

Thermochimiothérapie intravésicale de Mitomycine C (HIVEC) dans le traitement des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle : état des lieux et expérience de mise en place



C. Ly

Chemohyperthermia with Mitomycin C (HIVEC) for the treatment of non-muscle invasive bladder cancer: Status reports and implementation experience

C. Ly
R. Boissier
É. Lechevallier
M. Baboudjian

Service d'urologie et transplantation rénale, hôpital La Conception, AP-HM, 147, boulevard Baille, 13005 Marseille, France

RÉSUMÉ

Objectifs. – Dans un contexte de défaut de production du BCG et en l'absence d'alternatives validées, la cystectomie est désormais recommandée dans les TVNIM à haut risque en échec du BCG. La thermochimiothérapie de Mitomycine C (MMC) pourrait être une alternative thérapeutique à la prévention des récurrences des TVNIM à risque intermédiaire et élevé en échec ou intolérants au BCG. L'objectif était de réaliser une mise au point pratique de la thermochimiothérapie par l'HIVEC™.

Méthodes. – Une revue de la littérature a été réalisée sur la base de données PubMed en mars 2019 en utilisant les mots clés « *bladder cancer; non-muscle invasive; Mitomycin C; chemohyperthermia; HIVEC; high risk* ». Nous rapportons notre expérience de mise en place du système BRS Medical dans notre centre.

Résultats. – La thermochimiothérapie serait efficace chez des patients ayant une TVNIM de risque intermédiaire et élevé, naïfs ou en échec du BCG. Un essai comparatif de phase III a rapporté que l'HIVEC™ était non inférieur au BCG après un suivi médian de 24 mois. Il pourrait exister une indication de l'HIVEC dans un schéma néoadjuvant où un essai de phase III a mis en évidence un taux de réponse complète à 62,5 % avant RTUV. Concernant la tolérance, la plupart des effets indésirables de l'HIVEC rapportés étaient mineurs sans toxicité de grade 3 ou plus. Nous rapportons notre expérience de mise en place. La pompe est mise à disposition par l'industrie et le consommable a un coût total de 1500 euros par patient (6 séances). Le tarif du GHS est de 406 euros et l'organisation des séances en hôpital de jour est rentable dès la quatrième séance. Le schéma d'administration comprend 6 instillations endovésicales à un rythme hebdomadaire. La durée de chaque séance est de 1 heure. Un sondage urinaire est pratiqué et la sonde est connectée aux tubulures du consommable. Après avoir purgé le système, la MMC est réchauffée à l'extérieur du patient par une fiche en aluminium avant mise en circulation à une température de 43 °C. À la fin de la séance, une alarme signale la fin de la procédure.

Conclusion. – L'HIVEC™ peut être une alternative dans la prévention du risque de récurrence des TVNIM en échec ou intolérants au BCG. La mise en place du système dans notre centre a été facile, rapide et attractive pour les patients.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

MOTS CLÉS

Cancer de vessie
Non infiltrant le muscle
Mitomycine C
Thermochimiothérapie
HIVEC
Haut risque

KEYWORDS

*Bladder cancer
Non-muscle invasive
Mitomycin C
Chemohyperthermia
HIVEC
High risk*

Auteur correspondant :

C. Ly,
Service d'urologie et transplantation rénale, hôpital La Conception, AP-HM, 147, boulevard Baille, 13005 Marseille, France.
Adresse e-mail :
Claudia.LY@ap-hm.fr



SUMMARY

Objectives. – *In a context of BCG production failure and in the absence of validated alternatives, cystectomy is now recommended in high-risk NMIBC with BCG failure. The thermochemotherapy of Mitomycin C (MMC) may be a therapeutic alternative to the prevention of recurrence of intermediate and high risk NMIBC who fail or are intolerant to BCG. The aim was to achieve a practical development of thermochemotherapy with HIVEC™.*

Methods. – *A review of the literature was conducted on the PubMed database in March 2019 using the keywords "bladder cancer; non-invasive muscle; Mitomycin C; chemohyperthermia; HIVEC; high risk". We report our experience implementing the BRS Medical system in our center.*

Results. – *Thermochemotherapy would be effective in patients with intermediate and high risk NMIBC, naive or in BCG failure. A phase III comparative trial reported that HIVEC™ was no lower than BCG after a median follow-up of 24 months. There may be an indication of HIVEC in a neoadjuvant protocol where a phase III trial demonstrated a complete response rate of 62.5% before TURV. Regarding tolerance, most reported adverse effects of HIVEC were minor with no grade 3 or higher toxicity. We report our experience of setting up. The pump is made available by the industry and the consumable has a total cost of 1500 euros per patient (6 sessions). The price of GHS is 406 euros and the organization of sessions in day hospital is profitable from the fourth session. The administration scheme includes 6 instillations at a weekly rate. The duration of each session is 1 hour. A urine test is performed and the probe is connected to the tubing of the consumable. After purging the system, the MMC is warmed to the outside of the patient by an aluminum plug before circulating at a temperature of 43 °C. At the end of the session, an alarm signals the end of the procedure.*

Conclusion. – *HIVEC™ may be an alternative in preventing the risk of recurrence of NMBIC in failure or intolerant to BCG. The implementation of the system in our center was easy, fast and attractive for the patients.*

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

INTRODUCTION

La prévention du risque de récurrence des tumeur de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM) est basée sur une instillation endovésicale de chimiothérapie (Mitomycine C [MMC]) ou de Bacille de Calmette et Guérin (BCG) [1]. L'efficacité des instillations endovésicales est variable et à cinq ans, les risques de récurrence et de progression sont élevés, pouvant atteindre respectivement 78 % et 45 % [2]. En 2019, le laboratoire Sanofi Pasteur devrait arrêter la production de l'Immucyst™ en raison de sa complexité de production et d'une faible rentabilité commerciale. La disponibilité du BCG pour les patients en sera fortement impactée. En raison de l'absence d'alternatives validées, la cystectomie est désormais recommandée pour les TVNIM à haut risque en échec du BCG [1]. Dans ce contexte, la thermochimiothérapie de MMC représenterait une nouvelle alternative dans la prévention des récurrences et progressions des TVNIM à risque intermédiaire et élevé en échec ou intolérants au BCG. L'hyperthermie clinique est définie comme l'utilisation thérapeutique d'une température comprise entre 41 °C et 44 °C. L'introduction d'énergie thermique à ces températures dans les cellules cancéreuses permet de potentialiser les effets de la chimiothérapie. Des études antérieures ont rapporté que le traitement combiné de la MMC et de l'hyperthermie serait plus efficace que la MMC seule, ou l'hyperthermie seule [3]. La MMC est une molécule stable à des températures pouvant atteindre 50 °C et est 1,4 fois plus active à 43 °C où la cytotoxicité est multipliée par 10 sans augmentation de la toxicité pour le patient. Les effets de l'hyperthermie sont multifactoriels. Elle inhibe la néoangiogenèse privant la masse tumorale de sa vascularisation. À des températures > 40 °C, la membrane cellulaire lipoprotéique devient poreuse, entraînant une augmentation des concentrations intracellulaire de la MMC. Les effets directs sur l'ADN comprennent la rupture des brins, une altération des

mécanismes de transcription, de la réplication et de la division cellulaire. Un autre mécanisme suggéré est que l'hyperthermie stimulerait une réponse immunitaire par la mise en circulation des protéines de choc thermique qui activent les cellules dendritiques, les cellules T et les lymphocytes NK, déclenchant une réponse antitumorale. Les effets combinés sur les cellules cancéreuses entraîneraient une mort cellulaire naturelle par apoptose. Actuellement, plusieurs systèmes d'hyperthermie sont disponibles, basés sur trois techniques différentes. La thermochimiothérapie peut être obtenue par :

- micro-ondes à l'aide d'une antenne émettrice de radiofréquences intravésicale incorporée dans un cathéter (Synergo™ system, Medical Enterprises, Amsterdam, Netherlands) ;
- chaleur conductrice, lorsque la chimiothérapie est chauffée à l'extérieur du patient (COMBAT BRS™ device, Combat Medical, Wheathampstead, Royaume-Uni) ;
- et énergie par radiofréquence permettant un réchauffement externe du pelvis (BSD-2000™ hyperthermia system, BSD Medical, Salt Lake City, UT et AMC 70 MHz™ system, SSB Electronic, Lippstadt, Allemagne).

Le système COMBAT BRS™ est un système qui permet la recirculation de la MMC chauffée à travers un système clos [4]. Il s'agit d'un système avec un échangeur de chaleur en aluminium conducteur qui chauffe et contrôle la température de la MMC à 43 °C. La MMC, à la dose de 40 mg, est recirculée par un cathéter à 3 voies (Ch 16) dans la vessie à un débit constant de 200 mL/min. Les avantages du système COMBAT BRS sont l'ergonomie de l'appareil qui est facilement transportable, un apprentissage rapide du fonctionnement et le système est rapidement rentable par rapport à d'autres machines disponibles. Les inconvénients sont la faible profondeur de pénétration de la chaleur et l'absence de données à long terme.

L'objectif de ce travail était de réaliser une mise au point de la thermochimiothérapie par l'HIVEC™ et de rapporter notre expérience de mise en place dans notre centre.

MÉTHODES

Une revue de la littérature a été réalisée sur la base de données PubMed en mars 2019 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) en utilisant les mots clés « *bladder cancer; non-muscle invasive; Mitomycin C; chemohyperthermia; HIVEC; high risk* ». Les objectifs étaient de décrire les résultats des études disponibles dans la littérature et de rapporter notre expérience de mise en place suite à l'acquisition de l'HIVEC™ dans notre centre depuis septembre 2018.

RÉSULTATS

Données de la littérature

Plusieurs essais ont évalué l'efficacité de l'HIVEC™ dans différentes situations cliniques.

Chez des patients naïfs de BCG, González-Padilla a évalué l'efficacité de la thermochimiothérapie chez 74 patients (70 haut risque, 57 tumeurs primaires). Après un suivi médian de 14,7 mois le taux de récurrence était de 24 % en incluant 8 % de progression [5]. Chez des patients en échec du BCG, De Jong a évalué l'efficacité de l'HIVEC chez 55 patients présentant une TVNIM de risque intermédiaire (8 %) et élevé (92 %). Le taux de récurrence à 1 an était de 53 % et une progression est survenue chez 4 patients [6]. En comparaison au BCG, l'HIVEC avait une efficacité équivalente ($p = 0,08$) en analyse en ITT et supérieure ($p = 0,02$) en analyse per-protocole sur le risque de récurrence à 24 mois dans un essai de phase III incluant des TVNIM de risques intermédiaire et élevé [7]. Ces résultats sont confortés par les données préliminaires d'un essai présenté à l'EAU 2019 où l'HIVEC™ était non inférieur au BCG dans une population de patients à haut risque [8]. Dans un schéma néoadjuvant, un essai de phase II randomisé a évalué l'efficacité de l'HIVEC™ avant RTUV. Le protocole comprenait 8 instillations hebdomadaires avec un taux de réponse complète à 62,5 % [4].

Concernant la tolérance, dans l'essai de Sousa et al. [4] 5 séances sur un total de 119 ont été interrompues avant que les 60 minutes prévues n'aient été atteintes en raison d'effets indésirables, mais toutes les séances de traitement ont duré au moins 40 minutes. La plupart des effets indésirables de l'HIVEC étaient légers et spontanément résolutifs. Aucune toxicité de grade 3 ou plus n'a été signalée. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les symptômes irritatifs (33 %), les spasmes (27 %) et les douleurs génito-urinaires (27 %).

En l'état actuel des connaissances, selon les recommandations du CCAFU et lorsqu'elle est disponible, la thermochimiothérapie peut être proposée pour les TVNIM de risque intermédiaire après échec de la MMC ou du BCG, ou pour les TVNIM de haut risque en l'absence de disponibilité, d'échec ou d'intolérance du BCG lorsqu'un traitement conservateur est retenu [1].

L'HIVEC™ en pratique

Depuis septembre 2018, le système COMBAT BRS™ (Bladder Recirculation System) a été acquis dans notre centre et nous rapportons notre expérience de mise en place.

La pompe a un coût à l'acquisition de 12 000 euros HT mais l'industrie prévoit une mise à disposition. Concernant le consommable, le kit a un coût de 250 euros HT (TVA 20 %)

par séance. Le schéma d'administration mis en place dans notre centre comprend 6 instillations endovésicales à un rythme hebdomadaire soit un coût total de 1500 euros par patient. Ce coût n'est pas pris en compte dans le forfait « instillation endovésicale d'agent pharmacologique » (JDLD002 – 39 euros). L'organisation des séances en hôpital de jour permet d'être rentable à partir de la quatrième séance, le tarif du GHS (Groupe homogène de séjour) étant de 406 euros.

Le système Combat BRS V4 (Fig. 1) est un appareil ergonomique et facilement transportable en service avec son pied roulant (dimension : hauteur 400 mm, largeur 250 mm, profondeur 255 mm – poids : 9,6 kg). Un examen cyto bactériologique des urines est systématiquement réalisé avant chaque instillation endovésicale et un traitement antibiotique adapté est prescrit en cas de colonisation urinaire. Une alcalinisation des urines par de l'eau de Vichy dans les 12 heures précédant l'instillation est conseillée aux patients. La séance débute par l'ouverture du consommable sur un champ stérile. Il comprend une sonde vésicale Ch 16 double courant, une poche de recueil, une seringue de 50cc d'eau stérile, une seringue de 50cc de MMC et un kit de sondage. Le sondage urinaire réalisé au lit du patient permet la vidange vésicale. Les tubulures sont purgées puis connectées à la sonde urinaire. Le système clos en place, le COMBAT BRS est mis en marche. De l'eau stérile est mise en circulation en attendant le réchauffement de la machine. Une fois la température de 43 °C atteinte, l'eau stérile est remplacée par la MMC. La séance a une durée de 1 heure. Durant la séance, des capteurs de pression et de température permettent de signaler par une alarme tout écart de pression et température à l'équipe soignante. Une alarme de fin de traitement est suivie d'un arrêt automatique du système signalant la fin de la séance. La MMC est évacuée par la connexion d'une poche de recueil à la sonde vésicale. Après chaque instillation, les informations à communiquer au patient sont identiques aux instillations endovésicales de MMC



Figure 1. Système BRS Medical V4 : pompe et consommable. 1 : sonde vésicale double courant charrière 16 ; 2 : capteur de température ; 3 : échangeur de chaleur en feuille d'aluminium ; 4 : pompe permettant la mise en circulation de la MMC ; 5 : capteur de pression ; 6 : écran tactile ; 7 : MMC dans une seringue préremplie.



non réchauffée. Une fiche AFU « Instillation endovésicale de Mitomycine » est remise au patient. Il est conseillé aux patients une hyperhydratation (> 2 litres/jour) dans les 48 heures suivant l'instillation permettant de soulager les signes irritatifs et de minimiser le risque d'infection urinaire. Pour chaque miction survenant dans les 6 heures, il est nécessaire de neutraliser les urines par 200 mL d'eau de Javel prête à l'emploi. La première miction après l'instillation, dans les deux premières heures, se fera en hôpital de jour avant que le patient regagne son domicile.

CONCLUSION

La revue de la littérature a mis en évidence que l'HIVEC™ pourrait être une alternative dans la prévention du risque de récurrence et de progression des TVNIM. Il est actuellement indiqué chez les patients à risque intermédiaires et élevés qui ne tolèrent pas ou qui sont contre-indiqués au BCG afin de limiter le recours à une cystectomie. La mise en place du système dans notre centre a été facile, rapide et attractive pour les patients.

Points essentiels à retenir

- Chez des patients présentant une TVNIM de risque intermédiaire et élevé, naïfs ou en échec du BCG, l'HIVEC™ serait efficace dans la prévention des risques de récurrence et progression.
- En comparaison au BCG, deux essais comparatifs ont rapporté que l'HIVEC™ était non inférieur au BCG.
- Dans un schéma néoadjuvant (8 instillations à un rythme hebdomadaire), un essai de phase III a mis en évidence un taux de réponse complète à 62,5 % avant RTUV.
- Concernant la tolérance, la plupart des effets indésirables de l'HIVEC rapportés étaient mineurs sans toxicité de grade 3 ou plus.
- La mise en place du système dans notre centre a été facile, rapide et attractive pour les patients. La pompe est mise à disposition par l'industrie et le consommable a un coût total de 1500 euros par patient (6 séances). Le tarif du GHS est de 406 euros et l'organisation des séances en hôpital de jour est rentable dès la quatrième séance.
- Le schéma d'administration comprend 6 instillations endovésicales à un rythme hebdomadaire. La durée de chaque séance est de 1 heure.

Remerciements

Remerciement à toutes les infirmières du centre diagnostique qui ont collaboré à l'écriture de cet article.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

RÉFÉRENCES

- [1] Rouprêt M, Neuzillet Y, Pignot G, Compérat E, Audenet F, Houédé N, et al. French ccAFU guidelines - Update 2018–2020: Bladder cancer. *Prog Urol* 2018;28(12S):S46–78.
- [2] Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, Denis L, 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;49:466–77.
- [3] Lammers RJM, Witjes JA, Inman BA, Leibovitch I, Laufer M, Nativ O, et al. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2011;60:81–93.
- [4] Sousa A, Piñeiro I, Rodríguez S, Aparici V, Monserrat V, Neira P, et al. Recirculant hyperthermic IntraVesical chemotherapy (HIVEC) in intermediate-high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Hyperthermia* 2016;32(4):374–80.
- [5] González-Padilla DA, Guerrero F, González-Díaz A, Castellano D, Duarte JM, De la Rosa F, et al. Chemohyperthermia with mitomycin C and COMBAT system in high risk non-muscle invasive bladder cancer patients: initial experience in a single centre. *Global Congress on Bladder Cancer, 2nd ed. Poster Presentation 5–6 October 2017, Edinburgh, UK; 2017.*
- [6] de Jong JJ, Hendricksen K, Rosier M, Mostafid H, Boormans JL. Hyperthermic intravesical chemotherapy for BCG unresponsive non-muscle invasive bladder cancer patients. *Bladder Cancer* 2018;4(4):395–401.
- [7] Arends TJH, Nativ O, Maffezzini M, de Cobelli O, Canepa G, Verweij F, et al. Results of a randomised controlled trial comparing intravesical chemohyperthermia with mitomycin C vs. bacillus Calmette-Guérin for adjuvant treatment of patients with intermediate- and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2016;69:1046–52.
- [8] González Padilla DA, González Díaz A, Miranda-Utrera N, De La Rosa Kehrmann F, Villacampa-Aubá F, Guerrero-Ramos F. HR: HIVEC Chemohyperthermia with mitomycin C vs BCG for high-risk non-muscle invasive bladder cancer: preliminary results from a randomized controlled trial. *Poster Presentation 15–19 March 2019, Barcelona, Spain; 2019.*