

## EFFECTIVIDAD DEL HYPERTHERMIC INTRAVESICAL CHEMOTHERAPY (HIVECTM) PARA LOS TUMORES DE VEJIGA NO MÚSCULO INVASIVOS

Título del documento	Efectividad del <i>Hyperthermic Intravesical Chemotherapy</i> (HIVECTM) para los Tumores de Vejiga no Músculo Invasivos
Fecha	Junio 2019
Tipo de documento	Respuesta rápida
Autoría	Elvira Muslera Canclini Oficina de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Principado de Asturias Sergio Fernández-Pello Montes, MD, PhD, Facultativo Especialista de Área Urología, Servicio de Urología del Hospital Universitario de Cabueñes
Revisión	Sara González Alonso Oficina de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Principado de Asturias
Servicio/Organismo solicitante	Subdirección de servicios médicos del Área IV

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga (CV) es la séptima neoplasia más frecuentemente diagnosticada del mundo entre la población masculina, descendiendo a la undécima cuando se consideran ambos sexos [1]. La incidencia mundial, ajustada por edad, es 9.0 varones (por 100.000 personas/año) y 2.2 mujeres [1]. Sin embargo, en Europa, la incidencia ajustada es 19.1 para varones y 4.0 para mujeres [1]. La mortalidad mundial por CV, ajustada también por edad, fue de 3.2 en varones (por 100.000 personas/año) y 0.9 en mujeres. Tanto la incidencia como la mortalidad varían entre de países debido a las diferencias de factores de riesgo, métodos diagnósticos y disponibilidad de tratamientos [2].

Según los datos para Asturias, proporcionados por el Registro Poblacional de Cáncer del Principado de Asturias, para 2008-2010, la incidencia ajustada por edad del CV es de 33,6 en varones y 4,9 en mujeres (por 100.000 personas/año).

Aproximadamente el 75% de los pacientes con CV presentan un tumor confinado a la capa submucosa (Ta) o la submucosa (T1) [3]. Se define como CV no músculo invasivo (CVNMI) el que comprende un estadio Ta o T1.

El tratamiento del CVNMI debe estar basado en el pronóstico del paciente. La peculiaridad del CVNMI es la probabilidad futura de recurrencia (aparición de nuevos tumores tras ser intervenidos) y progresión (convertirse en un CV músculo invasivo-CVMI). Con el objeto de definir el riesgo de recurrencia y progresión, la *European Organization of Research and Treatment of Cancer* (EORTC) ha diseñado unas tablas de riesgo basadas en 2596 pacientes [4].

Por tanto, para facilitar las recomendaciones sobre el tratamiento del CVNMI es importante categorizar a los pacientes en grupos de riesgo de recurrencia y progresión en: grupo de bajo riesgo, grupo de riesgo intermedio y grupo de alto riesgo.

A pesar de que el tratamiento mediante Resección Transuretral (RTU) de vejiga permite erradicar por sí mismo los tumores Ta y T1, algunos de estos tumores pueden recurrir y progresar a CVMI. Es por esta razón porque es necesario considerar terapias adyuvantes mediante instilación intravesical de agentes quimioterápicos (Mitomicina-C principalmente) o agentes inmunoterápicos (bacilo de *Calmette-Guerin*-BCG) [5].

Según las guías de práctica clínica más consultadas, esto es las Guías Europeas de Urología y las Guías Americanas de Urología, el tratamiento intravesical adyuvante recomendado según los grupos de riesgo es [6, 7, 8]:

- Para los pacientes con CVNMI bajo riesgo: instilación única inmediata tras RTU de Mitomicina-C.
- Para los pacientes con CVNMI riesgo intermedio: programa de mantenimiento de varias instilaciones de Mitomicina-C durante un año o programa de mantenimiento de varias instilaciones de BCG durante un año.

- Para los pacientes con CVNMI alto riesgo: programa de mantenimiento de varias instilaciones de BCG entre 1 y 3 años.

Existen ciertos dispositivos que, desde el punto de vista teórico, permiten aumentar el rendimiento de las instilaciones intravesicales de Mitomicina-C. Entre ellos figuran los mecanismos que generan hipertermia vesical, que consiste en un aumento de la temperatura a la que se instila la Mitomicina-C (en los casos en los que esta está indicada, esto es CMNMI del grupo de bajo e intermedio riesgo). El objetivo de los diferentes sistemas de hipertermia es conseguir una temperatura intravesical de  $42\pm 2^{\circ}\text{C}$  y entre los efectos positivos de este aumento de temperatura en el interior de la vejiga destacan aumentar la permeabilidad de las células uroteliales y favorecer la penetración de sustancias al urotelio.

Actualmente existen en el mercado diversos dispositivos de administración de hipertermia, basados en tres mecanismos generadores: Synergo® basado en radiofrecuencia; BSD-2000® basado en microondas; e HIVEC® basado en la recirculación del líquido a través de un intercambiador de calor de aluminio.

De entre todos los sistemas enumerados, el que nos ocupa en esta revisión es el HIVEC® (recirculant Hyperthermic IntraVEsical Chemotherapy), cuya comercialización se inició en el año 2014. HIVEC (COMBAT BRS®) es un sistema de recirculación con un intercambiador de calor de aluminio extracorpóreo que calienta y mantiene la temperatura de la mitomicina-C a  $43^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . El citotóxico (en este caso mitomicina-C) recircula a través de una sonda vesical de 3 vías (calibre 16 Ch) entre la vejiga y el dispositivo con una tasa de flujo constante de 200 mL/min. Las principales ventajas que se le atribuyen son su tamaño, que permite transportarlo y usarlo en diferentes ubicaciones, y su facilidad de uso y coste-efectividad comparado con otros sistemas.

El uso de HIVEC se ha planteado en tres escenarios:

1. Neoadyuvancia previo a RTU vesical: generalmente a dosis de 80 mg de mitomicina-C recirculando durante 60 minutos, una vez a la semana durante 8 semanas, llevando a cabo la resección tumoral entre 7 y 15 días tras el tratamiento. Indicación experimental.
2. Adyuvancia tras RTU vesical: se ensaya tanto en pacientes de riesgo intermedio como alto. Existen diferentes esquemas, empleando todos ellos 40 mg de mitomicina-C diluidos en 40-50 mL de agua destilada recirculando durante 60 minutos:
  - 4 instilaciones semanales seguidas de 6 mensuales.
  - 4 instilaciones semanales seguidas de 3 mensuales.
  - 6 instilaciones semanales.
  - 6 instilaciones semanales seguidas de 6 mensuales.
  - 6 instilaciones semanales (BCG en semanas 1, 2 y 6 con HIVEC en semanas 3, 4 y 5) seguidas de un mantenimiento consistente en 3 sets trisemanales de instilaciones de HIVEC a lo largo de un año.
3. Tras fracaso o intolerancia a BCG: empleando alguno de los esquemas de adyuvancia.

## 2. ¿ES UNA PRESTACIÓN DE LA CARTERA DE SERVICIOS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD?

Se ubicaría en el ANEXO III Cartera de servicios comunes de atención especializada, capítulo 5:

5. Indicación o prescripción, y la realización, en su caso, de procedimientos diagnósticos y terapéuticos

2. Neoplasias: Neoplasia maligna de labio, cavidad oral y faringe, neoplasias malignas de los órganos digestivos y del peritoneo, neoplasia maligna de los órganos respiratorios e intratorácicos, neoplasia maligna de hueso, tejido conectivo, piel y mama, neoplasia maligna de órganos genitourinarios, neoplasia maligna de otras localizaciones y de localizaciones no especificadas, neoplasia maligna de tejidos linfáticos y hematopoyéticos, neoplasias benignas, carcinoma in situ, neoplasias de evolución incierta y neoplasias de naturaleza no especificada.

### 3. ¿HAY INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS REALIZADO POR UNA AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TS, REVISIONES SISTEMÁTICAS DE LA LITERATURA o ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIOS?.

Se realizaron búsquedas en la literatura científica siguiendo la metodología para búsquedas rápidas:

1. NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD) que incluye
  - a. -DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects): contiene resúmenes de artículos que valoran y sintetizan RS de efectividad.
  - b. -NHS EED: contiene resúmenes de artículos sobre evaluaciones económicas de intervenciones en atención sanitaria.
  - c. -HTA (Health Technology Assessment): contiene informes de evaluación de tecnologías sanitarias e información de proyectos en curso realizados por las mismas agencias.
  - d. -INAHTA: informes de otras agencias o unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Incluye los informes de la Red Española de Agencias de EvTS.
  - e. -EuroScan International Network: informes de tecnologías nuevas y emergentes.
2. Biblioteca Cochrane Plus
3. PubMed
4. Clinicaltrials.gov (NIH US National Library of Medicine)
5. EU Clinical Trials Register
6. ISRCTN registry

Palabras clave: HIVEC, HIVEC mitomycin C, COMBAT, Hyperthermic intravesical chemotherapy  
Fechas: 2011 – 2019

En la búsqueda 1, no se encontró ningún estudio que coincida con los términos señalados.

En la búsqueda 2, se localizaron dos entradas: un abstract de los primeros resultados de un ensayo clínico (Tan WS et al. Journal of Urology 2017 [9] y su homónimo con los mismos resultados presentado en el congreso europeo de urología de ese mismo año 2017); y el ensayo clínico denominado HIVEC-HR (EUCTR2016-001186-85-ES) [17].

En la búsqueda 3, se localizaron cuatro artículos distintos de la búsqueda 2 (de Jong J et al. Bladder Cancer 2018 [10]; Guerrero-Ramos F et al. Arch Esp Urol 2018 [11]; Sousa A et al. Int J Hyperthermia 2016 [12]; Arends TJ et al. Eur Urol 2016 [13]). Adicionalmente se encontraron dos revisiones sistemáticas (Lammers RJ et al. Eur Urol 2011 [14]; Longo TA et al. Int J Hyperthermia 2016 [15]) y un ensayo clínico (Colombo R et al. BJU Int 2011 [16]).

En la búsqueda 4, se localizaron 3 ensayos clínicos, sólo 1 de ellos referente al dispositivo HIVEC (NCT03689478) [18], los 2 restantes sobre el dispositivo Synergo®.

En la búsqueda 5, se localizaron 3 ensayos clínicos referentes a HIVEC: HIVEC-HR (2016-001186-85) [17], HIVECI (2013-002628-18) [19] e HIVEC-R (2014-005001-20) [20].

En la búsqueda 6, se localizó un único ensayo clínico referente a HIVEC (ISRCTN23639415) [21].

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Resumen de la evidencia consultada

Combat Medical Ltd. es la empresa que ha desarrollado el HIVEC para los tumores de vejiga no músculo invasivos (NMIBC). Desde 2010 están investigando sobre los resultados de su tecnología.

La propia industria (Combat Medical Ltd.) ha promovido y financiado los principales ensayos clínicos registrados en las bases de datos consultadas, de los que emanan algunas de las publicaciones en congresos científicos (abstracts) y en revistas científicas (manuscripts) con bajo índice de impacto.

La publicación con más índice de impacto (Lammers RJ, Eur Urol 2011) es una revisión sistemática que incluye 22 estudios, todos ellos anteriores al desarrollo de la tecnología HIVEC.

No hay meta-análisis de ensayos clínicos ni publicaciones en revistas científicas de impacto que reflejen los resultados de los ensayos clínicos prospectivos que existen, es decir, no hay evidencia científica de tipo 1a ni 1b que avale los resultados de esta TS.

El principal escenario en el que se evalúa HIVEC es en el CVNMI del grupo de alto e intermedio riesgo, como alternativa a la inmunoterapia con BCG principalmente y como alternativa a la Mitomicina-C en normotermia.

El objetivo principal de los ensayos fase 1 es demostrar la seguridad y tolerancia del fármaco.

El objetivo principal de los estudios comparativos (alguno de ellos ensayos fase 2) es demostrar un aumento del periodo libre de recurrencia/progresión con respecto a aplicar Mitomicina-C o BCG según los esquemas de tratamiento habituales.

## 4.2 Resultados de la bibliografía consultada

**Tan WS et al. Journal of Urology 2017** (Abstract de comunicación del Congreso Americano de Urología, año 2017).

Resumen: Se trata de un análisis de subgrupo de pacientes procedentes de los ensayos HIVEC-I (Fase 1 Mitomicina Hipertermia 30 min vs 60 min) e HIVEC-II (Fase 2 Mitomicina Hipertermia 60 min vs Mitomicina standard).

Conclusión: HIVEC presenta un perfil bajo de efectos adversos, algunos de ellos estadísticamente más frecuentes que con el régimen habitual de mitomicina-C.

Comentario: datos procedentes de un abstract de un congreso, bajo nivel de evidencia (no es posible emitir recomendaciones basándose en estos datos).

**Bello AP, Villacampa F et al. Journal of Urology 2018** (Abstract de comunicación del Congreso Americano de Urología, año 2018) [22].

Resumen: se trata de los resultados retrospectivos de datos de pacientes procedentes del ensayo HIVEC-HR sobre el uso de Mitomicina Hipertermia en pacientes de alto riesgo como alternativa a la BCG, debido a la falta de abastecimiento o efectos adversos de la BCG.

Conclusión: HIVEC a los 12 meses presenta un perfil de recurrencia y progresión similar a la BCG.

Comentario: datos procedentes de un abstract de un congreso, bajo nivel de evidencia (no es posible emitir recomendaciones basándose en estos datos).

**De Jong J et al. Bladder Cancer 2018** (Publicación científica Pubmed: carece de Factor de Impacto JCR).

Resumen: análisis de subgrupos de 55 pacientes que reciben HIVEC como alternativa a la BCG, debido a falta de respuesta.

Conclusión: periodo libre de recurrencia de 17.7 meses.

Comentario: bajo nivel de evidencia (no es posible emitir recomendaciones basándose en estos datos).

**Guerrero-Ramos F et al. Arch Esp Urol 2018** (Publicación científica Pubmed: Factor de Impacto 0.465 y percentil JCR 4.6).

Resumen: revisión narrativa (no sistemática) de la literatura del uso de HIVEC, no se trata de una revisión sistemática ni meta-análisis.

Comentario: bajo nivel de evidencia (no es posible emitir recomendaciones basándose en estos datos).

**Sousa A et al. Int J Hyperthermia 2016** (Publicación científica Pubmed: Factor de Impacto 3.35 y percentil JCR 68).

Resumen: análisis retrospectivo no comparativo de 24 pacientes con HIVEC neoadyuvante (práctica experimental y no habitual) y 16 pacientes con HIVEC adyuvante.

Conclusión: HIVEC es seguro (bajo perfil de efectos adversos) y efectivo (12% de recurrencia a los 24 meses).

Comentario: bajo nivel de evidencia (no es posible emitir recomendaciones basándose en estos datos).

**Arends TJ et al. Eur Urol 2016** (Publicación científica Pubmed: Factor de Impacto 17.58 y percentil JCR 99).

Resumen: ensayo prospectivo randomizado que compara Mitomicina Hipertermia (Synergo®) vs inmunoterapia con BCG.

Comentario: este artículo está basado quimiohipertermia con mecanismo Synergo®.

Comentario: nivel de evidencia 1b pero no es posible emitir recomendaciones basándose en estos datos ya que se trata de otro tipo de mecanismo de hipertermia vesical diferente a HIVEC.

**Longo TA et al. Int J Hyperthermia 2016** (Publicación científica Pubmed: Factor de Impacto 3.35 y percentil JCR 68).

Resumen: revisión sistemática sobre el uso de quimiohipertermia en el manejo del CVNMI.

Conclusiones: toxicidad tolerable y mejores datos de recurrencia cuando se aplica hipertermia.

Comentario: no es posible emitir recomendaciones basándose en estos datos ya que se trata de otro tipo de mecanismos de hipertermia vesical distintos de HIVEC.

**Lammers RJ et al. Eur Urol 2011** (Publicación científica Pubmed: Factor de Impacto 17.58 y percentil JCR 99).

Resumen: revisión sistemática sobre el uso de quimiohipertermia en el manejo del CVNMI.

Conclusiones: mejores datos de recurrencia cuando se aplica hipertermia.

Comentario: no es posible emitir recomendaciones basándose en estos datos ya que se trata de otro tipo de mecanismos de hipertermia vesical previos al uso de HIVEC.

**Colombo R et al. BJU Int 2011** (Publicación científica Pubmed: Factor de Impacto 3.35 y percentil JCR 68).

Resumen: ensayo prospectivo randomizado que compara Mitomicina Hipertermia (Synergo®) vs Mitomicina C normotermia.

Comentario: este artículo está basado quimiohipertermia con mecanismo Synergo®.

Comentario: nivel de evidencia 1b pero no es posible emitir recomendaciones basándose en estos datos ya que se trata de otro tipo de mecanismo de hipertermia vesical diferente a HIVEC.

**Ensayo I-HIVEC (NCT03689478).** Uso de HIVEC inmediatamente después de RTU vesical. Sponsor: Chinese University of Hong Kong. Estado: en periodo de reclutamiento.

**Ensayo HIVEC-I (2013-002628-18).** Datos parciales derivados de la publicación Tan WS 2017. Sponsor: Combat Medical Ltd.

**Ensayo HIVEC-HR (2016-001186-85).** Datos parciales derivados de la publicación Bello AP 2018. Sponsor: Laboratorios Inibsa.

**Ensayo HIVEC-R (2014-005001-20).** Datos parciales derivados de la publicación Sousa A 2016. Sponsor: Combat Medical Ltd.

**Ensayo ISRCTN23639415.** Comparación Hipertermia vesical con HIVEC vs Mitomicina-C standard. No dispone de resultados. Sponsor: Combat Medical Ltd.

## 5. PRINCIPALES CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DE LA BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA

**1) Indicación.** Según la bibliografía consultada podría resultar una opción válida para pacientes con CVNMI de los grupos de alto e intermedio riesgo que no toleran o presentan contraindicaciones al tratamiento estándar con BCG, así como en casos de falta de abastecimiento de BCG.

**2) Seguridad.** Según los resultados de los estudios de seguridad y tolerancia, esta TS se describe como segura y bien tolerada. No presenta un perfil de efectos adversos que suponga una clara mejoría frente a la instilación convencional en normotermia. Los efectos adversos (según el análisis de subgrupos de los ensayos HIVEC-I e HIVEC-II) presentaron diferencias significativas entre ambas ramas del estudio con respecto a hematuria, espasmo vesical y aumento de la frecuencia miccional, todos ellos presentes en mayor proporción en el grupo de HIVEC.

**3) Eficacia.** A corto plazo presenta un perfil de recurrencia similar a la BCG (Bello AP et al) y ligeramente superior a la Mitomicina-C convencional (de Jong J et al).

**4) Posición de las Guías Clínicas.** Las principales guías clínicas de recomendación clínica utilizadas en urología (Guías Europeas 2019 [7] y Guías Americanas 2016 [8]) no emiten recomendaciones con respecto a la tecnología HIVEC para generar hipertermia, debido precisamente a la falta de resultados definitivos de los ensayos clínicos y al bajo nivel de evidencia científica que aportan las publicaciones reportadas hasta el momento. Concretamente, las Guías Europeas de la Asociación Europea de Urología en su edición de 2019 (*EAU Guidelines on Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer*) describen en su apartado 7.2.1.3.2 que “Están disponibles distintas tecnologías que aumentan la temperatura de la Mitomicina-C instilada, sin embargo, los datos sobre su eficacia son todavía insuficientes”.

**5) Nivel de evidencia.** La mayoría de las publicaciones científicas presentan un nivel de evidencia bajo y la mayoría de los ensayos clínicos presentan importantes sesgos (análisis parcial e incompleto de los objetivos, análisis de subgrupos y fuente de financiación por parte de la propia industria que comercializa el dispositivo).

**6) Disposición final.** Por todo ello, los datos actuales que disponemos no permiten emitir un juicio robusto sobre el uso de HIVEC más allá del uso en el contexto de un ensayo clínico o como técnica experimental. En este sentido, las guías europeas de urología, en su edición de 2019, tampoco emiten ninguna recomendación sobre el uso de HIVEC en el CVNMI.

## 6. CONSIDERACIONES PARA NUESTRA COMUNIDAD

En la actualidad, esta TS (Quimiohipertermia mediante HIVEC) no se está utilizando en los hospitales de Avilés, Gijón, Valle del Nalón, Mieres y Arriondas; sin embargo, en alguno de ellos

como Vallen del Nalón se utilizó temporalmente gracias a la cesión del dispositivo por parte de la casa comercial. Desconocemos su uso en los hospitales de Oviedo, Jarrio y Cangas del Narcea.

Esta TS se envió, en 2018, como nueva tecnología a la Subdirección General de de Cartera de Servicios del SNS y Fondos de Compensación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, para entrar en el proceso de priorización de TS a evaluar por la Red española de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, RedETS y para su inclusión en la cartera común de servicios del SNS. No resultó con puntuación suficiente para ser evaluada en el presente año. Por tanto, la Oetspa realizó el presente informe de respuesta rápida.

Proponemos que se discuta en la Comisión de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Principado de Asturias.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2012 v 1.0: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2015.
2. Burger M, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol, 2012. 63: 234.
3. Comperat E, Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. Virchows Arch, 2015. 466: 589.
4. Sylvester RJ, 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.
5. Brausi M, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transicional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. Eur Urol, 2002. 41: 523.
6. Babjuk M, et al. EAU guidelines on Non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. Eur Urol, 2016.
7. Babjuk M, et al. EAU guidelines on Non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. In: EAU Guidelines. EAU Guidelines-Office Editor. 2019. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.
8. Cham SS, et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA / SUO Guidelines. In: American Urological Association and Society of Urological Oncology Guideline. American Urological Association Eds. 2016.

9. Tan WS, et al. Safety and tolerability analysis of hyperthermic intravesical mitomycin to mitomycin alone in HIVEC I and HIVEC II: An analysis of 307 patients. *Journal of Urology*, 2017. 197:4 Supplement 1 (e177).
10. De Jong J, et al. Hyperthermic intravesical chemotherapy for BCG-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer. *Bladder Cancer*, 2018; 4(4): 395–401.
11. Guerrero-Ramos F, et al. Mitomycin C HIVEC. Update and results in high risk patients HIVEC con mitomicina C. Actualización y resultados en pacientes de alto riesgo. *Arch Esp Urol*, 2018. 71:4 (417-425).
12. Sousa A, et al. Recirculant hyperthermic IntraVESical chemotherapy (HIVEC) in intermediate–high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *International Journal of Hyperthermia*, 2016. 32:4 (374-380).
13. Arends TJ, et al. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2016;69(6):1046-52.
14. Lammers RJ, 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(1):81-93.
15. Longo TA, et al. A systematic review of regional hyperthermia therapy in bladder cancer. *Int J Hyperthermia*. 2016;32(4):381-9.
16. Colombo R, et al. Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermochemotherapy with mitomycin-C alone as adjuvant treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). *BJU Int*. 2011;107(6):912-8.
17. HIVEC HR: use of chemohyperthermia with intravesical mitomycin (HIVEC) for the treatment of patients with NMIBC and high risk (HR). <http://www.who.int/trialsearch/trial2.aspx?Trialid=euctr2016-001186-85-es>, 2016.  
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001186-85>
18. Use of Immediate Hyperthermic Intravesical Chemotherapy Following TURBT (I-HIVEC). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03689478?cond=Hyperthermic+intravesical+chemotherapy&rank=1>.
19. HIVEC (hyperthermic intravesical chemotherapy) for patients with intermediate risk NMIBC compared with standard intravesical instillation of chemotherapy as adjuvant treatment. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-002628-18>

20. Chemo-resection with hyperthermic intravesical instillation (HIVEC-R) vs standard treatment in patients with NMIBT: comparative, prospective and randomized study of efficacy and tolerability. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005001-20>
21. A Phase II, Open Label, Multicenter Randomised Controlled Trial Comparing Hyperthermia Plus Mitomycin To Mitomycin Alone, In Patients with Intermediate Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. <https://doi.org/10.1186/ISRCTN23639415>
22. Bello AP, et al. Chemohyperthermia with mitomycin c and combat system a new alternative to bcg in high risk non muscle invasive bladder cancer?. Journal of Urology (2018) 199:4 Supplement 1 (e1119).