

Начальный опыт применения адъювантной внутривезикулярной термохимиотерапии при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря

К.А. Павленко, А.В. Кочин, Т.В. Волков

Урологическое отделение ФГУ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контакты: Александр Васильевич Кочин sfayrat@smtp.ru

Цель исследования — выявление преимуществ и оценка эффективности применения адъювантной внутривезикулярной термохимиотерапии (ТХТ) при лечении мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря (РМП) средней и высокой степени риска.

Материалы и методы. В период с 2009 по 2010 г. в клинике урологии ФМБЦ проведено лечение 21 больного мышечно-неинвазивным РМП с помощью клинической гипертермической системы Thermotron RF-8. Внутривезикулярную ТХТ митомицином С в дозировке 40 мг с экспозицией 60–80 мин проводили при температуре $42 \pm 2^\circ\text{C}$ по схеме 1 сеанс в неделю в течение 6 нед. Контрольную цистоскопию выполняли каждые 3 мес.

Результаты. Из 21 пациента у 19 отмечена хорошая переносимость процедуры. Развития каких-либо осложнений в ходе осуществления сеансов, а также за время всего курса внутривезикулярной ТХТ у этих больных не зарегистрировано. Через 6 мес наблюдения рецидив заболевания гистологически был подтвержден у 2 пациентов. Через год наблюдения у 12 (57,14%) больных данных, подтверждающих наличие рецидива заболевания, не получено. Срок наблюдения за остальными пациентами в настоящее время составляет менее года.

Выводы. Предложенный метод гипертермии может быть использован в качестве альтернативы уже существующему методу внутривезикулярной гипертермии для лечения больных РМП высокой и средней степени риска, а также в случае неэффективности других видов адъювантной терапии, применяющихся при мышечно-неинвазивном РМП.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, трансуретральная резекция, рецидив, гипертермия, термохимиотерапия

Initial experience with adjuvant intravesical thermochemotherapy for non-muscle invasive bladder cancer

K.A. Pavlenko, A.V. Kochin, T.V. Volkov

Department of Urology, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

Objective: to reveal the benefits of adjuvant intravesical thermochemotherapy (TCT) and to evaluate its efficiency in the treatment of moderate- and high-risk non-muscle invasive bladder cancer (BC).

Subjects and methods. In the period 2009 to 2010, the Urology Clinic, Federal Medical Biophysical Center, treated 21 patients with non-muscle invasive BC, by using a Thermotron RF-8 clinical hyperthermal system. Intravesical TCT with mitomycin C 40 mg for 60–80 min was performed at $42 \pm 2^\circ\text{C}$ as one session weekly for 6 weeks. Control cystoscopy was carried out every 3 months.

Results. Of the 21 patients, 19 were found to tolerate the procedure well. No complications were recorded in these patients during the sessions and throughout the course of intravesical TCT. A recurrence was histologically verified in 2 patients at 6-month follow-up. There was no evidence suggesting a recurrence in 12 (57.14%) patients at one-year follow-up. The follow-up of the other patients is now less than 12 months.

Conclusion. The proposed method of hyperthermia may be used as an alternative to the existing one of intracavitary hyperthermia to treat high- and moderate-risk BC and in case of inefficiency of other adjuvant therapy options for non-muscle invasive BC.

Key words: bladder cancer, transurethral resection, recurrence, hyperthermia, thermochemotherapy

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 9-е место в мире среди всех случаев заболеваемости злокачественными новообразованиями, при этом заболеваемость РМП у мужчин занимает 4-е, а у женщин — 17-е место.

В России на долю РМП приходится 2,8% случаев всех злокачественных заболеваний, причем заболева-

емость РМП постоянно увеличивается — за последние 10 лет прирост составил 15,89% при среднегодовом темпе 1,49% [1].

Переходно-клеточный РМП характеризуется высокой (от 30 до 85%) частотой рецидивов, развившихся после выполнения трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря [2, 3]. Приблизительно 70–85% опухолей мочевого пузыря представлены

мышечно-неинвазивными формами, остальные — мышечно-инвазивным РМП [4, 5].

Приблизительно 70% случаев мышечно-неинвазивного РМП представлено стадией Та, 20% — стадией Т1 и 10% — карциномой *in situ* — CIS (табл. 1).

Таблица 1. Классификация мышечно-неинвазивного РМП (TNM, 2002)

Стадия	Характеристика опухоли
Та	Неинвазивная папиллярная карцинома — ограничена уротелием, имеет папиллярную структуру и не прорастает базальную мембрану
Т1	Опухоль вовлекает субэпителиальную соединительную ткань — прорастает базальную мембрану, которая отделяет уротелий от лежащих глубже слоев
CIS	«Плоская» опухоль

Некоторые из этих типов рака, например, высокозлокачественные опухоли (T1G₃), в 20–40% случаев прогрессируют в мышечно-инвазивный РМП. Поверхностная переходно-клеточная карцинома мочевого пузыря характеризуется высокой частотой развития рецидивов и прогрессирования после выполнения ТУР даже при проведении этапа адьювантной внутрипузырной иммуно- или химиотерапии (ХТ). По данным статистики, приблизительно в 35% случаев мышечно-неинвазивный РМП переходит в мышечно-инвазивную форму [6].

На сегодняшний день наиболее распространены и эффективны химиотерапевтическими препаратами, используемыми для лечения мышечно-неинвазивного рака низкой и средней степени риска, остаются эпирубицин и митомицин С (ММС), в то время как вакцина БЦЖ является наилучшим выбором для терапии мышечно-неинвазивного рака средней и высокой степени риска, в том числе CIS. Эффективность всех этих препаратов была подтверждена результатами проспективных рандомизированных сравнительных исследований [7].

В настоящее время опубликованы исследования, в которых доказано значительное снижение пролиферации опухолевых клеток при сочетанном применении внутрипузырной ХТ цитостатиками и локальной гипертермии, а также представлены хорошие результаты использования данного метода (в частности, значительное снижение частоты развития рецидивов) при рецидивах, возникших после проведенной ранее внутрипузырной БЦЖ-терапии [8–10].

Под гипертермией в онкологии понимают нагревание опухолей до температуры 42–43 °С в течение 30–60 мин. Изучению биологического действия нагревания до указанной температуры посвящено множество экспериментальных исследований, прове-

денных на клетках в культуре и перевивных опухолях лабораторных животных. На основании результатов данных исследований установлено следующее.

1. Злокачественные опухоли чувствительны к воздействию повышенной температуры. Особенно высокой чувствительностью обладают клетки, находящиеся в условиях низких рН. Это существенный момент, так как в опухолях рН обычно ниже, чем в нормальных тканях, что позволяет прогнозировать более высокую их чувствительность к тепловому воздействию. Исследования последних лет показали, что и сами по себе опухолевые клетки, даже выделенные из опухоли и находящиеся в «стандартных условиях» *in vitro*, могут быть более чувствительными к тепловому воздействию, чем клетки, выделенные из нормальных тканей [11].

2. При прогревании температура в опухоли достигает более высоких значений, чем в нормальных тканях. В нормальных тканях нагрев вызывает увеличение скорости объемного кровотока, что способствует более эффективному отводу тепла от нагреваемого участка. При повышении температуры кровотоки в опухолях возрастает незначительно, а после достижения температуры 42–43 °С — даже имеет тенденцию к снижению, что приводит к избирательному «перегреванию» опухоли по сравнению с нормальными тканями [12].

3. Известно, что клетки, находящиеся в стадии синтеза ДНК (S-фаза), более чувствительны к воздействию повышенной температуры [13–15].

4. Гипертермия способствует повышению эффективности действия химиотерапевтических препаратов [16].

5. Одним из следствий воздействия повышенной температуры является развитие термотолерантности тканей. По этой причине отдельные сеансы гипертермии следует проводить не менее чем с 3-дневным интервалом, необходимым для возвращения термочувствительности опухоли к исходному значению. Ранее при лечении опухолей сеансы гипертермии проводили 2 раза в неделю. Сейчас предпочитают проводить сеанс гипертермии только 1 раз в неделю, что дает уверенность в полной элиминации термотолерантности опухоли между сеансами.

6. Гипертермия сопровождается минимальным побочным действием. Большинство нормальных тканей практически без осложнений переносит нагревание до 43–44 °С.

Первый опыт применения гипертермии в комбинации с ХТ состоялся более 100 лет назад [17].

В 1992 г. Н. Matzkin et al. [18] установили, что цитотоксического эффекта только лишь гипертермии для лечения переходно-клеточного РМП недостаточно.

За последние 10 лет многими европейскими исследователями было доказано, что гипертермия при

температуре $42 \pm 2^\circ\text{C}$ в сочетании с внутривезикулярным введением ММС способствует значительному увеличению цитотоксичности [19–20].

Так, в Европе разработана и успешно используется гипертермическая система Synergo SB-TS101 (Medical Enterprises, Нидерланды), предназначенная для проведения внутривезикулярной термо-ХТ (ТХТ). Принцип ее работы основан на введении в мочевой пузырь внутривезикулярного радиочастотного (915 МГц) аппликатора и термодатчиков и последующем нагревании введенного в полость мочевого пузыря раствора химиопрепарата (ММС) до температуры $42 \pm 2^\circ\text{C}$ с экспозицией 60 мин. Преимущество данного метода заключается в довольно быстром нагревании тканей мочевого пузыря до нужной температуры. Наиболее распространенной является схема ТХТ, согласно которой раствор ММС в дозировке 20 мг заменяют на свежий через 30 мин после начала сеанса гипертермии (40 мг препарата на сеанс). Также были проведены исследования с внутривезикулярной инстилляцией раствора ММС в дозировках 40 и 80 мг без замены химиопрепарата и временем экспозиции от 45 до 60 мин [21–23].

В клинике урологии ФМБЦ им. А.И. Бурназяна разработан и внедрен в практику метод осуществления внутривезикулярной ТХТ с применением клинической гипертермической системы Thermotron RF-8 (Yamamoto Vinita Co Ltd, Япония). Принципиально данный метод отличается использованием не внутривезикулярных, а поверхностных электродов (рис. 1).



Рис. 1. Клиническая гипертермическая система Thermotron RF-8

Патентная заявка на способ лечения №2009121306/14

Thermotron RF-8 — гипертермическая установка емкостного типа, в которой нагрев заданного участка ткани производится двумя круглыми электродами, располагаемыми параллельно друг другу с противоположных сторон тела больного. Комбинирование электродов различного диаметра позволяет избирательно и равномерно прогреть ткани, находящиеся на любой глубине тела. Равномерность нагрева достигается благодаря контролю уровня согласования самовозбуждающегося генератора с биологической

тканью — мишенью. Максимальная мощность источника радиоизлучения составляет 1500 Вт.

Принцип нагрева: радиоволны (8 МГц), проходящие между двумя электродами, вызывают колебания свободных зарядов — электронов и ионов, а также вращение диполей с частотой 8 млн раз в секунду, что и приводит к повышению температуры ткани. Использование электромагнитного излучения позволяет быстро повышать температуру ткани и мгновенно прекращать ее нагревание при достижении заданной температуры. Электроды являются болюс-электродами, наполненными циркулирующей водой, температуру которой можно регулировать (теплая или холодная) для снижения неприятных ощущений у пациента во время сеанса.

Диэлектрическое нагревание высокочастотными волнами можно охарактеризовать следующим образом:

- равномерное (благодаря отсутствию температурного градиента) прогревание — аналогично прогреванию проводящим лучистым теплом;
- быстрое и точное регулирование температуры;
- избирательное прогревание, которое достигается за счет изменения расположения электродов.

При осуществлении сеанса ТХТ в мочевой пузырь пациента вводят катетер, через просвет которого в полость пузыря проводят внутривезикулярный термодатчик (гибкая нить с 1 или 4 термочувствительными элементами). Погрешность измерения составляет $\pm 0,2^\circ\text{C}$ (рис. 2).



Рис. 2. Катетер с внутривезикулярным термодатчиком

Пациент укладывается на живот, снизу (в надлобковой области) и сверху (в области крестца) подводят электроды. Кожу обрабатывают контактным гелем и обеспечивают плотный контакт с ней подушек электродов (рис. 3).



Рис. 3. Положение пациента во время сеанса ТХТ

Раствор химиопрепарата (ММС) вводили в дозировке 40 мг с разведением на 50 мл стерильного 0,9% раствора хлорида натрия.

Для нагревания тканей мочевого пузыря и раствора ММС до заданной ($42 \pm 2^\circ\text{C}$) температуры требовалось от 10 до 30 (у тучных пациентов) мин при постепенном увеличении мощности излучателя до 600–800 Вт. С учетом этого в нашем исследовании, в отличие от системы Synergo, замены раствора ММС в течение процедуры не проводили, длительность экспозиции составляла 60–80 мин (в зависимости от времени достижения нужной температуры).

Осуществляли постоянное введение динамики температуры в память компьютера, после чего информация о ней отображалась на дисплее в цифровом и графическом виде. Таким же образом обрабатывали данные о мощности излучения, поглощенной в нагреваемом объеме. При достижении заданной температуры хотя бы одним из термодатчиков мощность излучателя автоматически уменьшалась. Запланированная продолжительность сеанса гипертермии и длительность фактически проведенного прогревания отражались на дисплее в цифровом и графическом режиме. По истечении запланированного времени нагревание автоматически прекращалось (рис. 4).

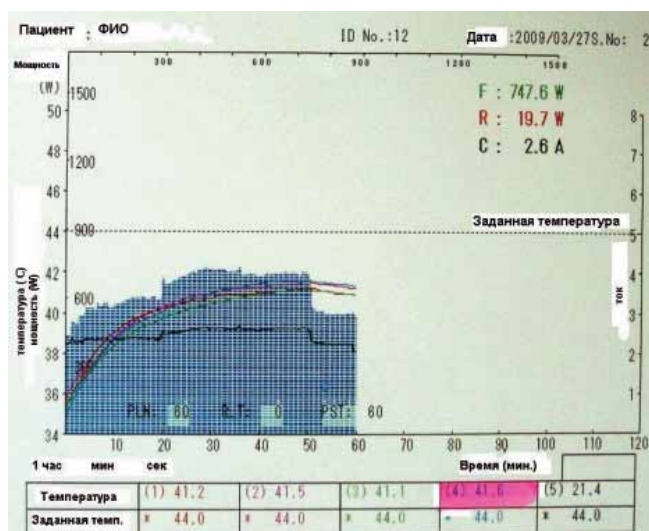


Рис. 4. Динамика изменения температуры во время сеанса

Материалы и методы

В период с 2009 по 2010 г. в клинике урологии ФМБЦ было проведено лечение 21 больного мышечно-неинвазивным РМП с помощью клинической гипертермической системы Thermotron RF-8. Средний возраст пациентов составлял 58 (от 48 до 69) лет.

Всем больным предварительно была выполнена ТУР мочевого пузыря. В первые 2 ч после операции проводили однократную внутрипузырную инстилляцию раствора адрибластина (доксорубицин) в дозировке 50 мг с экспозицией 2 ч.

Таблица 2. Распределение пациентов по стадиям

Стадия, степень дифференцировки	Число больных	Примечание (n)
TaG ₂	1	Множественные опухоли
T1:		
G ₂	11	Рецидивы после ХТ (3) и БЦЖ (2)
G ₃	6	Рецидив после БЦЖ (1), рецидив после БЦЖ, множественные опухоли (1)
T1 + CIS:		
G ₂	11	Множественные опухоли (1)
G ₃	6	—

По данным патоморфологического исследования, стадия заболевания у всех пациентов была pTa–pT1/T1+CIS N×M0 G₂₋₃ (табл. 2).

Внутрипузырную ТХТ проводили по схеме 1 сеанс в неделю в течение 6 нед, контрольную цистоскопию выполняли каждые 3 мес.

Результаты

Из 21 пациента у 19 отмечена хорошая переносимость процедуры. Развития каких-либо осложнений в ходе осуществления сеансов, а также за время всего курса внутрипузырной ТХТ у этих больных не зарегистрировано. У 2 (9,52%) пациентов курс ТХТ был вынужденно прерван: в одном случае — после проведения 4 сеансов (из-за развития отека и выраженной болезненности подкожно-жировой клетчатки надлобковой области у тучной пациентки), в другом — после 3 сеансов (из-за возникновения термической реакции на коже вследствие неплотного прилегания поверхности электрода к телу). Впоследствии этим больным были проведены стандартные внутрипузырные инстилляции ММС в дозировке 40 мг (2 и 3 инстилляции соответственно).

Непродолжительная (2–3 сут) дизурия имела место у 12 (57,14%) пациентов.

У 1 больной через 2 нед после завершения курса ТХТ наблюдались симптомы выраженного цистита, что потребовало осуществления довольно длительной медикаментозной коррекции.

Других осложнений лечения не зафиксировано.

При выполнении цистоскопии через 3 мес после ТУР у остальных пациентов данных, подтверждающих наличие рецидива заболевания, не получено.

При осуществлении контрольной цистоскопии через 6 мес после проведения внутрипузырной ТХТ у 5 больных был заподозрен рецидив заболевания (обнаружены участки измененной слизистой преимущественно небольших размеров). После выполнения

повторной ТУР мочевого пузыря в 3 случаях данные о наличии рецидива не подтвердились, выявленные изменения трактовались патоморфологами как воспалительные (цистит). Наличие рецидива гистологически было подтверждено у 2 больных (в одном случае исходная стадия заболевания — T1G₃, рецидив, развившийся после внутривезикулярной БЦЖ-терапии; в другом — исходная стадия T1G₃ + CIS).

Через год наблюдения у 12 (57,14%) пациентов данных о наличии рецидива заболевания не получено. Срок наблюдения за остальными участниками исследования в настоящее время составляет менее года.

Обсуждение

В 2003 г. R. Colombo et al. [21] продемонстрировали эффективность применения гипертермической системы Synergo SB-TS101 при лечении мышечно-неинвазивного РМП. Ими было проведено исследование 2 групп пациентов с РМП средней и высокой степени риска. Больные 1-й группы ($n=42$) получали внутривезикулярную ТХТ по следующей схеме: раствор ММС в дозе 20 мг на 50 мл физраствора с заменой препарата через 30 мин. Длительность сеанса составила 40–60 мин. Курс: 8 сеансов 1 раз в неделю + 4 сеанса 1 раз в месяц. Пациентам 2-й группы ($n=41$) проводили внутривезикулярные инстилляциии ММС. Длительность наблюдения составила 2 года. Возникновение рецидива заболевания зарегистрировано у 6 (14,3%) пациентов 1-й и у 23 (56,1%) — 2-й группы.

В 2004 г. A.G. van der Heijden et al. [19] провели исследование группы пациентов с мышечно-неинвазивным раком стадий T_a–T₁ (43% — множественные, 84% — рецидивные опухоли). В 38% случаев адьювантную ХТ или иммунотерапию больные после ТУР не получали, а в 62% — терапия была проведена.

В группу исследования вошли 90 пациентов, получавших внутривезикулярную ТХТ ММС в дозировке 20 мг на 50 мл физраствора с заменой препарата через 30 мин и длительностью сеанса 60 мин по схеме 6–8 сеансов (1 в неделю), затем — от 4 до 6 (1 в месяц), в среднем — 10 сеансов на курс лечения.

Через 1,5 года наблюдения рецидив был выявлен у 14 (15,6%) больных, причем у 5 из них множественные опухоли имели место еще до проведения ТХТ. При этом прогрессирования заболевания (по стадии или степени злокачественности) не было. После получения ТХТ у 65 из 90 пациентов возникли различные побочные эффекты: в 22 (24,4%) случаях — дизурия, в 8 (8,9%) — гематурия; болезненность при проведении процедуры отмечена у 33 (36,7%) больных, аллергическая реакция на ММС по типу крапивницы — у 8 (8,9%), стеноз уретры — у 4 (4,4%), кожная реакция (гиперемия или отек) — у 22 (24,4%), так называемый симптом задней стенки (специфи-

ческая термическая реакция на задней стенке пузыря по типу гиперемии слизистой в месте контакта с радиочастотным аппликатором) — у 23 (25,6%) пациентов. У 25 (27,8%) больных побочные эффекты отсутствовали.

В 2009 г. J.A. Witjes et al. [23] опубликовали результаты European Synergo working party — обобщенный опыт 15 европейских медицинских центров, проводивших внутривезикулярную ТХТ в период с 1997 по 2005 г. В группу исследования вошел 51 пациент с CIS, рефрактерной к БЦЖ-терапии.

ТХТ проводили при температуре от 41 до 44°C в течение 6–8 нед (1 сеанс в неделю), затем от 4 до 6 сеансов каждые 6–8 нед (в среднем — 10 сеансов).

У 24 больных наряду с CIS имелись папиллярные опухоли, 45 пациентам после курса лечения были выполнены цитологическое исследование и ТУР-биопсия мочевого пузыря. Результаты исследования можно суммировать следующим образом: в течение 27 мес наблюдения у 22 из 45 больных зафиксировано возникновение рецидива либо прогрессирование заболевания (T₂ — 4 пациента, T₁ — 4, T₁ + CIS — 1, CIS — 5, T_a + CIS — 2, T_a — 5, T_x — 1). Осложнений, кроме дизурии, не отмечено.

Начальная эффективность метода (наблюдение в течение года) составила около 92% с уменьшением до 50% за 2 года наблюдения.

Проведенные мультицентровые исследования продемонстрировали бóльшую эффективность использования внутривезикулярной ТХТ по сравнению с адьювантной внутривезикулярной ХТ и БЦЖ-терапией, а также в случаях неэффективной БЦЖ-терапии при мышечно-неинвазивном раке, но, несмотря на это, наблюдение за пациентами с мышечно-неинвазивным раком высокой степени злокачественности (G₃) и/или CIS, потенциально опасным в плане прогрессирования и метастазирования, должно быть постоянным и предельно внимательным. Каждые 3 мес необходимо выполнять контрольные цистоскопии, с тем чтобы не пропустить момент для применения наиболее эффективного метода лечения — радикальной цистэктомии.

Выводы

Использование клинической гипертермической системы Thermotron RF-8 позволяет нагревать ткани до заданной температуры под автоматическим контролем, способствует улучшению проницаемости тканей мочевого пузыря для химиопрепарата, не требует какой-либо специальной подготовки пациента и может выполняться амбулаторно, а также сопровождается минимальным развитием побочных действий и осложнений для больного.

С учетом установленных по результатам многочисленных исследований преимуществ внутривези-

зырной ТХТ перед обычной внутривезикулярной ХТ или иммунотерапией, а также благодаря наличию подтвержденного нами хорошего клинического эффекта предложенный метод гипертермии с применением системы с поверхностными электродами может служить

альтернативой уже существующему методу внутривезикулярной гипертермии для лечения пациентов с РМП высокой и средней степени риска, а также в случае неэффективности других видов адъювантной терапии, использующихся при мышечно-неинвазивном РМП.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Чиссов В.И., Старинский В.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 г. М., 2010.
2. Kiemeny L.A., Witjes J.A., Heijbroek A.L., Debruyne F.M. Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer. *J Urol* 1993;4:150–60.
3. Amling C.L. Diagnosis and management of superficial bladder cancer. *Curr Probl Cancer* 2001;25:219–78.
4. Русаков И.Г., Соколов В.В., Булгакова Н.Н. и др. Фотодинамическая диагностика и флуоресцентная спектроскопия при поверхностном раке мочевого пузыря. *Онкоурология* 2009;4:41–6.
5. European Association of Urology, Guidelines 2010.
6. Epidemiology, staging, grading and risk stratification of bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 2008;7.
7. Shen Z., Shen T., Wientjes M.G. et al. Intravesical treatments of bladder cancer: review. *Pharm Res* 2008;25(7).
8. Moskovitz B., Meyer G., Kravtsov A. et al. Thermo-chemotherapy for intermediate or high-risk recurrent superficial bladder cancer patients. *Ann Oncol* 2005;16:585–9.
9. Paroni R., Salonia A., Lev A. et al. Effect of local hyperthermia of the bladder on mitomycin C pharmacokinetics during intravesical chemotherapy for the treatment of superficial transitional cell carcinoma. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:273–8.
10. Colombo R., Da Pazzo L.F., Lev A. et al. Neoadjuvant combined microwave induced local hyperthermia and topical chemotherapy versus chemotherapy alone for superficial bladder cancer. *J Urol* 1996;155:1227–32.
11. Kato H., Fukuhara T., Yamamoto I. «Capacitive-type heating» in cancer treatment by hyperthermia, radiation and drugs. NY: Taylor & Francis, 1993; p. 23–36.
12. Overgaard J. The current and potential role of hyperthermia in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:535–49.
13. Herman T.S., Teicher B.A., Jochelson M. et al. Rationale for use of local hyperthermia with radiation therapy and selected anticancer drugs in locally advanced human malignancies. *Int J Hypertherm* 1988;4:143–58.
14. Newsam J.E., Law H.T. Hyperthermic perfusion of the distended urinary bladder in the management of recurrent transitional cell carcinoma: a review after 6 years. *Br J Urol* 1982;54:64–5.
15. Meyer J.L. The clinical efficacy of localized hyperthermia. *Cancer Res* 1984;44(Suppl 10):4745–51.
16. Komatsu K., Miller R.C., Hal E.J. The oncogenic potential of combination of hyperthermia and chemotherapy agents. *Br J Cancer* 1988;57:59–63.
17. Coley W.B. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas with a report of 10 original cases. *Am J Med Sci* 1891;488.
18. Matzkin H., Rangel M.C., Soloway M.C. In vitro study of the effect of hyperthermia on normal bladder cancer cell line and on five different transitional cell carcinoma cell lines. *J Urol* 1992;147:1671.
19. Van der Heijden A.G., Jansen C.F.J., Verhaegh G. The effect of hyperthermia on mitomycin-C induced cytotoxicity in four human bladder cancer cell lines. *Eur Urol* 2004;46(5):670–4.
20. Van der Heijden A.G., Verhaegh G., Jansen C.F.J. et al. Effect of hyperthermia on the cytotoxicity of 4 chemotherapeutic agents currently used for the treatment of transitional cell carcinoma of the bladder: an in vitro study. *J Urol* 2005;173:1375–80.
21. Colombo R., Da Pozzo L.F., Salonia A. 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;21:4270–6.
22. Van der Heijden A.G., Kiemeny L.A., Gofrit O.N. et al. Preliminary European results of local microwave hyperthermia and chemotherapy treatment in intermediate or high risk superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2004;46:65–71.
23. Witjes J.A., Hendriksen K., Gofrit O. et al. Intravesical hyperthermia and mitomycin-C for carcinoma in situ of the urinary bladder: experience of the European Synergy working party. *World J Urol* 2009.