dei casi si è avuta una remissione completa, mentre nel gruppo senza ipertermia la remissione è stata riscontrata solo nel 24% dei casi.

#### Tumori alla testa-gola

Nel 1993, nel *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* è stato riferito sui risultati di uno studio di fase III eseguito da Valdagni e Amichelli presso l'Ospedale S. Chiara di Trento, Italia, su 41 pazienti con tumori nella regione ORL in stadio IV inoperabile. I risultati dello studio mostrano che il trattamento associato di ipertermia e radioterapia ha prodotto un aumento delle remissioni complete dal 41% all'83%, della sopravvivenza senza recidive dal 24% al 68% e del tasso di sopravvivenza a 5 anni dallo 0% al 53%, rispetto ai casi trattati con solo radioterapia (vedi Vol. 28, 163-169).

#### Melanoma maligno

Nel 1996, nel *International Journal of Hyperthermia* sono stati pubblicati i risultati di uno studio multicentrico di fase III su melanomi maligni recidivanti o metastatizzanti (eseguito da Overgaard, Aarhus, Danimarca, et al.). Lo studio ha mostrato che il trattamento associato di ipertermia e radioterapia ha prodotto un aumento del tasso di remissione completa dal 35% all'62% e della sopravvivenza senza recidive a cinque anni dal 28% al 46%, rispetto ai casi trattati con solo radioterapia (vedi Vol. 12, No. 1, 3-20).

### Carcinoma mammario

I risultati di uno studio clinico multicentrico di fase III eseguito su 306 pazienti con carcinoma mammario localizzato in superficie, sono stati pubblicati nel 1996 nel *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* da Vernon, Hand, Field (Londra, Gran Bretagna) et al.. Questo studio ha permesso di mostrare che nel confronto tra trattamento associato di ipertermia e radioterapia, e radioterapia, il tasso di remissioni complete cresce dal 41% al 59% e il tasso di sopravvivenza senza recidive dal 30% al 50% a vantaggio del trattamento associato (vedi Vol. 35, No. 4, 731-744).

### Glioblastoma

Nel 1998 sono stati pubblicati nel *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* i risultati di uno studio clinico di fase III (eseguito da Sneed, Stauffer, McDermott et al. Presso l'Università di California, San Francisco, USA) su 112 pazienti affetti da glioblastoma multiforme. Lo studio ha messo in evidenza un raddoppiamento del tasso di sopravvivenza a due anni a seguito di terapia associata di ipertermia e brachiterapia, rispetto agli esiti con la sola brachiterapia (vedi Vol. 40, No. 2, 287-295).

### Sarcomi dei tessuti molli

Uno studio multicentrico randomizzato di fase III sui sarcomi dei tessuti molli ad alto rischio (diretto dal prof. R. Issels, Clinica universitaria di Großhadern, per conto del gruppo sarcomi dell'EORTC (EORTC-STBSG) e della società europea di ipertermia oncologica (ESHO) (341 pazienti) è stato presentato al convegno ASCO 2007 ed ha fornito risultati incoraggianti. I pazienti erano stati trattati prima e dopo l'intervento chirurgico con sola chemioterapia o con combinazione di chemioterapia e ipertermia locoregionale, entrambe seguite da radioterapia. I risultati, pubblicati online in *Lancet Oncology* nell'aprile 2010, sono significativi: la risposta complessiva in seguito alla terapia di induzione è

stata oltre due volte superiore nel gruppo trattato con che mio – ipertermia + radioterapia rispetto al gruppo trattato senza ipertermia (28,8% contro 12,7%). La sopravvivenza libera da malattia mediana è stata superiore di 14 mesi nel gruppo trattato con ipertermia rispetto al gruppo di controllo (32 mesi contro 18 mesi). I pazienti in rapida progressione trattati con ipertermia mostrarono un miglioramento significativo nella sopravvivenza.

### Tumori del bacino

Nel 2000 *The Lancet* ha pubblicato uno studio clinico di fase III di van der Zee, Gonzalez Gonzalez, van Rhoon, et al. (Rotterdam e Amsterdam, Paesi Bassi) eseguito su 358 pazienti con tumore localmente avanzato nella regione del bacino. Lo studio ha evidenziato che la somministrazione della terapia associata ipertermia e radioterapia ha permesso di ottenere una crescita del tasso di remissioni complete dal 51% al 73% per il carcinoma della vescica e dal 57% all'83% per il carcinoma della cervice in stadio avanzato. Il tasso di sopravvivenza a tre anni riscontrato per il braccio dello studio sottoposto a ipertermia e radioterapia è stato del 51% rispetto al 27% del braccio trattato con sola radioterapia (vedi Vol. 355, 1119–1125).

### Carcinoma della cervice

Martine Franckena dell'Erasmus Medical Center dell'Università di Rotterdam ha pubblicato uno studio (pubblicato in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008, Vol. 70, No. 4, 1176-1182) sul trattamento di pazienti con carcinoma della cervice che sono state trattate con o senza ipertermia e sottoposte ad osservazione per un periodo di dodici anni. Lo studio ha permesso di riscontrare che con la sola radioterapia solo il 20% delle pazienti è sopravvissuta, mentre il 37% delle donne sono sopravvissute grazie alla somministrazione ulteriore di ipertermia. Questo risultato estremamente importante mostra per la prima volta che il vantaggio dell'ipertermia non si evidenzia solo nel breve periodo, ma anche a lunga scadenza.

# Miglioramenti aggiunti

Un passo in più

## Conquiste terapeutiche ottenute con l'ipertermia

**Riepilogando, gli studi e le esperienze cliniche hanno permesso di definire quali sono i risultati vantaggiosi ottenibili grazie all'ipertermia:**

- miglioramento dei tassi di sopravvivenza
- miglioramento del controllo del tumore locale e della durata del controllo stesso
- crescita dei tassi di remissione
- riduzione della morbidità
- distruzione diretta delle cellule tumorali
- migliore palliazione e resistenza del suo effetto
- migliore qualità della vita
- maggiore efficacia di altre forme terapeutiche senza accrescimento della tossicità
- miglioramento dell'ossigenazione del tumore per accrescere l'efficacia della terapia radiante
- distruzione di cellule sensibili al calore e resistenti alle radiazioni
- miglioramento dei tassi di risposta ai citostatici
- aumento di entità e stato del campo di tumori trattabili
- aumento dell'assorbimento di citostatici nelle cellule
- interazione sinergica con citostatici
- distruzione di cellule resistenti alla chemioterapia
- attivatore per terapie geniche
- riduzione delle dimensioni del tumore per consentire e/o rendere più sicura la resezione
- ridotta destrutturazione nella resezione chirurgica del tumore
- miglioramento dei risultati funzionali dopo l'intervento chirurgico
- miglioramento dell'efficacia in caso di terapia radiante ripetuta
- miglioramento dei risultati nel trattamento associato radioterapia e chemioterapia (termo-radio-chemio-terapia)



## Sponsor e centri di ipertermia

### Dalla ricerca all'applicazione clinica

Il National Cancer Institute (USA) ha riconosciuto l'ipertermia quale metodo di trattamento per il cancro e ha sovvenzionato con diverse decine di milioni di dollari USA la ricerca, lo sviluppo e il proseguimento delle ricerche.

Le istituzioni europee non si sono dimostrate da meno. L'associazione non a fini di lucro Deutsche Krebshilfe (fondazione tedesca per la lotta contro il cancro) ha dichiarato la priorità dell'ipertermia quale metodo nuovo ed efficace contro il cancro, e la Deutsche Forschungsgemeinschaft (associazione di ricerca tedesca) è uno degli sponsor più importanti.

Le assicurazioni di malattia olandesi hanno finanziato uno studio decisivo sul trattamento dei tumori del bacino con ipertermia. L'Organizzazione europea per la ricerca e il trattamento del tumore (EORTC) ha verificato ed assicurato la qualità della ricerca sull'ipertermia in Europa.

Molte delle apparecchiature e delle strumentazioni utilizzate nel mondo nella ricerca sull'ipertermia e nella relativa terapia, sono state sviluppate e prodotte dalla BSD Medical Corporation.

---

Ulteriori informazioni sull'ipertermia, le indicazioni e i centri certificati in cui viene applicata, sono reperibili sul nostro sito internet:

[www.sennewald.de](http://www.sennewald.de)



**Per qualsiasi problema non esitate a contattarci.**

## Vendite

**Martin Wadepohl**  
Phone: +49 89 54214310  
martin.wadepohl@sennewald.de

## Comunicazioni e marketing

**Monica Sennewald**  
Phone: +49 89 54214325  
monica.sennewald@sennewald.de

## Ufficio tecnico

**Günter Futschik**  
Phone: +49 89 54214331  
guenter.futschik@sennewald.de

## Direzione

**Dr. Sennewald Medizintechnik GmbH**

Schatzbogen 86  
81829 Munich  
Germany

Visitate il nostro sito internet  
[www.sennewald.de](http://www.sennewald.de)

**DR. SENNEWALD**  
*medizintechnik gmbh*



