

Eficacia de la hipertermia loco regional no invasiva coadyuvante a la radio/quimioterapia en indicaciones oncológicas

Revisión sistemática y metanálisis

*Efficacy of non-invasive
loco regional hyperthermia as
adjuvant to radio/chemotherapy
in oncological indications.
Systematic Review and meta-analysis*

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Eficacia de la hipertermia loco regional no invasiva coadyuvante a la radio/quimioterapia en indicaciones oncológicas

Revisión sistemática y metanálisis

*Efficacy of non-invasive
loco regional hyperthermia as
adjuvant to radio/chemotherapy
in oncological indications.*

Systematic Review and meta-analysis

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Martínez Férez, Isabel M.

Eficacia de la hipertermia locorregional no invasiva coadyuvante a la radio/quimioterapia en indicaciones oncológicas. Revisión sistemática y metanálisis / Isabel María Martínez Férez y José María Maesa Márquez. — Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Madrid: Ministerio de Sanidad, 2024.

210 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Cáncer/tratamiento 2. Hipertermia I. Maesa Márquez, José María II. Andalucía. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía III. España. Ministerio de Sanidad.

Autores: Isabel María Martínez Férez y José María Maesa Márquez
Documentación: Antonio Romero Tabares.

Este documento ha sido realizado por AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 15 de junio de 2022

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Consejería de Salud y Consumo

Junta de Andalucía

Avda. de la Innovación n.º 5. Edificio ARENA 1. Planta baja.

41020 Sevilla. España – Spain

aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

www.aetsa.org

MINISTERIO DE SANIDAD

Paseo del Prado 18-20. 28014 Madrid. España

Depósito legal: SE 3014-2024

NIPO: 133-25-007-6

DOI: <http://doi.org/10.52766/MSDB9644>



Eficacia de la hipertermia locorregional no invasiva coadyuvante a la radio/quimioterapia en indicaciones oncológicas. Revisión sistemática y metanálisis. © 2024. Esta obra está bajo licencia CC BY 4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> por la autora Isabel María Martínez Férez.

Cita sugerida:

Martínez Férez IM y Maesa Márquez JM. Eficacia de la hipertermia locorregional no invasiva coadyuvante a la radio/quimioterapia en indicaciones oncológicas. Revisión sistemática y metanálisis. Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024.

Eficacia de la hipertermia loco regional no invasiva coadyuvante a la radio/quimioterapia en indicaciones oncológicas

Revisión sistemática y metanálisis

*Efficacy of non-invasive
loco regional hyperthermia as
adjuvant to radio/chemotherapy
in oncological indications.*

Systematic Review and meta-analysis

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Autoría

- Isabel M. Martínez Férez y José María Maesa Márquez.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores.

Asesores

(por orden alfabético)

- Dr. Carlos Míguez Sánchez. Jefe de Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.
- Pablo Sánchez Villegas. Profesor del Área de Salud Pública. Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada.
- Dr. David Vicente Baz. Oncólogo médico. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Revisores del informe

(por orden alfabético)

- Soledad Benot López. Comisiones de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Servicio Andaluz de Salud. Sevilla.
- José Expósito Hernández. Jefe Servicio Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.
- Dr. Carlos Míguez Sánchez. Jefe de Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.
- Pablo Sánchez Villegas. Profesor del Área de Salud Pública. Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada.
- Dr. David Vicente Baz. Oncólogo médico. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

AETSA y los autores agradecen a los revisores de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Índice de tablas y figuras	15
Listado de abreviaturas.....	23
Glosario	25
Resumen estructurado	33
Executive summary	39
Justificación	45
Introducción	47
El cáncer: biología y genética.....	47
El cáncer: epidemiología	48
El cáncer: principios de tratamiento	50
Hipertermia.....	56
Objetivo	61
Metodología	63
1. Tipo de estudio.....	63
2. Búsqueda	63
3. Criterios de selección de los artículos recuperados.....	63
4. Extracción de los datos	64
5. Evaluación de la calidad metodológica	65
6. Síntesis de los resultados.....	65
Resultados	69
Resultado de la búsqueda.....	69
Resultados de tumores de cabeza y cuello.....	72
Resultados de tumores digestivos	88
Resultados de tumores ginecológicos	106
Resultados en metástasis óseas	132
Resultados en melanoma.....	137
Resultados en cáncer de pulmón.....	141
Resultados en sarcoma.....	152
Resultados en cáncer de vejiga.....	161
Valoración global de la eficacia de la hipertermia regional en oncología..	166

Discusión.....	189
Limitaciones del informe	190
Conclusiones.....	193
Referencias.....	195
Anexos	205
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	205
Anexo 2. Diagrama de flujo	208
Anexo 3. Estudios excluidos a texto completo	209

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Estudios incluidos en el informe en cada indicación oncológica.....	70
Tabla 2. Referencias incluidas en la indicación de tumores de cabeza y cuello	73
Tabla 3. Valoración la calidad de la evidencia según criterios GRADE	76
Tabla 4. Respuesta tumoral al tratamiento de los estudios incluidos (número de pacientes).....	78
Tabla 5. Supervivencia global de los estudios incluidos	82
Tabla 6. Resumen de los parámetros del análisis de influencia	83
Tabla 7. Tasas de supervivencia libre de enfermedad en tumores de cabeza y cuello	85
Tabla 8. Tiempo supervivencia libre de enfermedad en tumores de cabeza y cuello	86
Tabla 9. Metástasis a distancia en tumores de cabeza y cuello con y sin HT.....	86
Tabla 10. Estudios de tumores digestivos incluidos en el informe.....	88
Tabla 11. Características clínico-patológicas de los tumores gástricos	89
Tabla 12. Características clínico-patológicas de los tumores de recto.....	90
Tabla 13. Valoración la calidad de la evidencia según criterios GRADE	95
Tabla 14. Efectos adversos descritos en los estudios	96
Tabla 15. Respuesta al tratamiento de los estudios de tumores digestivos ...	97
Tabla 16. Tasa de supervivencia global (OS) en tumores digestivos	100
Tabla 17. Tiempo supervivencia global en tumores digestivos.....	102
Tabla 18. Recurrencia en tumores hepatocelulares	103
Tabla 19. Progresión local de la enfermedad en tumores digestivos.....	103
Tabla 20. Calidad de vida en tumores (Trotter <i>et al.</i> , 1996).....	104
Tabla 21. Puntuación global GIQLI en pacientes con cáncer de recto T3/T4	105

Tabla 22. Referencias incluidas en la indicación de tumores ginecológicos.	107
Tabla 23. Clasificación FIGO de los tumores de cuello uterino.....	108
Tabla 24. Valoración la calidad de la evidencia según criterios GRADE..	113
Tabla 25. Efectos adversos descritos en el grupo tratado con HT	114
Tabla 26. Respuesta local al tratamiento de los estudios de cáncer ginecológico	116
Tabla 27. Control de la enfermedad en tumores ginecológicos.....	121
Tabla 28. Datos de supervivencia global (OS) en tumores ginecológicos aportados por los estudios.....	123
Tabla 29. Supervivencia libre de enfermedad (DFS) de tumores ginecológicos	128
Tabla 30. Supervivencia libre de recurrencia local de tumores ginecológicos	129
Tabla 31. Estudio de metástasis ósea incluido en el informe.....	132
Tabla 32. Características de los de los pacientes con metástasis ósea ..	133
Tabla 33. Respuesta completa del dolor en metástasis óseas a 1, 2 y 3 meses tras el tratamiento	135
Tabla 34. Respuesta completa de la lesión en metástasis óseas a distintos tiempos de seguimiento	136
Tabla 35. Estudio de melanoma incluido en el informe.....	138
Tabla 36. Características de los 128 tumores evaluables de los pacientes con melanoma	138
Tabla 37. Respuesta local a corto plazo (3 meses) en las 128 lesiones evaluadas.....	141
Tabla 38. Estudios cáncer de pulmón incluidos en el informe	142
Tabla 39. Características clínico-patológicas de los pacientes con cáncer de pulmón	142
Tabla 40. Valoración la calidad de la evidencia en cáncer de pulmón según criterios GRADE	145
Tabla 41. Toxicidades descritas en los estudios.....	146

Tabla 42. Respuesta local a corto plazo al tratamiento de los estudios de cáncer de pulmón (NSCLC)	147
Tabla 43. Tasa de supervivencia global (OS) en cáncer de pulmón (NSCLC).....	149
Tabla 44. Tasa de Supervivencia libre de progresión en cáncer de pulmón (NSCLC).....	150
Tabla 45. Estudio de sarcoma incluido en el informe.....	152
Tabla 46. Características de los pacientes con sarcoma	153
Tabla 47. Tratamientos recibidos en cada grupo de comparación	154
Tabla 49. Supervivencias estimadas en el estudio de sarcoma (Issels, 2010).....	158
Tabla 50. Supervivencias a largo plazo en pacientes de sarcoma (Issels, 2018).....	158
Tabla 51. Respuesta local de las lesiones encontradas en el estudio de sarcoma tras el tratamiento de inducción	159
Tabla 52. Estudio de vejiga incluido en el informe	161
Tabla 53. Características de los de los pacientes con cáncer de vejiga.....	162
Tabla 54. Respuesta completa y control de la enfermedad en cáncer de vejiga	164

Figura 1. Gráfico de riesgo de sesgo: cada elemento de riesgo de sesgo presentado como porcentajes en todos los estudios incluidos..	75
Figura 2. Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para cada estudio incluido	75
Figura 3. Resultado del metanálisis y diagrama de bosque de la HT en la respuesta completa al tratamiento	78
Figura 4. Análisis de sensibilidad de la HT en la respuesta completa al tratamiento	79
Figura 5. Resultado del metanálisis y diagrama de bosque del efecto de la HT en la respuesta global al tratamiento	80
Figura 6. Análisis de sensibilidad de la HT en la respuesta global al tratamiento	80
Figura 7. Resultado del metanálisis y diagrama de bosque del efecto de la HT en el control de la enfermedad (DCR)	81
Figura 8. Análisis de sensibilidad de la HT en el control de la enfermedad	81
Figura 9. Análisis de la supervivencia global de en tumores de cabeza y cuello tratados con HT vs. no HT	82
Figura 10: Análisis de influencia de la supervivencia global de en tumores de cabeza y cuello tratados con HT vs. no HT	83
Figura 11: Representación en diagrama de bosque de la supervivencia global en tumores de cabeza y cuello tratados con HT vs. no HT según los tiempos de seguimiento	84
Figura 12. Análisis de la supervivencia libre de enfermedad (DFS) de en tumores de cabeza y cuello tratados con HT vs. no HT	85
Figura 13. Representación de la DFS según el tiempo de seguimiento.....	85
Figura 14. Gráfico de riesgo de sesgo: cada elemento de riesgo de sesgo presentado como porcentajes en todos los estudios incluidos	93
Figura 15. Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para cada estudio incluido	94
Figura 16. Análisis de la respuesta completa (RC) en tumores digestivos.	97
Figura 17. Análisis de la respuesta global u objetiva (RG) en tumores digestivos	98

Figura 18. Análisis del control de la enfermedad (DCR) en tumores digestivos	99
Figura 19. Análisis de sensibilidad de la HT en el control de la enfermedad (DCR) en tumores digestivos.....	99
Figura 20. Análisis de la combinación de todos los datos de supervivencia global en tumores digestivos tratados con HT.....	101
Figura 21. Diagrama de bosque de la supervivencia global (OS) en tumores digestivos en función de su localización	101
Figura 22. Diagrama de bosque de la supervivencia global (OS) en tumores digestivos en función del tiempo de seguimiento	102
Figura 23. Progresión local de la enfermedad en tumores digestivos tratados con HT.....	104
Figura 24. Gráfico de riesgo de sesgo: cada elemento de riesgo de sesgo presentado como porcentajes en todos los estudios incluidos...	111
Figura 25. Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para cada estudio.....	112
Figura 26. Análisis de la respuesta completa en tumores ginecológicos	117
Figura 27. Análisis de sensibilidad de la HT en la respuesta completa en tumores ginecológicos	118
Figura 28. Análisis de subgrupos por localización de los tumores de la HT en la respuesta completa en tumores ginecológicos.....	118
Figura 29. Análisis de subgrupos por tratamiento de referencia en la respuesta completa en tumores ginecológicos	119
Figura 30. Respuesta global u objetiva al tratamiento con HT en tumores ginecológicos	120
Figura 31. Control local de la enfermedad al tratamiento con HT en tumores ginecológicos	122
Figura 32. Análisis de sensibilidad del control local de la enfermedad al tratamiento con HT en tumores ginecológicos.....	122
Figura 33. Análisis de todos los datos disponibles sobre supervivencia global en tumores ginecológicos.....	124

Figura 34. Análisis de sensibilidad de la supervivencia global en tumores ginecológicos	125
Figura 35. Análisis de subgrupos de la supervivencia global en tumores ginecológicos por tiempo de supervivencia.....	126
Figura 36. Análisis de subgrupos de la supervivencia global en tumores ginecológicos por localización.....	127
Figura 37. Representación de todos los datos disponibles sobre supervivencia libre de enfermedad en tumores ginecológicos (cáncer de cérvix)	128
Figura 38. Análisis de la LRFS en tumores ginecológicos.....	129
Figura 39. Análisis de la LRFS por subgrupos según el tiempo de supervivencia en tumores ginecológicos	130
Figura 40. Análisis de la LRFS por subgrupos según la localización de los tumores en tumores ginecológicos.....	130
Figura 41. Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo del estudio incluido	134
Figura 42. Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para cada estudio incluido	140
Figura 43. Gráfico de riesgo de sesgo: cada elemento de riesgo de sesgo presentado como porcentajes en todos los estudios incluidos...	145
Figura 44. Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para cada estudio incluido	145
Figura 45. Análisis de la respuesta completa (RC) en cáncer de pulmón (NSCLC)	148
Figura 46. Análisis de la respuesta global u objetiva (RG) en cáncer de pulmón (NSCLC).....	148
Figura 47. Análisis del control de la enfermedad (DC) en cáncer de pulmón (NSCLC).....	149
Figura 48. Análisis de la combinación de los datos de supervivencia global en cáncer de pulmón (NSCLC) tratados con y sin HT	150
Figura 49. Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para cada estudio incluido	155

Figura 50. Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para cada estudio incluido	163
Figura 51. Gráfico de riesgo de sesgo: cada elemento de riesgo de sesgo presentado como porcentajes en todos los estudios incluidos...	167
Figura 52. Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para cada estudio incluido	168
Figura 53. Resultado del metanálisis y diagrama de bosque de la HT en la respuesta completa al tratamiento en indicaciones oncológicas ...	169
Figura 54. Representación en diagrama de bosque del análisis de subgrupos de la respuesta completa según la localización de los tumores.....	171
Figura 55. Representación en diagrama de bosque del análisis de subgrupos de la respuesta completa según el tratamiento de referencia.....	172
Figura 56. Gráfico de embudo de los estudios que valoraban la respuesta completa al tratamiento.....	173
Figura 57. Resultado del metanálisis y diagrama de bosque de la HT en la respuesta global u objetiva al tratamiento en indicaciones oncológica.....	174
Figura 58: Representación en diagrama de bosque del análisis de subgrupos de la respuesta global u objetiva según la localización de los tumores	175
Figura 59: Representación en diagrama de bosque del análisis de subgrupos de la respuesta global u objetiva según el tratamiento de referencia.....	176
Figura 60. Representación en diagrama de bosque del análisis de sensibilidad de los subgrupos de la respuesta global u objetiva según el tratamiento de referencia.....	177
Figura 61. Gráfico de embudo de los estudios que valoraban la respuesta global u objetiva al tratamiento.....	178
Figura 62. Resultado del metanálisis y diagrama de bosque de la HT en el control local de la enfermedad en indicaciones oncológica	178

Figura 63. Representación en diagrama de bosque del análisis de subgrupos del control local de la enfermedad según la localización del tumor.....	179
Figura 64. Representación en diagrama de bosque del análisis de subgrupos del control local de la enfermedad según el tratamiento de referencia	180
Figura 65. Gráfico de embudo de los estudios que valoraban la variable control local de la enfermedad (DCR)	181
Figura 66. Resultado del metanálisis y diagrama de bosque de la HT en la supervivencia global en indicaciones oncológica.....	181
Figura 67. Representación en diagrama de bosque del análisis de subgrupos de la OS según el tratamiento de referencia	182
Figura 68. Representación en diagrama de bosque del análisis de subgrupos de la OS según el tiempo de supervivencia agrupado en corto, medio y largo plazo de supervivencia.....	183
Figura 69. Representación en diagrama de bosque del análisis de subgrupos de la OS según la localización de los tumores.....	184
Figura 70. Gráfico de embudo de los estudios que valoraban la supervivencia global.....	186

Listado de abreviaturas

AETSA: Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

DC: control de la enfermedad (*disease control*).

DCR: tasa de control de la enfermedad (*disease control rate*).

DDHT: *Dutch Deep Hyperthermia Trial*.

DFS: supervivencia libre de enfermedad (*disease free survival*).

EE: estabilización de la enfermedad.

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*.

EM: electromagnético.

ESHO: *European Society for Hyperthermic Oncology*.

ETS: *Evaluación de Tecnologías Sanitarias*.

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation System*.

HR: *hazard ratio*.

HT: hipertermia.

IC: intervalo de confianza.

LRFS: supervivencia libre de recurrencia local (*local recurrence-free survival*).

OR: *odds ratio*.

OS: supervivencia global (*overall survival*).

PE: progresión de la enfermedad.

PFS: supervivencia libre de progresión (*progression free survival*).

QT: quimioterapia.

RC: respuesta completa.

RECIST: *response evaluation criteria in solid tumors*.

RG: respuesta global u objetiva.

RP: respuesta parcial.

RQT: radioquimioterapia.

RR: riesgo relativo.

RT: radioterapia.

SLP: supervivencia libre de progresión local.

Tto: tratamiento.

Glosario*

Apoptosis

Proceso complejo que implica la coordinación de múltiples vías moleculares que conducen a la muerte celular programada. Este proceso es el que usa el organismo para deshacerse de células innecesarias o anormales y puede estar bloqueado en las células cancerosas.

Criterios GRADE

Sistema de graduación de la calidad de la evidencia y de la fuerza de las recomendaciones.

Eficacia

El grado en que una intervención produce un resultado beneficioso en circunstancias idóneas, circunstancias que se dan en los ensayos clínicos aleatorizados.

Efecto adverso

Un acontecimiento adverso en el cual hay una posibilidad razonable de la existencia de una relación causal entre la intervención y el acontecimiento.

Estadísticamente significativo

Indica que un resultado probablemente no ocurra por azar. Las pruebas estadísticas producen un valor p que se utiliza para evaluarlo. Se establece un valor de p que marca el umbral de significación, generalmente suele ser 0,05.

Estado funcional (EF)

Mide la eficacia con la que un paciente diagnosticado de cáncer puede realizar tareas comunes en su vida diaria antes, durante o después del tratamiento. Las dos escalas principales son: la escala de la *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) y la escala de rendimiento de Karnofsky (KPS).

Gráfico de Baujat

Representación gráfica de diagnóstico para detectar estudios que contribuyen excesivamente a la heterogeneidad en un metanálisis. El gráfico muestra la contribución de cada estudio a la heterogeneidad general (medida por la Q de Cochran) en el eje horizontal y su influencia en el tamaño del efecto combinado en el eje vertical.

Gráfico de bosque (*Forest plot*)

Representación gráfica de los resultados individuales de cada estudio incluido en un metanálisis, junto con el resultado combinado del metanálisis. El gráfico también permite que los lectores observen la heterogeneidad existente entre los resultados de los estudios. Los resultados de los estudios individuales se muestran como cuadrados centrados en la estimación puntual de cada estudio. Una línea horizontal atraviesa cada cuadrado para mostrar el intervalo de confianza de cada estudio generalmente, pero no siempre, un intervalo de confianza del 95 %. La estimación global del metanálisis y su intervalo de confianza se muestran abajo, representados como un diamante. El centro del diamante representa la estimación puntual conjunta, y sus puntas horizontales representan el intervalo de confianza.

Gráfico de embudo (*Funnel plot*)

Representación gráfica de la medida de precisión de un estudio contrastada con el tamaño del efecto, que se puede usar para investigar si existe una conexión entre el tamaño del estudio y el efecto del tratamiento. Una posible causa de la asociación observada es el sesgo de reporte.

Heterogeneidad (*Heterogeneity*)

1. Generalmente usado para describir la variación o diversidad en participantes, intervenciones, y medidas de desenlace existente en una serie de estudios, o la variación en la validez interna de esos estudios.
2. Se usa específicamente cómo heterogeneidad estadística, para describir el grado de variación en las estimaciones de efecto de una serie de estudios. También se utiliza para indicar la presencia de variabilidad entre estudios, más allá de la cantidad esperada debida solamente al azar.

I^2

Medida para cuantificar la heterogeneidad. Describe el porcentaje de variabilidad en las estimaciones de efecto que se debe a la heterogeneidad y no al azar. Un valor de más de 50 % puede ser considerado como representativo de una heterogeneidad considerable.

Metanálisis (*Meta-analysis*)

Técnicas estadísticas usadas en una revisión sistemática para integrar los resultados de varios estudios primarios. El objetivo del metanálisis es combinar, resumir e interpretar toda la evidencia disponible relacionada con un campo de investigación o una pregunta de investigación claramente definidos (Lipsey y Wilson 2001, cap. 1) para obtener información sobre el efecto general y examinar la influencia de las características a nivel de estudio en el tamaño del efecto (Viechtbauer y Cheung, 2010).

Potencia (en estadística)

La potencia de una prueba de hipótesis es uno menos la probabilidad de un Error tipo II. En los ensayos clínicos la potencia es la probabilidad de que un ensayo detecte como estadísticamente significativo, el efecto de una intervención con un tamaño específico. Lo ideal es que una prueba tenga una potencia alta, cerca de un máximo de uno (o 100 %). En cuanto al tamaño del efecto, los estudios con más participantes tienen más potencia. Los estudios con un número dado de participantes tienen más potencia para detectar efectos grandes que efectos pequeños.

Prevención de sesgo

Aspectos en el diseño o desarrollo de un estudio diseñados para prevenir o controlar el sesgo. En los ensayos clínicos controlados esos aspectos incluyen la aleatorización, el cegamiento y la ocultación.

Prueba estadística Q de Simonian y Laird's

Prueba estadística diseñada para comprobar y valorar la existencia de heterogeneidad entre los estudios. Se basa en la hipótesis de que la variabilidad entre estudios es nula. Es una de las pruebas más utilizada por cuestiones de validez y sencillez computacional.

Respuesta tumoral o local

Método estándar que se usa para medir el modo en que un paciente de cáncer responde al tratamiento. Permite determinar si los tumores se reducen, permanecen igual o se agrandan. Para poder usar los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1), debe haber por lo menos un tumor que se pueda medir mediante radiografías, exploraciones por TC o exploraciones por IRM. Los tipos de respuesta que un paciente puede tener son: respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) progresión de la enfermedad (PE) y enfermedad estable (EE):

- **Respuesta completa (RC):** desaparición de toda evidencia clínica de la enfermedad. En oncología, normalmente esto significa la desaparición del tumor.
- **Respuesta parcial (RP):** al menos 30 % de reducción en el tamaño de todos los tumores medibles.
- **Enfermedad estable (EE) o ningún cambio (NC):** entre un 30 % de reducción o un aumento de < 25 % en el tamaño en todos los tumores detectables. La razón de que estas “reducciones” o “aumentos” sean consideradas como “enfermedad estable” se debe a que, sin tratamiento, se podría esperar que muchos tumores existentes continuasen

creciendo o diseminándose, y no disminuyendo de tamaño o creciendo a un ritmo más lento de lo esperado.

- **Progresión local de la enfermedad (PE):** pacientes o proporción de pacientes con un aumento de $\geq 25\%$ en el tamaño de los tumores desde la anterior medición. A diferencia de los parámetros anteriores, la PE sugiere que el cáncer está avanzando, no reduciéndose ni estabilizándose.
- **Control de la enfermedad (DC):** número de pacientes cuyo cáncer se reduce o permanece estable durante un cierto período de tiempo. Sería la suma de pacientes con respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) y enfermedad estable (EE).
- **Respuesta global u objetiva (RG):** número de pacientes con reducción del tamaño o desaparición del tumor después del tratamiento. La RG es la suma de los pacientes con respuesta completa (RC) y los pacientes con respuesta parcial (RP). Es una medición física del tamaño del tumor, y se considera como un indicador de la eficacia del tratamiento.

Riesgo relativo o razón de riesgos

El cociente de riesgos en dos grupos. En los estudios de intervención es el cociente del riesgo en el grupo intervención con el riesgo en el grupo control. Una razón de riesgos de uno indica que no existe diferencia entre los grupos de comparación. Para los desenlaces no deseados, una razón de riesgos menor de uno indica que la intervención fue efectiva en reducir el riesgo de ese desenlace.

Sesgo (en estadística)

Un error o desviación sistemática que produce una distorsión en los resultados o inferencias de un estudio.

Sesgo de desgaste

Diferencias sistemáticas entre los grupos en los abandonos de un estudio (datos de resultado incompletos).

Sesgo de detección

Diferencias sistemáticas entre grupos de comparación en cómo se comprueban, diagnostican o verifican los resultados (también llamado sesgo de comprobación).

Sesgo de notificación

Diferencias sistemáticas entre los hallazgos presentados y no presentados.

Sesgo de publicación

Un sesgo causado por la disponibilidad de sólo un subconjunto de todos los datos relevantes que se tienen. La publicación de una investigación puede depender de la naturaleza y dirección de los resultados del estudio. Existe este sesgo cuando la probabilidad de que un estudio sea publicado se ve afectada por sus resultados. Existe evidencia de que es más probable que un estudio llegue al público si sus hallazgos son estadísticamente significativos o confirman la hipótesis inicial.

Sesgo de selección

Una diferencia sistemática en las características de aquellos que se seleccionan para un estudio y aquellos que no. Resulta del procedimiento empleado para la selección de los pacientes. Esto afecta la validez externa pero no la validez interna. La asignación aleatoria con una adecuada ocultación de asignación protege contra el sesgo de selección.

Sesgo de realización

Diferencias sistemáticas entre grupos de intervención en los cuidados que se imparten, la atención que se proporciona o en la exposición a factores diferentes de la intervención que se está evaluando. Por ejemplo, si los participantes saben que están en el grupo control es más probable que busquen otras alternativas asistenciales. Si los profesionales sanitarios saben en qué grupo está un participante, pueden comportarse de manera diferente. El cegamiento de los participantes en el estudio (tanto de los que reciben como de los que aplican el tratamiento) se utiliza para evitar el sesgo de realización.

Supervivencia global (OS)

Tiempo desde la aleatorización (inclusión en el estudio) hasta el fallecimiento por cualquier causa.

Supervivencia libre de enfermedad (DFS)

Tiempo que pasa después de terminar un tratamiento primario para un cáncer, durante el cual el paciente sobrevive sin signos ni síntomas del cáncer.

Supervivencia libre de progresión (PFS)

Tiempo que pasa desde que comienza el tratamiento hasta la progresión objetiva del tumor o el fallecimiento. Durante ese tiempo un paciente convive con la enfermedad, pero esta no empeora.

Supervivencia libre de recurrencia

Tiempo tras el tratamiento primario que el paciente sobrevive sin signos o síntomas de cáncer.

Tasa de Supervivencia global

Es el porcentaje de pacientes que siguen vivos transcurrido un período de tiempo definido desde que comenzó el tratamiento.

Tasa de supervivencia libre de la enfermedad (DFS)

Porcentaje de pacientes vivos y sin presencia de evidencia de cáncer transcurrido un período de tiempo definido desde que comenzó el tratamiento.

Tasa de supervivencia libre de recurrencia

Es el porcentaje de pacientes que, transcurrido un período de tiempo definido desde la aleatorización no ha sufrido la recurrencia del tumor o fallecimiento por cualquier causa.

Tasa de Supervivencia libre de progresión local (SLP)

Proporción de pacientes que, transcurrido un período de tiempo definido, no han empeorado, es decir, se mantienen sin progresión de la enfermedad (PE).

Tasa de respuesta global u objetiva (RG)

Porcentaje de pacientes con reducción del tamaño o desaparición del tumor después del tratamiento. La RG es la suma de la tasa de respuesta completa (RC) y tasa de respuesta parcial (RP). Es una medición física del tamaño del tumor, y se considera como un indicador de la eficacia del tratamiento.

Tasa de control de la enfermedad o tasa de beneficio clínico (DCR)

Porcentaje de pacientes cuyo cáncer se reduce o permanece estable durante un cierto período de tiempo. La DCR es la suma de la tasa de respuesta completa (RC), tasa de respuesta parcial (RP) y tasa de enfermedad estable (EE).

Toxicidad

Término médico que se utiliza para describir el grado en que una sustancia puede dañar a un organismo. En medicina, la toxicidad puede referirse a los efectos nocivos que ciertos medicamentos, toxinas o sustancias químicas pueden tener en el cuerpo humano. Las sustancias tóxicas pueden variar desde medicamentos y drogas, hasta productos químicos industriales, venenos naturales, metales pesados y radiación.

Tratamiento de inducción

Primer tratamiento que se administra para una enfermedad. Con frecuencia, forma parte de un conjunto estándar de tratamientos, como cirugía seguida de quimioterapia y radiación. Cuando se usa sola, la terapia de inducción es el tratamiento aceptado como el mejor. Si no cura la enfermedad o produce efectos secundarios graves, se puede agregar otro tratamiento o reemplazar por otro. También se llama terapia de primera línea, terapia primaria y tratamiento primario.

Valores atípicos o outliers

Datos u observaciones diferentes dentro de un conjunto de datos. La presencia de valores atípicos y casos influyentes puede afectar la validez y solidez de las conclusiones de un metanálisis.

* Fuentes:

<https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/toxicidad>

https://bookdown.org/MathiasHarrer/Doing_Meta_Analysis_in_R/

<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer>

Resumen estructurado

Título: Eficacia de la hipertermia locorregional no invasiva coadyuvante a la radio/quimioterapia en indicaciones oncológicas.

Autores: Isabel M. Martínez Férez; José M^a Maesa Márquez.

Introducción

La terapia con hipertermia (HT) consiste en la elevación, de forma controlada, de la temperatura de una parte o de todo el cuerpo por encima de lo normal durante un período de tiempo definido. Generalmente en oncología se aplica como complemento de otras modalidades de tratamiento del cáncer establecidas, como la radioterapia (RT) y la quimioterapia (QT), con el objetivo de incrementar su efectividad. Una exposición prolongada del tejido normal y sano a temperaturas elevadas puede tener efectos perjudiciales, por lo que el efecto terapéutico va a depender tanto de la temperatura como de la duración del calentamiento (dosis térmica). Los mecanismos conocidos que favorecerían esta mejora incluirían la inhibición de la reparación del daño del ADN, el aumento del flujo sanguíneo y la reoxigenación, además, de estimular la respuesta inmune. Sin embargo, la hipertermia no se acepta generalmente como terapia convencional.

Objetivo

El objetivo principal de este informe es evaluar la eficacia comparada de la hipertermia locorregional no invasiva utilizada junto con la RT y/o QT frente al tratamiento único con RT y/o QT.

Se plantean tres objetivos específicos:

1. Identificar las indicaciones oncológicas en las que se dispone evidencia científica sobre la eficacia de la hipertermia locorregional no invasiva como tratamiento coadyuvante a RT y/o QT.
2. Evaluar la seguridad de la hipertermia no invasiva como tratamiento coadyuvante a RT y/o QT en pacientes oncológicos.
3. Evaluar la eficacia de la hipertermia no invasiva como tratamiento coadyuvante a RT y/o QT en pacientes oncológicos frente al tratamiento con RT y/o QT.

Método

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura, para la que se diseñó y efectuó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos de ámbito internacional hasta junio de 2022. Se procedió a una lectura crítica de los

artículos seleccionados, con el fin de identificar los problemas metodológicos que pudieran influir en su validez, así como a una valoración de la calidad de la evidencia siguiendo los criterios GRADE. Los resultados se han mostrado por grupos de indicaciones oncológicas según especialidades médicas o criterios anatómicos para facilitar la lectura y comprensión de los mismos. Y dentro de cada indicación se han presentado por variables de resultado. Finalmente se ha realizado una síntesis cuantitativa de los resultados estimando el cálculo del riesgo relativo (RR) de las variables de estudio mediante metanálisis. Se valoró la heterogeneidad de los resultados y se examinó la robustez de los hallazgos mediante un análisis de influencia (sensibilidad).

Resultados

Las estrategias de búsqueda identificaron un total de 746 artículos de los cuales finalmente 35 cumplían los criterios de inclusión y fueron incluidos en la revisión. Estas 35 referencias se correspondían con 34 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) independientes que aportaban información en 12 indicaciones oncológicas diferentes:

- Cabeza y cuello.
- Recto.
- Estómago.
- Hígado.
- Cérvix.
- Ovario.
- Mama.
- Pulmón.
- Sarcoma.
- Melanoma.
- Hueso (metástasis ósea).
- Vejiga.

Cabeza y cuello.

La evidencia disponible sobre que el tratamiento de la hipertermia coadyuvante con radio/quimioterapia en tumores de cáncer de cabeza y cuello procedía de pocos estudios de baja calidad y con un bajo número de eventos.

La HT podría mejorar a nivel local la respuesta completa, aunque sin lograr un aumento en la respuesta global al tratamiento, ni en el control de la enfermedad. En cuanto a la supervivencia, la HT no mejoraba la supervivencia global, aunque, parece mejorar de forma significativa la variable intermedia “supervivencia libre de enfermedad”.

Tumores digestivos

La evidencia de la eficacia de la HT coadyuvante con RT y/o QT en tumores digestivos era de baja o muy baja calidad y muy escasa, en algunas localizaciones la evidencia se limitaba a un único estudio. El tratamiento coadyuvante con HT parece mejorar de forma significativa la respuesta completa del tumor y la respuesta global u objetiva al tratamiento (RC + RP), sin mejorar de manera significativa el control local de la enfermedad frente al tratamiento de referencia. El tratamiento de HT coadyuvante no mejoraría de forma significativa la supervivencia global, ni la recurrencia ni la progresión de la enfermedad. Por otro lado, la adición de la HT al tratamiento de referencia no parece afectar a la calidad de vida del paciente a pesar de sus posibles efectos adversos.

Tumores ginecológicos

En tumores ginecológicos, la HT coadyuvante con radioterapia (RT) y/o quimioterapia (QT) parece mostrar un efecto beneficioso en la respuesta completa del tumor, con una magnitud de efecto que indica entre un 20 % y un 32 % más de probabilidad de alcanzar una respuesta completa con HT en comparación con sin HT. Aunque este beneficio era significativo estadísticamente el análisis de subgrupos no encontró diferencias significativas en la respuesta completa del tumor entre los pacientes tratados con y sin HT en ninguna de las indicaciones valoradas: cérvix, ovario y mama. La HT parecía mejorar la respuesta completa al administrarse coadyuvante con RT, mientras que no se observó beneficio al administrarse con QT; sin embargo, este análisis debe considerarse con precaución debido al escaso número de estudios implicados.

La adición de HT al tratamiento estándar parece mejorar de manera significativa la respuesta global u objetiva al tratamiento (RC + RP), aunque se dispone de poca información sobre esta variable. Los datos sobre el control local de la enfermedad a ≥ 3 años de seguimiento son escasos y contradictorios.

El tratamiento de hipertermia parece aumentar en un 19 % la probabilidad de mejorar la supervivencia global, presentando esa mejora una tendencia a la significación estadística (IC 95 % del RR 1,01 – 1,41). Sin embargo, al analizar los resultados por localización de los tumores y por el tiempo de supervivencia, en ningún caso se observaron diferencias significativas de supervivencia entre pacientes tratados con y sin HT. La adición de HT a los tratamientos de referencia no parece mejorar la supervivencia libre de enfermedad (DFS) ni la supervivencia libre de recurrencia local (LRFS), independientemente de la localización del tumor y del tiempo de seguimiento.

Metástasis ósea

La evidencia sobre la eficacia de la HT coadyuvante con RT en el tratamiento de metástasis ósea provenía de un único ECA, cuya principal limitación metodológica era la falta de cegamiento de los pacientes y de los profesionales implicados en el tratamiento y en la evaluación de resultados, lo que podría implicar un sesgo en la valoración e interpretación de los resultados. El estudio mostró que el tratamiento coadyuvante de RT con HT mejoraba en un 30 % la probabilidad de respuesta completa al dolor a los 3 meses, y esta mejora era significativa ($p = 0,006$), sin mejorar las tasas de respuesta completa acumulada al dolor. El control del dolor duró significativamente más en el grupo de RT + HT que en el grupo de RT sola, y el tratamiento con RT + HT mejoraba de manera significativa la respuesta global u objetiva de las lesiones con una tasa del 73,4 % frente al 25 % del tratamiento con RT sola ($p = 0,014$).

La calidad de vida mejoró de forma significativa en el primer mes para los pacientes que recibieron RT + HT, aunque esta mejoría no se mantuvo después del tercer mes de tratamiento.

Melanoma

La evidencia sobre la eficacia de la HT coadyuvante con RT en melanoma procede de un único ECA con riesgo de sesgos ya que no incluyó el cegamiento de los pacientes ni de los profesionales implicados en el tratamiento y la evaluación de los resultados. Esta falta de cegamiento podría afectar a la valoración e interpretación de los resultados, lo que compromete la generalización de los mismos y subraya la necesidad de más estudios de calidad que confirmen estos hallazgos. El estudio mostró que el tratamiento coadyuvante de RT con HT mejoró de forma significativa la respuesta completa, la respuesta global u objetiva (RC + RP), y el control de la enfermedad a los 2 años. No hay evidencia sobre la supervivencia; solo se dispone de datos de variables intermedias, por lo que se desconoce el efecto de la HT en el curso real de la enfermedad.

Pulmón

La evidencia sobre la eficacia de la HT coadyuvante con RT y/o QT en cáncer de pulmón NSCLC es muy limitada y de muy baja calidad, lo que compromete la fiabilidad de los resultados. No parece que el tratamiento coadyuvante con HT mejore de forma significativa la respuesta completa del tumor ni el control de la enfermedad, aunque parece mejorar de manera significativa la respuesta global u objetiva al tratamiento (RC + RP). La HT no mejoraría de forma significativa la tasa de supervivencia global (RR = 1,24; IC 95 % 0,66 – 2,33; $p = 0,147$), sin observarse heterogeneidad entre los estudios.

Sarcoma

La evidencia sobre la eficacia HT coadyuvante con QT en sarcoma provenía de un único ECA con riesgo de sesgo, cuya principal limitación metodológica era la falta de cegamiento de los pacientes y de los profesionales implicados en el tratamiento y en la evaluación de resultados, lo que podría introducir sesgo en la valoración e interpretación de los resultados. El estudio mostró que la adición de la HT al tratamiento con QT mejoraba significativamente la respuesta global u objetiva (RG) al tratamiento de inducción (RC + RP) y el control de la enfermedad (DC, como RC + RP + EE), así como las variables intermedias “tiempo de supervivencia libre de progresión local” ($p = 0,003$) y de “supervivencia libre de enfermedad” ($p = 0,011$). Sin embargo, los beneficios encontrados en las variables intermedias no se tradujeron en mejoras en la supervivencia global de los pacientes ($p = 0,43$).

Vejiga

La evidencia sobre la eficacia de la HT coadyuvante con RT en cáncer de vejiga procedía de un único ECA y requiere más estudios de calidad que confirmen sus hallazgos. El estudio ha mostrado que el tratamiento coadyuvante de RT con HT mejoraba en un 22 % la respuesta completa al tratamiento y esta mejora era significativa, aunque no aumentaba la tasa de control de la enfermedad. La HT no mejoraba la supervivencia global a los tres años de seguimiento.

Valoración global de la eficacia de la hipertermia regional en oncología

En general, la evidencia disponible sobre la HT en oncología proviene de estudios aleatorizados de baja calidad y con riesgo de sesgo de publicación en las principales variables de resultado: respuesta completa, respuesta global u objetiva, control local de la enfermedad y supervivencia global; lo que podría afectar a la dirección del resultado y a la magnitud real del efecto.

El metanálisis global que incluye todos los estudios disponibles ha mostrado que:

- La HT favorecería de manera significativa la respuesta completa y la respuesta objetiva, sin aumentar de forma significativa el control de la enfermedad.
- La HT parece mejorar de manera significativa la supervivencia global en oncología, aunque el análisis de esa variable debe tomarse con mucha precaución ya que se ha obtenido de la combinación, en varios casos, de datos procedentes de un mismo estudio (supervivencia en diferentes tiempos) lo que podría sobreestimar su efecto. Por otra parte, el IC 95 % del estimador global se encontraba cerca de incluir el valor nulo de no significación, al igual que en cada una de las

indicaciones valoradas. No parece que este posible beneficio se observe en todas las indicaciones; en el cáncer de recto, la HT podría tener un efecto negativo sobre la supervivencia.

- El efecto de la HT parece ser pequeño, lo que implicaría la necesidad de realizar estudios con poblaciones más numerosas con un mayor número de eventos para detectar diferencias significativas en cada una de las variables de cada indicación oncológica.

Conclusiones

- Se ha identificado evidencia procedente de ensayos clínicos aleatorizados en 12 indicaciones oncológicas: cabeza y cuello, recto, estómago, hígado, cérvix, ovario, mama, pulmón, sarcoma, melanoma, hueso (metástasis ósea) y vejiga.
- En general, la evidencia ha mostrado que la tecnología era bien tolerada y segura al estar casi libre de toxicidades adicionales a los tratamientos de referencia.
- La evidencia clínica disponible sobre la eficacia de la tecnología es escasa y de baja calidad, y muestra que podría ofrecer beneficios en ciertos escenarios, sobre todo en variables intermedias como la respuesta local al tratamiento (por ejemplo, RC); pero no está tan claro su beneficio en variables como la supervivencia global. Sin embargo, no se dispone de suficiente evidencia que confirme estos resultados en ninguna de las indicaciones concretas estudiadas. Se necesitan más ensayos clínicos aleatorizados y de mayor calidad para confirmar el beneficio de su uso y estimar con precisión la magnitud del efecto de la hipertermia.

Executive summary

Title: Efficacy of Non-Invasive Locoregional Hyperthermia as Adjuvant to Radio/Chemotherapy in Oncological Indications. Systematic Review and Meta-Analysis.

Authors: Isabel M. Martínez Férez; José M^a Maesa Márquez.

Introduction

Hyperthermia (HT) therapy involves the controlled elevation of the temperature of a part or the entire body above normal levels for a defined period of time. It is generally applied in oncology as a complement to established cancer treatment modalities, such as radiation therapy (RT) and chemotherapy (QT), with the aim of increasing their effectiveness. Prolonged exposure of normal, healthy tissue to elevated temperatures can have harmful effects, so the therapeutic effect will depend on both the temperature and the duration of heating (thermal dose). Known mechanisms that may promote this improvement include the inhibition of DNA damage repair, increased blood flow, and reoxygenation, as well as stimulation of the immune response. However, hyperthermia is not generally accepted as a conventional therapy.

Objective

The main objective of this report is to evaluate the comparative efficacy of non-invasive locoregional hyperthermia (HT) used in conjunction with RT and/or CT versus treatment with RT and/or CT alone.

Three specific objectives are proposed:

1. To identify the oncological indications for which there is scientific evidence regarding the efficacy of non-invasive loco-regional hyperthermia as an adjuvant treatment to RT and/or CT.
2. To evaluate the safety of non-invasive loco-regional hyperthermia as an adjuvant treatment to RT and/or CT in oncology patients.
3. To evaluate the efficacy of non-invasive loco-regional hyperthermia as an adjuvant treatment to RT and/or CT in oncology patients compared to treatment with RT and/or CT.

Methods

A systematic review of randomized clinical trials was conducted, for which a bibliographic search was designed and carried out in the main international databases [MEDLINE (using OVID), EMBASE and the Web

of Science (WOS)] up to June 2022. A critical reading of the selected articles was performed to identify methodological issues that could influence their validity, as well as an assessment of the quality of evidence following GRADE criteria. The results were presented by groups of oncological indications according to medical specialties or anatomical criteria to facilitate reading and understanding. Within each indication, the results were presented by outcome variables. Finally, a quantitative synthesis of the results was performed, estimating the calculation of the relative risk (RR) of the study variables through meta-analysis. The heterogeneity of the results was assessed, and the robustness of the findings was examined through an influence (sensitivity) analysis.

The main efficacy outcomes analysed have been:

- Response to treatment: Complete Response (CR), the Partial Response (PR), the Objective Response was calculated as CR + PR and the Disease Control Rate (DCR) was calculated as the percentage of patients with CR, PR, or Stable Disease (SD).
- Survival: Overall Survival (OS), Free-disease Survival (FDS), Progression-free Survival (PFS).

Safety outcomes were the adverse effects found in RCTs.

Results

The search strategies identified a total of 746 articles, of which 35 ultimately met the inclusion criteria and were included in the review. These 35 references corresponded to 34 independent randomized clinical trials (RCTs) that provided information on 12 different oncological indications:

- Head and neck.
- Rectum.
- Stomach.
- Liver.
- Cervix.
- Ovary.
- Breast.
- Lung.
- Sarcoma.
- Melanoma.
- Bone (bone metastasis).
- Bladder.

Head and Neck

The available evidence regarding the use of adjuvant hyperthermia treatment with radio/chemotherapy in head and neck cancer tumours came from a few low-quality studies with a limited number of events.

HT could improve local complete response, although it does not achieve an increase in the objective response to treatment or in disease control. Regarding survival, HT did not improve overall survival rate; however, it seems to significantly enhance the intermediate variable of disease-free survival.

Gastric tumours

The efficacy evidence of adjuvant HT with RT and/or CT in gastric tumours was very scarce and low or very low quality and; in some locations, the evidence was limited to a single study. Adjuvant treatment with HT appears to significantly improve the complete response of the tumour and the objective response (CR + PR), although it did not significantly enhance local disease control compared to the reference treatment. Additionally, adjuvant HT treatment does not significantly improve overall survival, recurrence, or disease progression.

Furthermore, the addition of HT to standard treatment did not seem to affect the patient's quality of life despite its potential adverse effects.

Gynaecological tumours

In gynaecological tumours, adjuvant HT combined with radiotherapy (RT) and/or chemotherapy (CT) appears to show a beneficial effect on complete tumour response, with an effect size indicating a 20 – 32 % greater likelihood of achieving a complete response with HT compared to without HT. Although this benefit was statistically significant, the subgroup analysis found no significant differences in complete tumour response between patients treated with and without HT in any of the evaluated indications: cervix, ovary and breast. HT appeared to improve complete response when administered as an adjuvant treatment with RT, while no benefit was observed when administered with CT; however, this analysis should be considered with caution due to the small number of studies involved.

The addition of HT to standard treatment seemed to significantly improve the objective response to treatment (CR + PR), although little information is available on this variable. Data on local control of the disease at ≥ 3 years of follow-up are scarce and contradictory.

Hyperthermia treatment appears to increase the probability of improving overall survival by 19 %, with this improvement showing a trend towards statistical significance (95 % CI of RR 1.01 – 1.41). However, when the results were analysed by tumour location and survival time, no significant differences in survival were observed between patients treated

with and without HT. HT does not appear to improve disease-free survival (DFS) or local recurrence-free survival (LRFS), regardless of tumour location and follow-up time.

Bone metastasis

Evidence on the efficacy of adjuvant HT with RT in the treatment of bone metastases came from a single RCT, whose main methodological limitation was the lack of blinding of both patients and professionals involved in the treatment and outcome assessment, which could introduce bias in the evaluation and interpretation of the results. The study showed that adjuvant treatment with RT with HT increased the probability of complete response to pain by 30 % at 3 months, and this improvement was significant ($p = 0.006$), without improving the cumulative complete response rates to pain. Pain control lasted significantly longer in the RT + HT group than in the RT alone group, and the RT + HT treatment significantly improved the objective response of the lesions, with a rate of 73.4 % compared to 25 % with RT alone ($p = 0.014$).

Quality of life improved significantly in the first month for patients who received RT + HT, although this improvement did not persist beyond the third month of treatment.

Melanoma

The evidence on the efficacy of adjuvant HT with RT in melanoma comes from a single RCT with a risk of bias, as it did not include blinding of either the patients or the professionals involved in the treatment and outcome assessment. This lack of blinding could affect the evaluation and interpretation of the results, which compromises the generalisation of the findings and highlight the need for more high-quality studies to confirm these results. The study showed that adjuvant treatment with RT and HT significantly improved complete response, global or objective response (CR + PR), and disease control at 2 years. There is no evidence on survival; only intermediate variables are available, so the effect of HT on the actual course of the disease remains unknown.

Lung

The evidence on the efficacy of adjuvant HT with RT and/or CT in NSCLC lung cancer is very limited and of very low quality, which compromises the reliability of the results. Adjuvant treatment with HT does not appear to significantly improve complete tumour response or disease control; however, it does appear to significantly improve overall or objective response to treatment (CR + PR). HT does not significantly improve overall survival rate (RR = 1.24; 95 % CI 0.66 – 2.33; $p = 0.147$) and no heterogeneity was observed between studies.

Sarcoma

The evidence on the efficacy of adjuvant HT with CT in sarcoma came from a single RCT with a risk of bias, whose main methodological limitation was the lack of blinding of both the patients and the professionals involved in the treatment and outcome assessment, which could introduce bias into the evaluation and interpretation of the results. The study showed that the addition of HT to treatment with CT significantly improved the overall or objective response (CR + PR) (CR + PR) and disease control (DC, as CR + PR + EE) to induction treatment, as well as the intermediate variables “local progression-free survival time” ($p = 0.003$) and “disease-free survival” ($p = 0.011$). However, the benefits observed in the intermediate variables did not translate into improvements in overall survival ($p = 0.43$).

Bladder

The evidence on the efficacy of adjuvant HT with RT in bladder cancer came from a single RCT and requires further high-quality studies to confirm its findings. The study showed that adjuvant RT with HT improved complete response to treatment by 22 %, and this improvement was significant, although it did not increase the disease control rate. HT did not improve overall survival at three years of follow-up.

Overall assessment of the efficacy of regional hyperthermia in oncology

In general, the available evidence on HT in oncology comes from low-quality randomised studies with a risk of publication bias in the main outcome variables: complete response, overall or objective response, local control of the disease and overall survival; which could affect the direction of the outcome and the true magnitude of the effect.

The global meta-analysis including all available studies has shown that:

- HT significantly favours complete response and objective response without significantly increasing disease control.
- HT seems to significantly improve overall survival in oncology, although this analysis should be interpreted with caution, as it is derived from combining, in several cases, data from the same study (survival at different times), which could overestimate its effect. Additionally, the 95 % CI of the overall estimator was close to including the null value of non-significance, as was the case for each of the assessed indications. Furthermore, this potential benefit does not seem to occur in all indications; in rectal cancer, HT might have a negative effect on survival.

- The effect of HT appears to be small, indicating the need for larger populations with a higher number of events to detect significant differences in each of the outcomes of interest.

Conclusions

- Evidence from randomised clinical trials has been identified for 12 oncological indications: head and neck, rectal, gastric, liver, cervix, ovary, breast, lung, sarcoma, melanoma, bone (bone metastasis) and bladder.
- Overall, the evidence shows that the technology is well tolerated and safe, being almost free of additional toxicities compared to reference treatments.
- The available clinical evidence on the efficacy of the technology is scarce and of low quality, indicating that it might offer benefits in certain scenarios, particularly in intermediate variables such as local response to treatment (e.g. CR); however, its benefit in variables such as overall survival is less clear. Nevertheless, there is not enough evidence to confirm these results for any of the specific indications studied. More randomised clinical trials of higher quality are needed to confirm the benefit of its use and to accurately estimate the magnitude of the effect of hyperthermia.

Justificación

La carga de la enfermedad del cáncer, así como el desarrollo de nuevas terapias para su tratamiento, hacen que sea fundamental la valoración de la evidencia disponible de cada una de ellas con el fin de garantizar el tratamiento más adecuado en cada caso.

El potencial beneficio de combinar la hipertermia con la radioterapia y/o quimioterapia en oncología, junto con el hecho de que los equipos de hipertermia están siendo comercializados y la tecnología se está difundiendo en algunos ámbitos de la práctica clínica desde hace décadas, hacen necesaria una evaluación crítica de la evidencia científica disponible sobre esta tecnología para valorar su eficacia real y su posible utilidad en el tratamiento antineoplásico, con el objetivo de tomar decisiones clínicas adecuadas.

La hipertermia, en sus diversas modalidades, ya ha sido sometida a revisiones sistemáticas, incluso por la Red Española de Tecnologías Sanitarias (RedETS). En todas estas revisiones, se adoptó un punto de vista parcial respecto a las localizaciones y/o el tipo de cáncer y, en todas ellas, la calidad y la variabilidad de los estudios primarios fueron limitaciones a la hora de extraer conclusiones claras. Por esta razón, parece razonable abordar una evaluación que recoja el conocimiento ofrecido por los estudios primarios realizados a priori con la metodología de mayor calidad.

Este informe se realiza a instancias de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación del Ministerio de Sanidad, en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional Salud.

Introducción

El cáncer: biología y genética

El cáncer engloba un conjunto de enfermedades caracterizadas todas ellas por el mal funcionamiento de genes implicados en la regulación de procesos y funciones celulares esenciales, como las responsables de la división y supervivencia celular, las cascadas de señalización de la superficie celular al núcleo, entre otras (Liu *et al.*, 2022; Hanahan, 2022). Las células portadoras de estas alteraciones génicas, denominadas células cancerosas, experimentan una proliferación descontrolada y pueden propagarse invadiendo otros tejidos u órganos en un proceso denominado metástasis. Las alteraciones que contribuyen al inicio y progresión del cáncer pueden ser tanto de naturaleza genética como epigenética.

- Las alteraciones genéticas se deben a modificaciones de la secuencia de ADN y suelen afectar a la expresión de genes. Tradicionalmente los genes asociados al cáncer se han clasificado en tres categorías según si promueven o suprimen la tumorogénesis:
 1. Oncogenes (OCG) o genes que activan la proliferación celular.
 2. Genes supresores de tumores (TSG) que inhiben la proliferación celular.
 3. Genes que participan en la reparación del ADN (Jorde *et al.*, 2000). Sin embargo, una clasificación tan estricta de los genes implicados en el cáncer puede ser una simplificación excesiva (Liu *et al.*, 2022).
- La epigenética por su parte, describe mecanismos y cambios fenotípicos que no son resultado de variación en la secuencia primaria de nucleótidos del ADN, sino que son causados por modificaciones secundarias del ADN o de las histonas. Estos cambios incluyen procesos clave como la metilación del ADN, las modificaciones de la cromatina, el posicionamiento de los nucleosomas y las alteraciones en los perfiles de ARN no codificante (Kanwal *et al.*, 2015; Hanahan, 2022). Estas modificaciones pueden incluir cambios hereditarios, como la inactivación del X y la impronta genética, pero también pueden ser el resultado de modificaciones dinámicas postraduccionales de proteínas en respuesta a influencias ambientales como la dieta, la edad o los medicamentos. Las modificaciones epigenéticas dan como resultado una expresión alterada de genes individuales o de loci cromosómicos que abarcan múltiples genes. Todas las modificaciones

covalentes del ADN y de las histonas que impactan la estructura de la cromatina, así como las transcripciones no codificantes que modulan la actividad transcripcional del ADN se engloban bajo el término “epigenoma” (Jameson y Kopp, 2022).

La mayoría de los cánceres surgen esporádicamente por alteraciones genéticas en células somáticas, sin embargo, una parte de ellos, aproximadamente un 10 %, ocurre en familias que portan una mutación en la línea germinal siendo por lo tanto de carácter hereditario. La mayoría de estos síndromes de cáncer hereditario son atribuibles a genes heredados de manera autosómica dominante con penetrancia incompleta (Garber y Offit, 2005).

Casi todos los cánceres se originan a partir de una sola célula y, por tanto, son de origen monoclonal. Sin embargo, debido a que con el tiempo puede ocurrir una amplia variedad de cambios genéticos y epigenéticos en diferentes células dentro de los tumores malignos, la mayoría de los cánceres se caracterizan por una marcada heterogeneidad en las poblaciones de células tumorales. Esta heterogeneidad complica significativamente el tratamiento de la mayoría de los cánceres porque es probable que haya subconjuntos de células que sean resistentes a la terapia y, por lo tanto, sobrevivan y proliferen incluso si la mayoría de las células mueren (Clark y Longo, 2023). Además, de esta heterogeneidad de las células cancerosas, también hay que tener en consideración que en los tumores junto a las células malignas encontramos un microambiente complejo que incluye otros tipos de células como las células inflamatorias, las proteínas de la matriz extracelular (ECM), factores secretados (incluidos factores de crecimiento), especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, factores mecánicos, vasos sanguíneos y linfáticos. Este microambiente no es estático sino dinámico y en continua evolución (Hanahan, 2022). Tanto la complejidad como la naturaleza dinámica del microambiente aumentan la dificultad del tratamiento de los tumores y puede contribuir a la resistencia a las terapias contra el cáncer (Clark y Longo, 2023).

El cáncer: epidemiología

El cáncer sigue siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad a nivel mundial. Según los datos de GLOBOCAN 2021, se estima que en 2020 se produjeron 19,3 millones de nuevos casos de cáncer en todo el mundo (18,1 millones si se excluyen los tumores cutáneos no melanoma) y casi 10 millones de muertes por cáncer (9,9 millones excluyendo el cáncer de piel no melanoma). Entre los tipos de cáncer más frecuentemente diagnosticados se encontraban el cáncer de mama (2,3 millones de nuevos casos, 11,7 %), el cáncer de pulmón (11,4 %), el cáncer colorrectal (10,0 %), el de próstata (7,3 %) y el de estómago (5,6 %). El cáncer de pulmón siguió siendo la principal causa de muerte por cáncer, con aproximadamente 1,8 millones

de muertes (18 %), seguido del colorrectal (9,4 %), el cáncer de hígado (8,3 %), el cáncer de estómago (7,7 %) y el cáncer de mama (6,9 %).

En cuanto a la incidencia por sexos, en hombres, el cáncer de pulmón es el cáncer más frecuente seguido del cáncer de próstata y el colorrectal. En las mujeres, el cáncer de mama es el cáncer más comúnmente diagnosticado, seguido en incidencia por el cáncer colorrectal y el de pulmón. Respecto a la mortalidad, en hombres, el cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer, seguido del cáncer de hígado y el colorrectal. En las mujeres el cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer, seguido por el cáncer de pulmón y el colorrectal (Sung *et al.*, 2021). Es importante señalar que estos datos podrían verse afectados por la pandemia de la COVID-19, ya que ésta tuvo un impacto en el número de casos de cáncer diagnosticados en muchos países, probablemente haciendo que en 2020 este número fuera inferior al real, lo que causó una disminución a corto plazo en la incidencia del cáncer. La pandemia de COVID-19 provocó retrasos en el diagnóstico de cáncer, por lo que se espera que en los próximos años se observe un incremento en el número de diagnósticos de cánceres en etapas avanzadas, así como un aumento en la mortalidad por cáncer sobre todo en algunos entornos (Sung *et al.*, 2021).

Estimaciones actualizadas de GLOBOCAN muestran que en 2022 hubieron cerca de 20 millones de nuevos casos de cáncer y 9,7 millones de muertes. En ese año el cáncer de pulmón pasó a ser el más diagnosticado con 82,5 millones de nuevos casos (12,4 %) seguido del cáncer de mama (11,6 %). Y fueron los cánceres más frecuentes en hombres y mujeres, respectivamente (tanto en casos como en muertes) (Bray *et al.*, 2024).

Las estimaciones de la *International Agency for Research on Cancer* apuntan a que la carga mundial de cáncer en 2040 será de 28,4 millones de casos, un aumento del 47 % con respecto a 2020, y considerando el Índice de Desarrollo Humano (HDI) que cuantifica el "logro promedio de un país en tres dimensiones básicas del desarrollo humano: una vida larga y saludable, conocimientos y un nivel de vida digno", se espera una carga del cáncer mayor en los países con un HDI bajo (64 % a 95 %) que en los países en con un HDI medio (32 % a 56 %) (Sung *et al.*, 2021).

En España, el cáncer sigue siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad. La incidencia de nuevos casos de cáncer ha mostrado un aumento progresivo durante las últimas décadas, debido principalmente al aumento y envejecimiento de la población y a la exposición a factores de riesgo como el tabaquismo, la mala alimentación, la obesidad, entre otros. No obstante, en los últimos años, esta tendencia ha sido más lenta, observándose incluso una reducción durante el primer semestre de 2021. Según las estimaciones de REDECAN, se espera que en España el número de nuevos casos de cáncer para el 2023 sea de 279.260, lo que representa una estabilización con respecto el año anterior. Del total de estos nuevos casos

se estima que los más frecuentes serán el colorrectal (42.721 nuevos casos), el de mama (35.001), el de pulmón (31.282), el de próstata (29.002) y el de vejiga urinaria (21.694) (SEOM, 2023). En cuanto a la incidencia estimada por sexo para 2023 en España, se prevé que el 56,8 % de los nuevos casos se den en hombres, siendo los cánceres más frecuentes los de próstata (18 %), colorrectal (16,6 %), pulmón (14 %) y vejiga (11,2 %). Por otro lado, el 43,2 % de los nuevos casos se presentarán en mujeres, con los cánceres de mama (29 %), colorrectal (13,6 %) y pulmón (7,5 %) como los más diagnosticados (SEOM, 2023).

Los últimos datos definitivos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) correspondientes al año 2022 muestran que las enfermedades del sistema circulatorio (26,1 %) y los tumores (24,7 %) fueron las causantes de la mitad de las defunciones ocurridas en ese año, situándose en ese orden como las principales causas. Las enfermedades del sistema respiratorio fueron la tercera causa de muerte, siendo responsables del 9,3 % de las defunciones. Aunque el número de fallecimientos por las tres principales causas aumentó respecto a 2021, se observa un notable incremento en las enfermedades del sistema respiratorio (un 21,0 % más) (INE, 2022).

En general, la mortalidad por cáncer en España ha disminuido en las últimas décadas, aunque este descenso no ha sido homogéneo en todos los tipos de cáncer. Por ejemplo, la mortalidad por cáncer de páncreas ha aumentado. Tampoco se ha observado una reducción uniforme entre sexos, mientras que la mortalidad por cáncer de pulmón ha descendido en hombres, ha aumentado en mujeres. Este descenso general en la mortalidad puede atribuirse principalmente a la prevención, al diagnóstico precoz y a los avances terapéuticos (SEOM, 2023).

El cáncer: principios de tratamiento

Como se ha comentado anteriormente, la complejidad biológica y genética del cáncer hace que cada caso pueda considerarse una enfermedad individual. Esto ha llevado a esfuerzos para obtener, durante el diagnóstico, la mayor cantidad de información biológica pertinente de cada paciente, con el fin de elegir el plan de tratamiento más adecuado. Esta situación ha propiciado el desarrollo de numerosas terapias que, de manera individual o combinada, buscan lograr el mejor resultado terapéutico en cada caso, tendiendo a un tratamiento cada vez más personalizado.

Convencionalmente los tratamientos oncológicos existentes se pueden agrupar en dos grandes categorías (Sausville y Longo, 2018; Compton, 2020):

- **Tratamientos locales**, que incluyen cirugía, radioterapia, terapia fotodinámica, criocirugía, radiofrecuencia, entre otros.

- **Tratamientos sistémicos**, que incluyen quimioterapia (incluyendo la terapia hormonal y la terapia molecular dirigida) y terapia biológica (incluyendo la inmunoterapia).

Generalmente, el abordaje terapéutico implica un esfuerzo multidisciplinario que incluye áreas médicas relacionadas y con experiencia en oncología, como cirugía, medicina interna y oncología médica y radioterápica (Sausville y Longo, 2018; Mitin, 2023). Además, este abordaje terapéutico debe formar parte de un modelo integral de atención al paciente oncológico, en el que se incorpore el trabajo coordinado de la enfermería, trabajo social, psicólogos y distintas áreas médicas del diagnóstico (anatomía patológica, diagnóstico por la imagen, medicina nuclear y especialidades médicas afines a la medicina interna). El objetivo principal de todo tratamiento es la curación; sin embargo, no todas las formas de cáncer son curables en el momento del diagnóstico inicial. Por lo tanto, en general, los tratamientos deben brindar a los pacientes la mayor oportunidad de curación o, en su defecto, una prolongación significativa y de calidad de la vida.

Tratamientos locales

Estos tratamientos tienen como objetivo la eliminación completa de todos los tumores detectables (macroscópicos) y de cualquier posible tumor microscópico en la periferia del tumor. Las terapias locales casi siempre se administran con intención curativa y, de hecho, las tasas más altas de curación, en general, se logran con la enfermedad en un estadio bajo y la eliminación completa del cáncer mediante extirpación física. En estadios más avanzados la terapia local suele ir seguida de una terapia sistémica con la intención de tratar células tumorales microscópicas indetectables en otras partes del cuerpo (Compton, 2020).

Cirugía

Entre los tratamientos locales la cirugía sigue siendo el tratamiento curativo más eficaz y de referencia para el cáncer. Al menos el 40 % de los pacientes con cáncer se curan mediante cirugía, aunque, una gran fracción de pacientes con tumores sólidos (aproximadamente el 60 %) tienen enfermedad metastásica a la que no se puede acceder para su extirpación. Sin embargo, incluso en estos casos en los que el cáncer no se puede curar únicamente con cirugía, la extirpación del tumor puede obtener beneficios importantes, incluido el control local del tumor, la preservación de la función del órgano, una reducción del volumen que facilite la eficacia de una terapia posterior e información sobre la estadificación del grado de afectación (Sausville y Longo, 2018).

Radioterapia

La radioterapia consiste en la administración de radiación ionizante que va depositando energía en las células de los tejidos a medida que los va atravesando. Esta energía depositada puede destruir directamente las células cancerosas o provocar cambios genéticos que provoquen su muerte. La radiación de alta energía daña el material genético (ADN) de las células y, por lo tanto, puede bloquear su capacidad para dividirse y proliferar. Aunque la radiación daña tanto las células normales como las cancerosas, el objetivo de la radioterapia es aplicar la máxima dosis de radiación a las células cancerosas al tiempo que se minimice la exposición de las células normales tanto las adyacentes a las células cancerosas como las que se encuentran en el camino de la radiación. Las células normales generalmente al disponer intactos los mecanismos de reparación tienen la capacidad de recuperarse y conservar su estado funcional normal a un ritmo más rápido que las células cancerosas que en general no son tan eficientes para reparar el daño sufrido, lo que resulta en una muerte diferencial entre las células cancerosas y las normales (Baskar *et al.*, 2012).

La radioterapia (RT) es un componente importante en el tratamiento oncológico, aproximadamente el 50 % de todos los pacientes con cáncer reciben RT durante el curso de la enfermedad, ya sea sola o en combinación con otras modalidades de tratamiento. La RT ha experimentado progresivos avances tecnológicos que han permitido una administración más precisa de la radiación minimizando al mismo tiempo los efectos adversos al reducir su impacto en los tejidos normales, sin embargo, existen problemas como la radiorresistencia y la recurrencia de tumores que continúan siendo desafíos importantes por resolver (Olivares-Urbano *et al.*, 2020). La sensibilidad a la RT va a venir marcada por la heterogeneidad de las células tumorales, la heterogeneidad del microambiente del tumor y condiciones de hipoxia, los cambios que sufre el tumor a lo largo del tiempo durante la progresión del cáncer y durante el tratamiento radioterápico (Olivares-Urbano *et al.*, 2020). Además, de los factores biológicos mencionados la eficacia de la RT va a venir determinada por otros parámetros como el tipo de radiación, la dosis total, la tasa de dosis, el patrón de fraccionamiento de la dosis y del efecto biológico de interés (Zeman, 2021).

La radiación puede administrarse al tumor básicamente de dos maneras. Por una parte, puede administrarse externamente (mediante un haz de rayos de alta energía: fotones, electrones, protones o radiación de partículas) que es el enfoque más común en el ámbito clínico. Dentro de este tipo de terapia es importante mencionar las radioterapias de alta precisión: radiocirugía craneal (SRS) y radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) (Arenas Prat y Ferrer Albiach, 2021).

Por otra parte, la radioterapia puede administrarse de manera interna (radiación interna o braquiterapia) administrándose desde el interior del cuerpo mediante fuentes radiactivas, selladas en catéteres o radiofármacos directamente en el sitio del tumor (radioterapia metabólica). Este abordaje se utiliza particularmente en el tratamiento de rutina de tumores malignos ginecológicos y de próstata, así como en situaciones en las que está indicado el retratamiento, debido principalmente a que su efecto es de corto alcance (Baskar *et al.*, 2012; Arenas Prat y Ferrer Albiach, 2021).

Tratamientos sistémicos

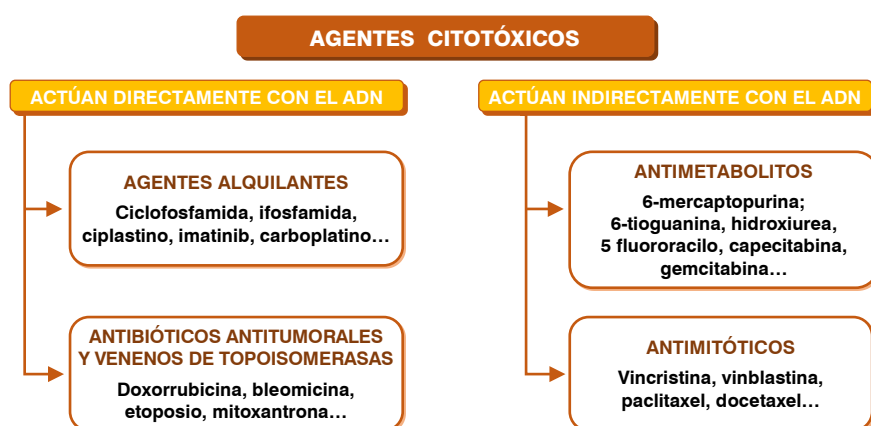
Los tratamientos sistémicos contra el cáncer se englobarían en cuatro amplios grupos (Sausville y Longo, 2018):

- Quimioterapia con agentes “citotóxicos” convencionales que afectan principalmente a la estructura del ADN o a la segregación del ADN como la de los cromosomas en la mitosis.
- Quimioterapia con agentes dirigidos que utiliza moléculas pequeñas o “productos biológicos” (generalmente macromoléculas como anticuerpos o citocinas) diseñados y desarrollados para interactuar concretamente con moléculas del estado maligno o que se expresan en las células tumorales.
- Quimioterapia hormonal (la primera forma de terapia dirigida) que aprovecha las vías bioquímicas que están detrás de la función y acción de las hormonas.
- Terapias biológicas que utilizan a menudo macromoléculas que tienen un objetivo particular (por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento o anticuerpos contra citoquinas) o puede tener la capacidad de inducir una respuesta inmune del huésped para destruir células tumorales.

Quimioterapia con agentes citotóxicos

El uso de productos químicos en el tratamiento del cáncer viene marcado por observaciones realizadas a lo largo de la historia; observaciones como el distinto comportamiento de colorantes en diferentes células o tejidos, el efecto tóxico de agentes químicos usados en la Primera Guerra Mundial... Estas observaciones derivaron en la utilización de productos químicos como agentes quimioterápicos. La utilidad de estos agentes químicos viene determinada por la relación entre el efecto terapéutico deseado y la toxicidad que produce; por lo que un agente quimioterápico útil es aquel que actúa principalmente en las células cancerosas sin afectar en gran medida a las células normales. Por desgracia, los agentes quimioterápicos utilizados en la actualidad tienen sus dianas de actuación tanto en tejidos

tumorales como en tejidos sanos, de ahí la importancia de establecer la toxicidad limitante de dosis (DLT) que marca la dosis que causa una toxicidad mayor de la que sería aceptable en la práctica habitual, y que permite definir la dosis máxima tolerada (MTD) más baja (Sausville y Longo, 2018). Los agentes citotóxicos utilizados se pueden agrupar en dos, según interactúen directa o indirectamente con el ADN.



Quimioterapia con agentes dirigidos

Las terapias dirigidas buscan utilizar la biología que hay detrás del comportamiento celular aberrante como base para el desarrollo de agentes terapéuticos (Sausville y Longo, 2018). De esta manera a diferencia de la quimioterapia con agentes citotóxicos las terapias dirigidas utilizan agentes diseñados para actuar específicamente en las células cancerosas sin afectar a las células normales. Estas terapias implican agentes quimioterapéuticos que atacan, directa o indirectamente, un biomarcador genético específico que se encuentra en un cáncer determinado. La oncología dirigida incluye anticuerpos monoclonales, inhibidores de moléculas pequeñas, conjugados anticuerpo-fármaco e inmunoterapia (Smith y Prasad, 2021). Dentro de este apartado se encontrarían (Sausville y Longo, 2018):

1. Terapia hormonal u hormonoterapia.
2. Terapias con agentes moleculares dirigidos.
3. Terapias biológicas.

Hormonoterapia

El tratamiento hormonal o endocrino del cáncer es un tratamiento sistémico dirigido que se utiliza en aquellos tumores cuyas células tienen receptores hormonales. Este tipo de tratamiento consiste en la administración de fármacos que afectan a las hormonas bien a nivel de su síntesis o a nivel de su actividad, intentando detener el proceso tumoral. Este tipo de tumores se denominan tumores dependientes de hormonas y dentro de ellos se encuentran principalmente los tumores de mama, próstata, útero y ovario. Desde 2010, el número de terapias para tratar estos cánceres ha aumentado sustancialmente. Las nuevas opciones de tratamiento, aunque han ampliado la supervivencia general y libre de progresión, también han contribuido a que variantes de la enfermedad sean más resistentes y agresivas (Ulm *et al.*, 2019).

Terapias con agentes moleculares dirigidos

El descubrimiento de fármacos de este tipo se basó en el conocimiento previo de las vías dirigidas por oncogenes que impulsan el crecimiento tumoral y los agentes quimioterapéuticos dirigidos actúan en la mayoría de los casos interrumpiendo las vías de señalización mediadas por el factor de crecimiento celular (EGFR). Entre los agentes moleculares encontramos: antagonistas de quinasas (gefitinib, imatibid, dabrafenib...), inhibidores multiquinasa (sorafeib, pazopanib, sunitibid...), inhibidores proteasoma (bortezomib, carfilzomid) e inhibidores de histonas (vorinostat, romidepsina) (Sausville y Longo, 2018).

Terapias biológicas: inmunoterapias

La terapia biológica actúa a nivel de la interacción huésped-tumor a favor del huésped, y pueden distinguirse de los agentes molecularmente dirigidos en que muchas terapias biológicas requieren una respuesta activa por parte de la célula tumoral (por ejemplo, la expresión de genes silenciados o expresión de antígenos) o por parte del huésped (por ejemplo, efectos inmunológicos) para permitir el efecto terapéutico. Esto difiere de la respuesta antiproliferativa o apoptótica más propia de los agentes molecularmente dirigidos mencionados anteriormente (Sausville y Longo, 2018). Dentro de las terapias biológicas identificamos las terapias con anticuerpos que presentan tres estrategias diferentes: a) anticuerpos reguladores de tumores que se dirigen directa o indirectamente a las células tumorales para modular las funciones intracelulares o atraer células inmunes o estromales (rituximab, trastuzumab, bevacizumab...); b) los anticuerpos inmunorreguladores que se dirigen a antígenos expresados en las células tumorales o en las células inmunitarias del huésped para modular principalmente la capacidad de respuesta inmunitaria del huésped al tumor (alemtuzumab, ipilimumab...) y c) preparaciones de conjugados de anticuerpos en los que el anticuerpo se vincula a medicamentos, toxinas o radioisótopos para su administración al tumor (Sausville y Longo, 2018). Recientemente con los

avances en la investigación han aparecido otros tratamientos biológicos como los trasplantes de células madre y los CAR-T (terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos).

Hipertermia

Como se ya ha mencionado, el tratamiento del cáncer es complejo y se han desarrollado terapias tanto para su administración como para su uso como tratamiento único o coadyuvante, con el fin de obtener los mejores resultados terapéuticos. Una de estas terapias son las técnicas de calentamiento. Estas técnicas de calentamiento terapéutico del tejido tumoral se pueden clasificar, a grandes rasgos, en dos grupos: la ablación térmica y la hipertermia (HT). La ablación térmica utiliza temperaturas superiores a 50 °C con el objetivo de destruir directamente las células tumorales (Kok *et al.*, 2020), mientras que la hipertermia aplica temperaturas intratumorales comprendidas entre los 39 – 45 °C para inducir la sensibilización a la radioterapia y la quimioterapia (Datta *et al.*, 2020).

La evidencia preclínica disponible ha mostrado el efecto de la hipertermia a varios niveles. Así, la administración de calor parece favorecer algunos procesos como (Peeken *et al.*, 2017):

- Cambios en la perfusión sanguínea y la oxigenación: la HT moderada puede aumentar la perfusión sanguínea del tejido calentado, preferentemente al inicio del calentamiento del tumor y esto puede llevar a un mayor suministro de oxígeno.
- Inducción de la apoptosis o muerte celular programada.
- Inhibición de los mecanismos de reparación del ADN.
- Estimulación de los procesos inmunes.

La hipertermia suele administrarse como complemento a otros tratamientos considerados estándar y establecidos en cada caso concreto (cirugía, radioterapia y/o quimioterapia), con el objetivo de incrementar su efectividad. Sin embargo, la hipertermia no se acepta generalmente como terapia convencional, ya que una exposición prolongada del tejido normal y sano a temperaturas elevadas puede tener efectos perjudiciales (Hegyi *et al.*, 2019).

El efecto terapéutico de la hipertermia va a depender tanto de la temperatura como de la duración del calentamiento (dosis térmica). Esta dosis a menudo se expresa en términos de minutos equivalentes acumulados a 43 °C (CEM43), ya que la temperatura objetivo ampliamente aceptada es de 43 °C durante un máximo de 1 hora. El uso de los minutos equivalentes acumulados se basa en la relación de Arrhenius, que describe el efecto citotóxico de la hipertermia dependiente del tiempo y la temperatura (Kok *et al.*, 2020).

A nivel clínico, la hipertermia se puede clasificar según la ubicación del tumor y la profundidad de penetración en tres categorías: hipertermia local, regional o de cuerpo entero. También se clasifica según el abordaje de su aplicación en hipertermia interna o externa.

Dentro de la hipertermia interna se encuentran la HT intersticial, intraluminal e intracavitaria. La HT intersticial se lleva a cabo mediante la introducción de electrodos que o bien se implantan directamente en el tejido de interés o se insertan mediante catéteres. Las técnicas intraluminales e intracavitarias utilizan los mismos conceptos de calentamiento, pero los aplicadores se colocan dentro de órganos tubulares como, el esófago y la uretra (intraluminal) o cavidades naturales del cuerpo como la vejiga o el cuello uterino (intracavitaria)

La HT externa consiste en la aplicación de calor al tumor desde fuera del cuerpo sin la implantación de electrodos en el tejido de interés. Dentro de este tipo, encontramos la HT externa superficial, profunda y de cuerpo entero. La HT externa superficial se aplica a tumores superficiales, utilizando dispositivos diseñados para calentar un volumen limitado de tejido cercano al dispositivo de calentamiento, normalmente a 2–4 cm de la piel. La HT externa profunda busca el calentamiento de tejidos concretos situados a más de 4 cm de profundidad mediante la aplicación de energía desde la superficie del cuerpo. Por último, la HT externa de cuerpo entero implica el calentamiento completo del cuerpo, aumentando su temperatura a más de 39°C durante un tiempo determinado. Este tipo de HT se aplica generalmente en tratamientos sistémicos para cánceres metastásicos (Paulides *et al.*, 2020; Kok *et al.*, 2020).

El calentamiento de los tejidos en la actividad clínica se puede realizar mediante diferentes técnicas (Navarro Guirado *et al.*, 2018; Habash, 2018; Kok *et al.*, 2020):

- **Calentamiento electromagnético (EM):** se produce aplicando un campo electromagnético sinusoidal alterno de alta frecuencia generado mediante uno o más electrodos. Las técnicas de calentamiento electromagnético se pueden subdividir en función de la frecuencia, la longitud de onda y la profundidad de penetración. De esta manera, en orden ascendente de frecuencia (y profundidad de penetración descendente), encontramos la radiofrecuencia (ya sea capacitiva o radiativa), el calentamiento por microondas, el calentamiento por infrarrojos y láser.
 - *Radiofrecuencia capacitiva:* el calentamiento capacitivo se logra mediante la utilización de electrodos metálicos acoplados a un generador de radiofrecuencia de alta potencia que funciona a potencias de 8, 13,56 o 27,12 MHz. Los electrodos se aplican en pares ubicándolos de tal manera que la región diana del calentamiento quede entre ellos. Estos electrodos llevan acoplados

bolos de agua u otros medios para transferir la corriente al interior al mismo tiempo que enfrían la piel. La absorción de energía en el tejido mediante calentamiento dieléctrico depende de la conductividad y permitividad eléctrica, que varían entre diferentes tipos de tejido, lo que resulta en una distribución de energía desigual entre ellos. Además, el tejido adiposo puede limitar el tratamiento mediante esta técnica, ya que se vuelve menos efectiva a medida que aumenta el espesor de la capa de grasa, lo que hace que el calentamiento de tumores profundos sea todo un desafío.

- *Radiofrecuencia radiativa*: la hipertermia por radiofrecuencia (RF) radiativa clínica se aplica mediante antenas colocadas extracorporalmente con frecuencias operativas que oscilan entre 60 MHz y 150 MHz. Se utiliza para tumores profundos (por ejemplo, tumores pélvicos) debido a que este rango de frecuencia incrementa la profundidad de penetración de la energía EM. Al igual que en el caso anterior, como resultado de la absorción no homogénea de energía en diferentes tejidos, pueden aparecer puntos calientes en las interfaces de los tejidos.
- *Microondas*: la hipertermia por microondas generalmente se aplica a tumores superficiales o intraluminales / intracavitarios. Las frecuencias aplicadas a las antenas de hipertermia por microondas son 433 MHz (Europa), 915 MHz (EE. UU.) y 2.450 MHz.
- *Infrarrojos y láser*: este tipo de calentamiento se realiza por lámparas infrarrojas (frecuencia > 300 GHz). La profundidad de penetración de esta técnica es inferior a 1 cm, por lo que es adecuada para un calentamiento muy superficial. Generalmente se utiliza para la hipertermia de todo el cuerpo. Por su parte, el láser se emplea para la ablación local de tejido.
- **Ultrasonidos**: el calentamiento por ultrasonidos utiliza energía acústica a frecuencia entre 0,5 y 10 MHz y puede inducir tanto hipertermia como ablación.
- **Perfusión hipertérmica**: generalmente se combina con quimioterapia e implica la circulación de una solución quimioterapéutica. Se utiliza en sitios anatómicos seleccionados; por ejemplo, en las extremidades, conectando el sistema circulatorio a una bomba externa para distribuir calor y fármacos, logrando un calentamiento y una administración de fármacos relativamente uniforme en la región. También se utiliza en cavidades corporales mediante la circulación de una solución hipertérmica que transporta fármacos, como en la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), la quimioterapia intratorácica hipertérmica (HITHOC) o la quimioterapia intravesical hipertérmica.

- **Calentamiento conductivo:** fue la primera técnica aplicada clínicamente, pero ha sido reemplazada por las anteriores debido a su menor profundidad de penetración térmica. Un tipo de calentamiento conductivo es la hipertermia mediante nanopartículas magnéticas, las cuales, al ser sometidas a un campo magnético alterno, generan calor.

Existen equipos con marcado CE como producto sanitario autorizando su distribución y uso clínico rutinario bajo prescripción médica. También existen distribuidores autorizados por la Agencia Española del Medicamento y el Producto Sanitario para los equipos mencionados más frecuentemente en la literatura científica.

Esta revisión se ha centrado en la hipertermia locorregional aplicada de forma externa mediante técnicas electromagnéticas.

Hipertermia externa locorregional

La hipertermia locorregional externa, tanto superficial como profunda, utiliza principalmente sistemas de calentamiento electromagnético capacitivo o radiativo. Estos sistemas de calentamiento están constituidos por antenas o electrodos dispuestos externamente sobre una región objetivo que aplican ondas electromagnéticas no ionizantes o microondas. Utilizan diferentes frecuencias y energías dirigidas al tumor, donde la energía de estas ondas se convierte en calor. La distribución de calor y las temperaturas objetivo se controlan en tiempo real mediante sondas termométricas mínimamente invasivas. Un aumento adecuado de la temperatura es crucial para lograr un buen resultado clínico y en muchos estudios se ha informado de una relación dosis-efecto (Chia *et al.*, 2023).

Los principales parámetros termométricos utilizados en hipertermia son la temperatura, la duración del calentamiento y la dosis térmica (Ademaj *et al.*, 2022).

- Las temperaturas alcanzadas se expresan como $T_{\min}$, $T_{\max}$, T_{media} y T_x . Las tres primeras indican la temperatura mínima, máxima y promedio alcanzada en el volumen diana; la expresión T_x indica la temperatura alcanzada en el x % del volumen diana. Así, por ejemplo, T_{50} indica la temperatura alcanzada en el 50 % del volumen diana
- La duración del calentamiento se expresa como tiempo de precalentamiento (t_{pre}) y tiempo de tratamiento (T_{to}) y se corresponden con el tiempo necesario para alcanzar la temperatura de tratamiento y el tiempo terapéutico deseado (min) y el tiempo durante el cual se mantiene una temperatura constante en el tumor ($\geq 41^\circ\text{C}$) (min), respectivamente.

- La dosimetría térmica se cuantifica por temperatura y duración, y se expresa en minutos equivalentes acumulados a una determinada temperatura (CEM, *cumulative equivalent minutes*). Por ejemplo, CEM43 CT₅₀ correspondería los minutos equivalentes acumulados a 43 °C cuando la temperatura medida es T₅₀ (min).

Una variación en hipertermia regional, conocida como electrohipertermia modulada (mEHT) no incluida en esta revisión, utiliza un calentamiento no homogéneo y supuestamente se dirige selectivamente a las células cancerosas. Se afirma que esto causa una desestabilización adicional de las membranas celulares malignas y su uso es bastante popular (Chia *et al.*, 2023).

Un tratamiento eficaz con HT requiere equipos de calefacción de alta calidad, dosimetría térmica precisa y una garantía de calidad adecuada. De ahí la necesidad de establecer estándares de calidad que garanticen el uso apropiado de la HT y protocolos de tratamiento para mejorar los resultados clínicos. En 1989, la *European Society for Hyperthermic Oncology* (ESHO) publicó una guía de garantía de calidad del tratamiento con HT por calentamiento electromagnético externo, aplicable a tres de sus protocolos: mama localmente avanzado, ganglios de cuello y melanoma maligno, en los que la HT se administraba de forma complementaria a la radioterapia. Además, anunciaron que estaban preparando guías adicionales para otras técnicas de HT (Han *et al.*, 1989). En 1998, la ESHO publicó una guía centrada más en lo que se debe hacer que en cómo debe hacerse. Los ámbitos incluidos fueron: planificación del tratamiento, tratamiento, documentación del tratamiento, requisitos y caracterización del equipo, aspectos de seguridad, requisitos del personal de hipertermia e instrumentación para garantizar la calidad (Lagendijk *et al.*, 1998). Desde entonces se han publicado varias actualizaciones sobre los criterios de calidad para la hipertermia, tanto superficial (Tefná *et al.*, 2017) como intersticial (Tefná *et al.*, 2019).

Objetivo

El objetivo principal de este informe ha sido evaluar la eficacia comparada de la hipertermia loco regional no invasiva utilizada junto con la radio y/o la quimioterapia frente al tratamiento único con radio y/o quimioterapia en indicaciones oncológicas.

Se plantean tres objetivos específicos:

- Identificar las indicaciones oncológicas en las que se dispone evidencia científica sobre la eficacia de la hipertermia locorregional no invasiva como tratamiento coadyuvante a quimio y/o radioterapia.
- Evaluar la seguridad de la hipertermia no invasiva como tratamiento coadyuvante a quimio y/o radioterapia en pacientes oncológicos.
- Evaluar la eficacia de la hipertermia no invasiva como tratamiento coadyuvante a quimio y/o radioterapia en pacientes oncológicos frente al tratamiento único con quimio y/o radioterapia.

Estos objetivos se podrían traducir en las siguientes preguntas de investigación:

- *¿En qué indicaciones oncológicas se dispone de evidencia científica de calidad sobre la hipertermia locorregional no invasiva como tratamiento coadyuvante a la quimio y/o radioterapia?*
- *¿Es segura la hipertermia locorregional no invasiva como tratamiento coadyuvante a la quimio y/o radioterapia?*
- *¿En las indicaciones de las que se dispone evidencia científica de calidad, la hipertermia locorregional no invasiva como tratamiento coadyuvante a la quimio y/o radioterapia mejora los resultados de salud frente a los tratamientos con quimio y/o radioterapia?*

Metodología

1. Tipo de estudio

En la elaboración de este informe se ha realizado una revisión sistemática de la literatura sobre la eficacia y seguridad de la hipertermia como tratamiento coadyuvante al tratamiento con radio y/o quimioterapia en oncología. Para llevar a cabo dicha elaboración, se han seguido las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA para la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis (Urrutia y Bonfill, 2010).

2. Búsqueda

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las bases de referencias MEDLINE (mediante OVID), EMBASE y la *Web of Science* (WOS) hasta junio de 2022. Las estrategias utilizadas para cada una de las bases se muestran en el Anexo 1. La búsqueda de la literatura se completó con una revisión secundaria de las referencias de los artículos obtenidos en las estrategias antes descritas.

3. Criterios de selección de los artículos recuperados

Los artículos relevantes que podían dar respuesta a los objetivos de este informe fueron seleccionados por dos revisores de forma independiente (IMMF y JMM) siguiendo los siguientes criterios de inclusión y exclusión establecidos *a priori*.

Criterios de inclusión

Población	Pacientes oncológicos de cualquier edad.
Intervención	Hipertermia local o regional externa no invasiva como tratamiento coadyuvante a la quimio y/o radioterapia.
Comparación	Quimio y/o radioterapia exclusivamente, sin hipertermia.
Resultados	• Seguridad: toxicidad y efectos adversos asociados a la tecnología. • Eficacia: supervivencia, repuesta al tratamiento y variables de progresión de la enfermedad, calidad de vida.
Diseño de estudio	• Ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Criterios de exclusión

Población	Cualquier indicación no oncológica.
Intervención	• Hipertermia de cuerpo entero. • Cualquier tipo de hipertermia invasiva como: hipertermia intersticial, hipertermia por perfusión, intraluminal o intracavitaria, quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC). • Hipertermias que no cumplan los criterios de la <i>European Society for Hyperthermic Oncology</i> (ESHO) (Lagendijk <i>et al.</i>, 1998; Trefná <i>et al.</i>, 2017).
Comparación	Cualquier otro comparador distinto a quimio y/o radioterapia.
Resultados	Aquellas variables de resultados que no aporten información sobre seguridad o eficacia de las variables de interés establecidas.
Diseño de estudio	• Estudios que no sean ECA. • Publicaciones como: editoriales, comentarios, cartas, protocolos, comunicaciones a congresos, conferencias, etc.

Además, se excluyeron todos aquellos estudios publicados en idiomas diferentes a inglés, español, italiano, portugués y francés.

4. Extracción de los datos

Dos revisores de forma independiente (IMMF y JMM) llevaron a cabo la extracción de los principales resultados descritos en cada estudio, los cuales se han resumido en tablas de evidencia, siguiendo un modelo desarrollado a priori. Los resultados se han presentado por indicación y, dentro de cada indicación, por variables, para facilitar su lectura e interpretación. Las variables recogidas incluyeron información general, como el autor, el país, el año de publicación, las características de los pacientes, así como de la intervención de estudio y del tratamiento o intervención de referencia. Las variables específicas de eficacia y seguridad incluyeron indicadores de respuesta clínica, como la respuesta al tratamiento (respuesta completa, parcial, estabilidad de la enfermedad o progresión de la enfermedad, respuesta objetiva, control de la enfermedad), la supervivencia global (OS), la supervivencia libre de enfermedad (DFS) y variables de progresión de la enfermedad (metástasis a distancia, recurrencia...), así como los efectos adversos asociados a la tecnología.

5. Evaluación de la calidad metodológica

Se ha realizado una lectura crítica de los artículos seleccionados con el fin de identificar los problemas metodológicos que pudieran influir en la validez interna y externa de los estudios.

El riesgo de sesgos de los ensayos clínicos se ha valorado mediante los criterios de la Colaboración Cochrane (*The Cochrane Collaboration*, 2011). La representación del control de sesgos se ha realizado mediante el programa *Review Manager (RevMan)* [Computer program]. Version 5.4.1, *The Cochrane Collaboration*, 2020.

La evaluación del riesgo de sesgos ha sido realizada por dos revisores de forma independiente (IMMF y JMM) y los casos de desacuerdo entre ambos se resolvieron mediante discusión.

La calidad global de la evidencia se ha valorado mediante los criterios GRADE en aquellas variables de resultado en las que se ha podido hacer una síntesis cuantitativa (Aguayo-Albasini *et al.*, 2014). Para ello se han considerado todos los factores que pudieran influir en dicha calidad y se han valorado siguiendo las indicaciones del manual GRADE (Schünemann *et al.*, 2017):

- Limitaciones del estudio: se han valorado mediante el análisis de control de sesgos llevado a cabo en los distintos estudios.
- Inconsistencia: se ha valorado mediante la presencia o no de heterogeneidad entre los estudios.
- Evidencia indirecta: se ha valorado en función de si había comparaciones directas o no entre las dos intervenciones de interés.
- Imprecisión: se ha valorado en función del tamaño óptimo de información (número de pacientes o eventos) y del Intervalo de confianza (IC). Han sido criterios para rebajar la calidad por imprecisión: cuando no se alcanzaba el tamaño óptimo, cuando existían muy pocos eventos y cuando los IC alrededor de los estimativos del efecto, incluían tanto un beneficio como un riesgo apreciable.

6. Síntesis de los resultados

Los resultados se han mostrado por indicación. En los casos donde fue posible, se han presentado por grupos de indicaciones oncológicas según especialidades médicas o criterios anatómicos para facilitar su lectura y comprensión. Dentro de cada indicación, los resultados se han organizado por variables de resultado.

En aquellas variables en las que fue posible la combinación estadística de los datos, se realizó un análisis cuantitativo (metanálisis) y se proporcionó un estimador ponderado. En caso contrario, se llevó a cabo una síntesis cualitativa de los resultados.

Metanálisis

En los casos que fue posible la combinación de datos, se procedió al cálculo del riesgo relativo (RR) de las variables de estudio (respuesta a tratamiento y supervivencia/mortalidad) como medida ponderada, utilizando el método de Mantel-Haenszel. Para el metanálisis se eligió un modelo de efectos aleatorios, al tratarse de un modelo más conservador. Este modelo se consideró el más adecuado para la combinación de estudios de diferentes localizaciones o indicaciones, ya que asume que la variación entre estudios no se debe solo al azar y que el efecto del tratamiento puede variar entre ellos. Además, en caso de no detectar heterogeneidad, el modelo de efectos aleatorios sería similar al de efectos fijos. Se aplicó una corrección de continuidad de 0,5 en los estudios con frecuencias de celda cero (solo se utilizó para calcular resultados de estudios individuales).

La presencia de heterogeneidad entre los estudios se evaluó mediante la prueba estadística Q (DerSimonian y Laird, 1986) considerándose que una $p < 0,2$ indicaría presencia de heterogeneidad. La heterogeneidad se cuantificó con el estadístico I^2 , donde valores cercanos al 25 % indican baja heterogeneidad, al 50 % moderada y al 75 % alta. En los casos en los que se detectó heterogeneidad, se analizó la presencia de valores atípicos (*outliers*) y se examinó la robustez de los hallazgos mediante un análisis de influencia (sensibilidad). Este análisis de influencia se llevó a cabo mediante la representación gráfica de “Baujat” (Baujat *et al.*, 2002), que permite identificar los estudios que más impacto tienen en el efecto y los que aumentan sustancialmente la heterogeneidad. Una vez identificados estos estudios, se evaluó su “influencia” mediante el método de exclusión secuencial, dejando fuera un estudio cada vez, y comparando la diferencia estandarizada del efecto global cuando el estudio se incluye en el metanálisis versus cuando no se incluye. Los resultados se representaron gráficamente mediante diagramas de bosque, que muestran los efectos agrupados recalculados con un estudio omitido cada vez. Si los resultados del análisis de influencia eran consistentes con los obtenidos previamente, tanto en dirección como en magnitud del efecto y en la significación estadística, se consideró que el análisis era robusto estadísticamente.

Además, se valoró el sesgo de publicación solo en aquellos casos en los que se disponía de más de 10 estudios, utilizando la representación gráfica del gráfico de embudo (*funnel plot*) (Harrer *et al.*, 2021). La presencia de

asimetría del gráfico en embudo se evaluó de forma cuantitativa mediante la prueba de regresión de Egger (Egger *et al.*, 1997).

Se calcularon estimadores globales independientemente del número de estudios incluidos para poder facilitar gráficamente la visualización de los resultados. Aunque, solamente se realizaron análisis de subgrupos en aquellos casos en los que se disponía de suficientes estudios independientes (> 10).

Para la realización de los análisis estadísticos se utilizó el programa R (Balduzzi *et al.*, 2019). Se consideraron valores de p inferiores a 0,05 como estadísticamente significativos, con intervalos de confianza del 95 %.

Resultados

Resultado de la búsqueda

Las estrategias de búsqueda llevadas a cabo en las tres bases de datos consultadas (MedLine, Embase y *Web of Science* – WOS) permitieron identificar un total de 746 referencias, de las cuales 142 fueron descartadas por tratarse de duplicados. La revisión de los títulos y resúmenes de las referencias permitió excluir 563 referencias que no cumplían los criterios de inclusión establecidos, quedando inicialmente seleccionadas 41 referencias para su lectura a texto completo. De estas 41, finalmente se seleccionaron para su incorporación en este informe un total de 31. Además, la revisión secundaria de la literatura facilitó la identificación de 4 referencias adicionales con información relevante para el informe, que fueron incorporadas a las 31, quedando el número definitivo de referencias incluidas en 35. El esquema de flujo de selección de referencias se muestra en el Anexo 2, y los estudios excluidos tras su lectura a texto completo, así como los motivos de su exclusión se detallan en el Anexo 3.

De las 35 referencias incluidas, varias correspondían a publicaciones con datos de un mismo estudio, y una de ellas recopilaba información desagregada de 5 ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Por consiguiente, las 35 referencias se correspondían a 34 ECA independientes que aportaban información de la HT coadyuvante al tratamiento de referencia en las siguientes 12 indicaciones oncológicas (Tabla 1):

- Cabeza y cuello.
- Recto.
- Estómago.
- Hígado.
- Cérvix.
- Ovario.
- Mama.
- Pulmón.
- Sarcoma.
- Melanoma.
- Hueso (metástasis ósea).
- Vejiga.

Tabla 1. Estudios incluidos en el informe en cada indicación oncológica

Estudio	País	n	Localización tumor	Tratamiento referencia	Tipo de HT
CABEZA Y CUELLO					
Egawa <i>et al.</i>, 1989	Japón	92	Superficiales: - Cabeza y cuello - Mama - Pulmón - Cérvix - otros	RT	Microondas/ radiofrecuencia
Datta <i>et al.</i>, 1990	India	65	- Mejilla - Lengua - Paladar duro - Amígdala - Alvéolo - Suelo de la boca	RT	Radiofrecuencia
Kishnamurthi <i>et al.</i>, 1990	India	67	- Mucosa bucal	RQT	Radiofrecuencia
Svetitsky, 1990	URSS	54	- Laringe	RQT	Radiofrecuencia
Pérez <i>et al.</i>, 1991	EE.UU.	113	Superficiales: - Cabeza y cuello	RT	Microondas
Valgdani & Amichetti, 1994	Italia	36	- Cavity oral - Cavity nasal - Orofaringe - Hipofaringe - Laringe - Desconocida	RT	Microondas
Huigol <i>et al.</i>, 2010	India	54	- Cavity oral - Orofaringe - Hipofaringe	RT	Radiofrecuencia
Kang <i>et al.</i>, 2013	China	154	- Nasofaringe	RQT	Microondas
Zhao <i>et al.</i>, 2014	China	83	- Nasofaringe	RQT	Radiofrecuencia
Ren <i>et al.</i>, 2021	China	120	- Lengua - Boca - Paladar - Encía - Trígono retromolar - Suelo de la boca	QT	Ultrasonidos
DIGESTIVOS					
Trotter <i>et al.</i>, 1996	Australia	73	- Recto	RT	Microondas
DDHT (van der Zee <i>et al.</i>, 2000)	Países Bajos	143	- Recto	RT	Radiofrecuencia/ microondas
Schulze <i>et al.</i>, 2006	Alemania	137	- Recto	RQT	Radiofrecuencia
Shchepotin <i>et al.</i>, 1994	EE.UU./ Ucrania	193	- Gástrico	RT	Microondas
Lyu <i>et al.</i>, 2014	China	69	- Gástrico	RT	Radiofrecuencia
Fang <i>et al.</i>, 2019	China	118	- Gástrico	QT	Radiofrecuencia
Dong & Wu, 2016	China	80	- Hepatocelular	RT	Radiofrecuencia

Tabla 1. Estudios incluidos en el informe en cada indicación oncológica. Continuación

Estudio	País	n	Localización tumor	Tratamiento referencia	Tipo de HT
GINECOLÓGICOS					
DDHT (van der Zee, 2000, 2002; Franckena, 2008)	Países Bajos	114	- Cérvix	RT	Radiofrecuencia/microondas
Harima et al., 2001	Japón	40	- Cérvix	RT	Radiofrecuencia
Vasanthan et al., 2005	India, Ucrania, Corea, China,	110	- Cérvix	RT	Radiofrecuencia
Harima et al., 2016	Japón	101	- Cérvix	RQT	Radiofrecuencia
Wang et al., 2020	China	435	- Cérvix	RQT	Radiofrecuencia
He et al., 2017	China	48	- Ovario	QT	Radiofrecuencia
Egawa et al., 1989	Japón	19	- Mama	RT	Microondas/radiofrecuencia
Perez et al., 1991	EE.UU.	81	- Mama	RT	Microondas
Vernon, 1996 et al., (5 ECA) DHG MRC BrI MRC BrR ESHO PMH	Países Bajos, Gran Bretaña, Canadá	306	- Mama	RT	Radiofrecuencia
Loboda et al., 2020	Ucrania	200	- Mama	QT	Radiofrecuencia
PULMÓN					
Mitsumori et al., 2007	China, Corea, Ucrania, Japón	80	- NSCLC	RT	Radiofrecuencia
Shen et al., 2011	China	80	- NSCLC	QT	Radiofrecuencia
Zhou et al., 2019	China	136	- NSCLC	QT	Alta frecuencia
HUESO (metástasis ósea)					
Chi et al., 2018	Taiwán	57	Metástasis ósea: - Columna cervical - Columna torácica - Esternón, costillas, extremidades - Columna lumbar - Huesos pélvicos	RT	Radiofrecuencia

Tabla 1. Estudios incluidos en el informe en cada indicación oncológica. Continuación

Estudio	País	n	Localización tumor	Tratamiento referencia	Tipo de HT
MELANOMA					
Overgaard et al., 1995, 2009	Dinamarca, Países Bajos, Italia, Noruega, Polonia, Francia, Gran Bretaña, Alemania	68	- Nódulos linfáticos - Piel/tejido subcutáneo	RT	Microondas/ radiofrecuencia
SARCOMA					
Issels et al., 2010,2018; Angele et al., 2014	Alemania, Noruega, Austria EE.UU.	341	- Sarcoma de partes blandas	QT	Radiofrecuencia
VEJIGA					
DDHT (van der Zee, 2000)	Países Bajos	101	- Vejiga	RT	Microondas/ radiofrecuencia
DDHT: Dutch Deep Hyperthermia Trial; RT: radioterapia; QT: quimioterapia; RQT: radioquimioterapia; NSCLC: cáncer de pulmón de células no pequeñas					

A pesar de identificar un número importante de referencias, había pocos estudios de cada una de las indicaciones identificadas, lo que limitaba las conclusiones y una visión completa de la tecnología en cada una de ellas. La falta de estudios por indicación llevó a agrupar algunas de ellas por especialidad para facilitar su manejo y análisis. Así, las indicaciones de hígado, estómago y recto se agruparon en el grupo de indicaciones del sistema digestivo, mientras que las indicaciones de ovario, cervix y mama se incluyeron en el grupo de indicaciones ginecológicas.

Resultados de tumores de cabeza y cuello

Las estrategias de búsqueda identificaron un total de 7 estudios sobre hipertermia en la indicación de cabeza y cuello, y un estudio en tumores superficiales que incluía datos desagregados de cabeza y cuello, por lo que también se incorporó a esta revisión (Pérez *et al.*, 1994). Además, la revisión secundaria de los artículos permitió localizar otros dos estudios con datos desagregados que se han incluido en el análisis (Egawa *et al.*, 1989; Zhao *et al.*, 2014). En total, han analizado 10 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (Tabla 2). La referencia de Valdagni y Amichetti (1994), identificada en la búsqueda, describía los resultados a largo plazo de un estudio publicado previamente (Valdagni *et al.*, 1988). Este estudio previo se ha considerado únicamente para la valoración de la metodología y calidad del mismo.

Descripción y calidad de los artículos

Tabla 2. Referencias incluidas en la indicación de tumores de cabeza y cuello						
Referencia	País	n	Localización tumor	Tamaño tumor (cm)	Estadio	Comparación
Egawa <i>et al.</i> , 1989 [†]	Japón	92	Superficiales: - Cabeza y cuello - Mama - Pulmón - Cervix - otros	< 5 (46 %) > 5 (54 %)	Primario: 5 % Metastásico: 64 % Recurrente: 27 %	RT vs. RT + HT
Datta <i>et al.</i> , 1990	India	65	- Mejilla - Lengua - Paladar duro - Amígdala - Alvéolo - Suelo de la boca	≤ 10 (17 %) > 10 (83 %)	I (8 %) II (12 %) III (34 %) IV (46 %)	RT vs. RT + HT
Kishnamurthi <i>et al.</i> , 1990	India	67	- Mucosa bucal	T3 (22 %) T4 (78 %)	N0 (10 %) N1 (81 %) N3 (9 %)	RQT vs. RQT + HT
Svetitsky, 1990	URSS	54	- Laringe	-	III-IV	RQT vs. RQT + HT
Pérez <i>et al.</i> , 1991	EEUU	113	Superficiales: - Cabeza y cuello	< 3 (19 %) ≥ 3 (81 %)	III-IV	RT vs. RT + HT
Valgdani & Amichetti, 1994	Italia	36	- Cavityad oral - Cavityad nasal - Orofaringe - Hipofaringe - Laringe - Desconocida	3,5 – 7,0	N3 IV	RT vs. RT + HT
Huigol <i>et al.</i> , 2010	India	54	- Cavityad oral - Orofaringe - Hipofaringe	T2 (15 %) T3 (59 %) T4 (26 %)	N0 (30 %) N1 (17 %) N2 (22 %) N3 (31 %) II-IV	RT vs. RT + HT
Kang <i>et al.</i> , 2013	China	154	- Nasofaringe	T1 – T4	N2-N3 M0 III (43,5 %) IV (56,5 %)	RQT vs. RQT + HT
Zhao <i>et al.</i> , 2014	China	83	- Nasofaringe	T4 (12 %)	N3 (28 %) II 11 % III 52 % IV 37 %	RQT vs. RQT + HT
Ren <i>et al.</i> , 2021	China	120	- Lengua - Boca - Paladar - Encía - Trígono retromolar - Suelo de la boca	T2 (13 %) T3 (12 %) T4 (73 %) Tx (2 %)	N0 (18 %) N1 (40 %) N2 (42 %) III (13 %) IVa (87 %)	QT vs. QT + HT
QT: quimioterapia; RT: radioterapia; HT: hipertermia; RQT: radioquimioterapia						
† Datos de la población total del estudio						

Todos los estudios incluidos eran ECA Fase II (unicéntricos o multicéntricos), y las características principales de cada uno se han recogido en el material complementario de este informe (M1_tumores cabeza y cuello).

En general, los estudios eran heterogéneos, tanto en las poblaciones de pacientes como en los tratamientos de referencia y las variables de resultados analizadas.

Con respecto a las poblaciones, la mayoría de los estudios describían la patología de los pacientes, siendo en su mayoría carcinomas epiteliales de células escamosas (Valdagni *et al.*, 1994; Krhisnamurthi *et al.*, 1990; Svetistky, 1990; Datta *et al.*, 1990; Zhao *et al.*, 2014; Huigol *et al.*, 2010; Ren *et al.*, 2021). Los otros tres estudios no describían la patología, sino que indicaban solamente la localización de los tumores; así Egawa *et al.*, (1989) y Pérez *et al.*, (1991) analizaban pacientes con carcinomas superficiales metastásicos y/o recurrentes en diferentes localizaciones mientras que Kang *et al.*, (2013) solo menciona la localización nasofaríngea de los carcinomas. En general, los pacientes presentaban tumores de tamaño diverso (en su mayoría > 4 cm) con o sin afectación ganglionar, principalmente en estadio clínico III-IV.

Cuatro de los estudios no describían los criterios de exclusión de los pacientes, lo que dificultaba la valoración de la población (Egawa *et al.*, 1989; Valdagni *et al.*, 1994; Pérez *et al.*, 1994 y Svetistky, 1990). Egawa *et al.*, (1989) y Pérez *et al.*, (1991) incluían pacientes con tumores en cualquier estadio, mientras que Valdagni *et al.*, (1994) analizaban nódulos metastásicos. Los otros seis estudios no incluían pacientes con metástasis a distancia.

En cuanto a las intervenciones de referencia del grupo control, 5 estudios comparaban RT (radioterapia) vs. RT más hipertermia, 4 estudios comparaban RQT (radioquimioterapia) vs. RQT más hipertermia y 1 estudio comparaba QT (quimioterapia) vs. QT más hipertermia. En este aspecto los estudios presentaban una gran variabilidad tanto en los tratamientos y dosis terapéuticas del tratamiento de referencia como en los protocolos de administración y dispositivos utilizados en la hipertermia.

Todos estudios midieron la temperatura alcanzada en el tumor, aunque la información de las termometrías era muy diversa y, en muchos casos, escasa (material complementario M1_tumores cabeza y cuello).

Control de sesgos y calidad de la evidencia en tumores de cabeza y cuello

Los ECA incluidos presentaban serias limitaciones metodológicas como consecuencia del riesgo de sesgos detectados en ellos y que afectaban de manera directa en la confianza en sus resultados. El riesgo de sesgos global de los estudios se resume en la Figura 1 y el de cada estudio concreto en la Figura 2.

Figura 1. Gráfico de riesgo de sesgo: cada elemento de riesgo de sesgo presentado como porcentajes en todos los estudios incluidos

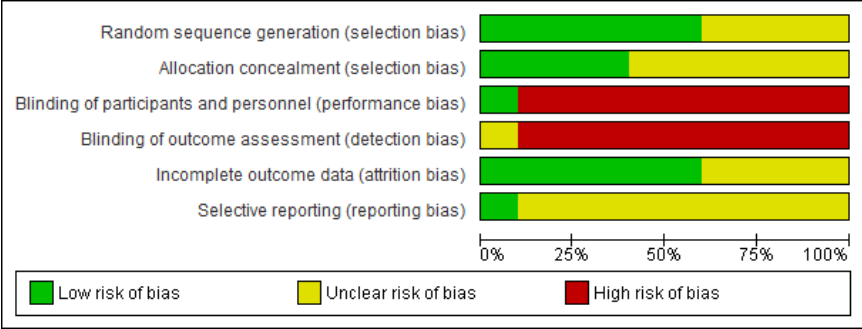


Figura 2. Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para cada estudio incluido

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Datta 1990	?	?	-	-	+	?
Egawa 1989	+	?	-	-	?	?
Huigol 2010	+	+	-	-	+	?
Kang 2013	?	?	-	-	+	?
Krishnamurthi 1990	+	+	-	-	?	?
Pérez 1989-1991	+	+	-	-	?	?
Ren 2021	+	+	-	-	+	+
Svetitsky 1990	+	?	-	-	+	?
Valdagni 1988-1994	?	?	-	-	?	?
Zhao 2014	?	?	+	?	+	?

En general, la mayor limitación de los estudios era el alto riesgo de sesgo de realización y detección que presentaban, ya que prácticamente todos ellos carecían del cegamiento de los pacientes y de los profesionales implicados tanto en el tratamiento como en la evaluación de los resultados. En estos estudios es difícil cegar a los pacientes a la intervención (HT), y esta falta de cegamiento no es probable que influya en las medidas de resultado, ya que son clínicas. Sin embargo, la falta de cegamiento de los evaluadores sí que podría afectar a la interpretación y valoración de los resultados. Además, en seis de los estudios no ha sido posible valorar correctamente el sesgo de selección ya que o bien no mencionaban el método utilizado para la generación de la secuencia de aleatorización o no lo describían suficientemente como para garantizar la ocultación de la secuencia, por lo que no se puede descartar un posible sesgo de selección.

La calidad de la evidencia según los criterios GRADE para las variables principales del informe se resume en la Tabla 3, la valoración detallada de las mismas se presenta en material complementario (M1_tumores cabeza y cuello).

Tabla 3. Valoración la calidad de la evidencia según criterios GRADE					
		S	I	El	Im
Respuesta completa (RC)	BAJA	-2	+	+	+
Respuesta Global (RG)	MUY BAJA	-2	-1	+	-1
Control de la enfermedad (DCR)	MUY BAJA	-2	-1	+	-1
Supervivencia global (OS)	MUY BAJA	-2	-1	+	-1
Supervivencia libre de enfermedad (DFS)	BAJA	-2	+	+	+
S: sesgos; I: inconsistencia; El: evidencia indirecta; Im: imprecisión					
Alta: alta confianza en los resultados. El cuerpo de la evidencia tiene pocas o ninguna deficiencia. Creemos que los resultados son concluyentes y más estudios no alteraran los mismos					
Moderada: moderada confianza en los resultados. El cuerpo de la evidencia tiene alguna deficiencia. Creemos que los resultados probablemente son concluyentes, pero quedan algunas dudas					
Baja: confianza limitada en los resultados. El cuerpo de la evidencia tiene importantes deficiencias. Se necesitan más estudios antes de obtener conclusiones reales					
Muy baja: sin confianza en los resultados. No es apropiado establecer conclusiones, bien porque no hay evidencia o porque la evidencia disponible presenta deficiencias inaceptables					

En general la calidad de la evidencia en la que se basan las variables de resultado era baja o muy baja, lo que indicaba que la confianza en general en los resultados de los estudios sobre hipertermia en cabeza y cuello estaba muy limitada con importantes deficiencias metodológicas que hacen necesarios más estudios y de mejor calidad para poder obtener conclusiones relevantes y reales.

Principales resultados de seguridad

De los 10 estudios incluidos, 3 estudios (Egawa *et al.*, 1989; Svetistky, 1990; Zhao *et al.*, 2014) no aportaban datos sobre la seguridad de la tecnología; y los 7 restantes se limitaban a la descripción de efectos adversos encontrados en los grupos de comparación.

En general todos los estudios con datos de seguridad consideraban que la tecnología era bien tolerada y segura al estar casi libre de efectos adversos adicionales. Los estudios no encontraron diferencias significativas en los efectos adversos detectados entre los grupos control y de intervención (HT). Además, consideraron estos efectos de poca gravedad (Krishnamurthi *et al.*, 1990) y que no dificultaron significativamente el programa de tratamiento (Datta *et al.*, 1990).

Entre los efectos adversos descritos específicos de la hipertermia se encontraron:

- Ampollas, eritemas y edema facial (9 %) (Datta *et al.*, 1990).
- Ampollas (30 %) (Pérez *et al.*, 1991).
- Quemaduras en la piel (5,55 %), alopecia (11,11 %) y alteraciones de pigmentación 2,7 %) (Krishnamurthi *et al.*, 1990).
- Escaldaduras en la piel grado I-II (3,33 %) (Ren *et al.*, 2021).

Valdagni *et al.* (1994) no encontraron que la HT incrementara la toxicidad aguda, aunque en el grupo de HT hubo un caso de rotura de carótida y dos casos de necrosis ósea. En estos dos últimos casos los autores mencionaban en el artículo que en un caso la necrosis podría estar relacionada con la extracción de una pieza dental 22 meses antes y que en el otro caso la necrosis ocurrió en una zona con un foco previo de enfermedad periodontal.

Principales resultados de eficacia

Las variables de eficacia estudiadas en los ensayos clínicos han sido la respuesta tumoral al tratamiento y la supervivencia.

Respuesta al tratamiento

En los estudios la respuesta tumoral al tratamiento tenía como variable principal la respuesta completa (RC) dato que era dado en todos los estudios a excepción del de Zhao *et al.* (2014). Sin embargo, no todos los estudios proporcionaban los datos de respuesta parcial (RP), estabilización de la enfermedad (EE) y progresión de la enfermedad (PE).

Para poder dar una idea más general sobre la respuesta al tratamiento se ha considerado analizar las variables “respuesta global u objetiva (RG)” que incluiría RC + RP y “control de la enfermedad” (DC) que incluiría

“RC + RP + EE”. Con estas variables, que no fueron posible estimar en todos los estudios, se pretendía obtener una idea del porcentaje de pacientes que respondía en algún grado al tratamiento frente a los pacientes que no respondían y al mismo tiempo compararla con la variable RC. Los resultados de respuesta al tratamiento encontrados en cada estudio se muestran en la Tabla 4.

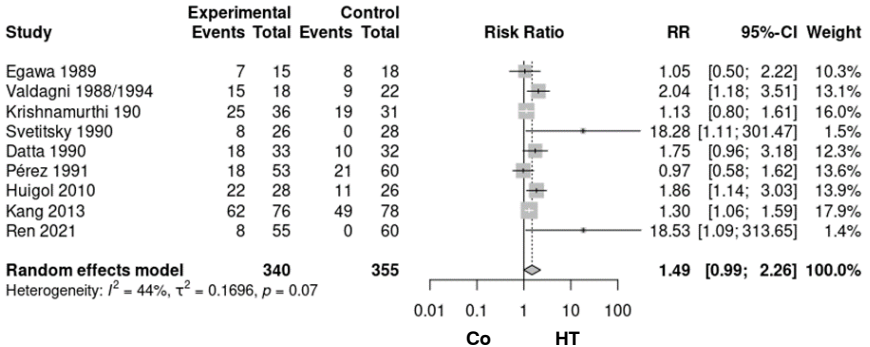
Tabla 4. Respuesta tumoral al tratamiento de los estudios incluidos (número de pacientes)										
Estudio	Grupo Control					Grupo intervención (HT)				
	nc	RCc	RPc	RGc	DCc	ni	RCi	RPi	RGi	DCi
Egawa, 1989	18	8	5	13	nd	15	7	6	13	nd
Valdagni, 1988/1994	22	9	9	18	18	18	15	1	16	16
Krishnamurthi, 1990	31	19	nd	nd	nd	36	25	nd	nd	nd
Svetitsky, 1990	28	0	12	12	20	26	8	18	26	26
Datta, 1990	32	10	9	19	nd	33	18	7	25	nd
Pérez, 1991	60	21	nd	nd	nd	53	18	nd	nd	nd
Huigol, 2010	26	11	13	24	25	28	22	3	25	25
Kang, 2013	78	49	27	76	78	76	62	14	76	76
Ren, 2021	60	0	24	24	55	55	8	28	36	52
TOTAL	355	127	99	186	196	340	183	77	217	195

N: número lesiones; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; RG: respuesta global u objetiva (RC + RP); DC: control de la enfermedad (RC + RP + EE); nd: no descrito

Respuesta completa (RC)

La respuesta completa es recogida en nueve de los ensayos clínicos incluidos. El total de pacientes analizado ha sido de 695 de los cuales 355 pertenecían al grupo control y 340 al grupo de intervención con HT, con un total de 310 eventos (RC), 127 en el grupo control y 183 en el grupo de HT. El metanálisis de esta variable mostró que la HT parecía mejorar la respuesta completa al tratamiento, aunque esta mejora no era significativa (RR = 1,49; IC 95 % 0,99 – 2,26; *p* = 0,0568) (Figura 3).

Figura 3. Resultado del metanálisis y diagrama de bosque de la HT en la respuesta completa al tratamiento

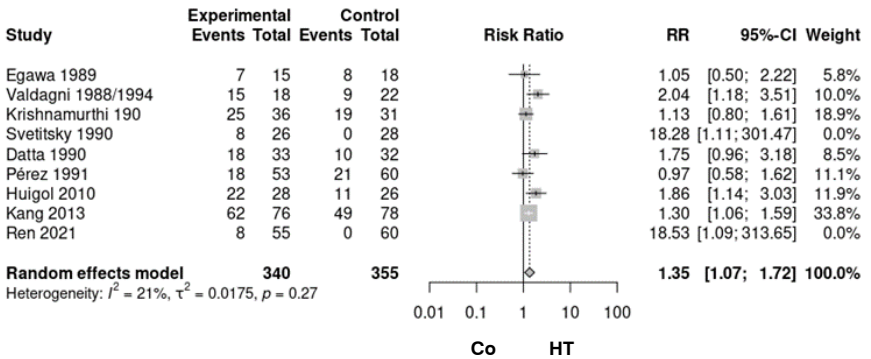


El análisis de heterogeneidad estimó un estadístico Q igual a 14,29 ($p = 0,075$) lo que sugería la existencia de heterogeneidad entre los estudios, la cuantificación de la heterogeneidad dada por el estadístico I^2 fue del 44 % (moderada).

La presencia de heterogeneidad llevó a la realización de un análisis de influencia o sensibilidad que mostró que 2 de los estudios eran los que incrementaban la heterogeneidad, estos estudios (Svetitsky, 1990 y Ren *et al.*, 2021) no detectaron casos de RC en el grupo control y los eventos totales fueron muy escasos por lo que presentaban una imprecisión mucho mayor que el resto (material complementario M1_tumores cabeza y cuello).

La exclusión de los dos estudios Svetitsky (1990) y Ren *et al.* (2021) reducía la heterogeneidad pasando la I^2 del 44 % al 21 % con una $p = 0,27$ y reducía también el efecto pasando de 1,49 a 1,35 y el efecto a favor de la HT pasaba a ser significativo ($RR = 1,357$; IC 95 % 1,07 – 1,7; $p = 0,02$) (Figura 4). Por lo tanto, los resultados de los dos metanálisis aunque coincidían en la dirección del efecto y presentaban magnitudes similares no tenían la misma significación estadística, por lo que la estimación del efecto de la HT en la RC no parece tener suficiente robustez, y debe tenerse cierta precaución en la interpretación de los resultados.

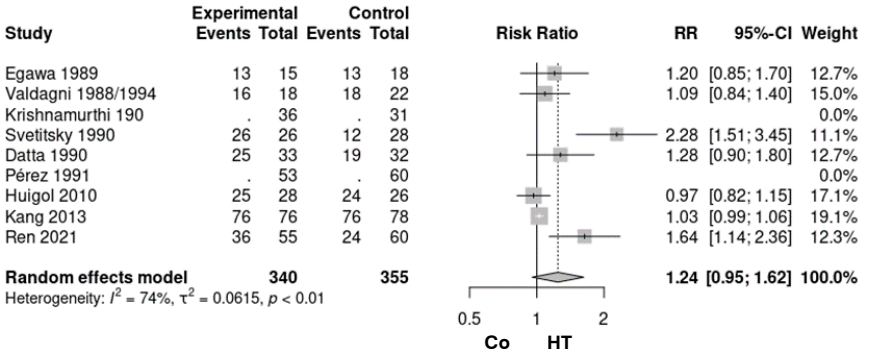
Figura 4. Análisis de sensibilidad de la HT en la respuesta completa al tratamiento



Respuesta global u objetiva (RG)

Solamente 7 estudios aportaban datos de RP por lo que solamente se pudo estimar la RG en esos 7 estudios (RC + RP). En el análisis se han incluido 186 eventos (RG) en el grupo control y 217 eventos (RG) en el grupo de HT observándose una diferencia favorable al grupo de HT, aunque esta diferencia no era significativa ($RR = 1,24$ %; IC 95 % 0,95-1,62 %; $p = 0,092$) (Figura 5).

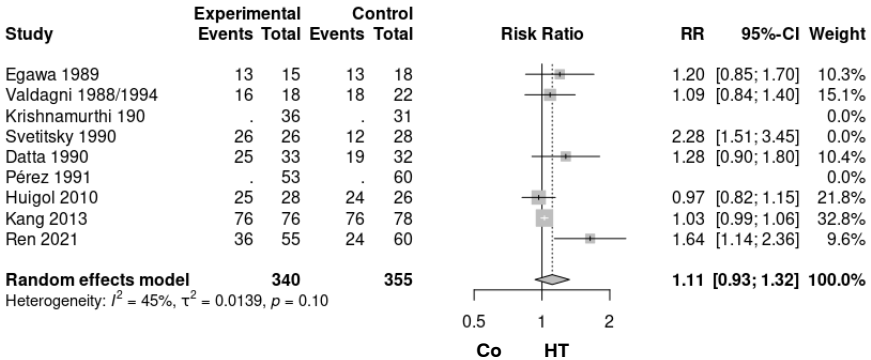
Figura 5. Resultado del metanálisis y diagrama de bosque del efecto de la HT en la respuesta global al tratamiento



El análisis presentaba una alta heterogeneidad entre los estudios con un estadístico Q igual a 22,99 ($p = 0,0008$) y un I^2 del 73,9 %. El análisis de influencia o sensibilidad mostró un estudio que incrementaba considerablemente la heterogeneidad (Svetitsky, 1990) (material complementario M1_tumores cabeza y cuello). Tras la exclusión de ese estudio el análisis pasó a tener una Q de 9,12 ($p = 0,104$) y una I^2 del 45,2 % por lo que aún seguía habiendo heterogeneidad en los estudios, aunque ahora era moderada.

En cuanto al efecto, el metanálisis tras la exclusión del estudio de Svetistky (1990) coincidía en la dirección del efecto, presentaban magnitudes similares y seguía sin mostrar diferencias significativas entre los dos ($RR = 1,11$; IC 95 % 0,93 – 1,32; $p = 0,184$) (Figura 6), mostrando la robustez del estimador analizado.

Figura 6. Análisis de sensibilidad de la HT en la respuesta global al tratamiento



El tratamiento de hipertermia coadyuvante con radio/quimioterapia en cáncer de cabeza y cuello no afectaría a la respuesta global al tratamiento, aunque podría mejorar la respuesta completa.

Control de la enfermedad (DC)

Solamente se pudo estimar el DC a partir de los datos de RC, RP y EE en 5 de los estudios. El análisis incluyó 196 eventos (DC) en el grupo control y 195 eventos (DC) en el grupo de HT no observándose diferencias significativas en el control de la enfermedad entre los grupos de tratamiento (RR = 1,05 %; IC 95 % 0,89 – 1,25 %; *p* = 0,46) (Figura 7).

El análisis mostró heterogeneidad entre los estudios con un estadístico Q igual a 9,53 (*p* = 0,049) y un *I*² del 58 %. El análisis de influencia detectó un estudio que incrementaba considerablemente la heterogeneidad (Svetitsky, 1990) (material complementario M1_tumores cabeza y cuello). Tras la exclusión de ese estudio el análisis pasó a tener una Q de 1,72 (*p* = 0,633) y una *I*² del 0 %.

En cuanto al efecto, la exclusión del estudio de Svetistky (1990) no modificaba el efecto de la HT (RR = 1,00; IC 95 % 0,97 – 1,03; *p* = 0,95) que seguía siendo no significativo (Figura 8). Lo que indicaba la robustez del estadístico y que la HT no mejoraba el DC.

Figura 7. Resultado del metanálisis y diagrama de bosque del efecto de la HT en el control de la enfermedad (DCR)

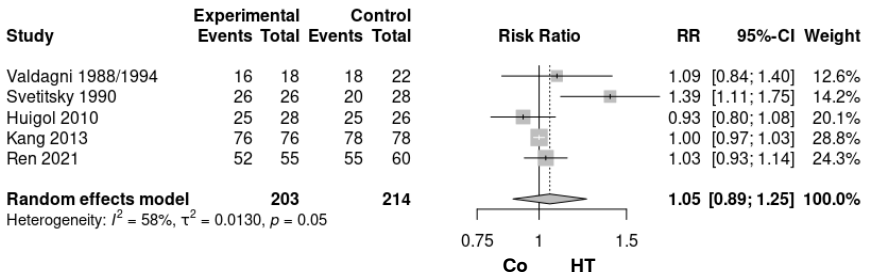
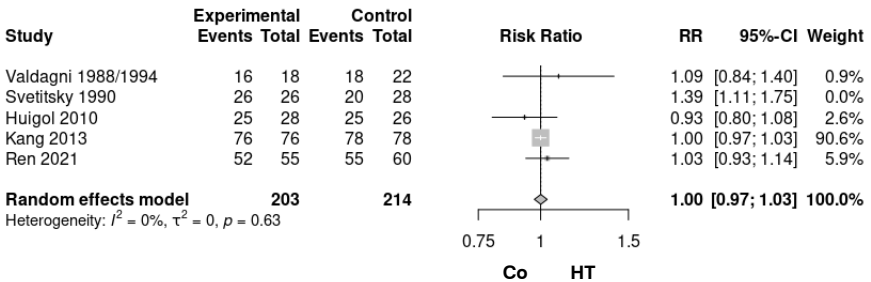


Figura 8. Análisis de sensibilidad de la HT en el control de la enfermedad



Supervivencia

Supervivencia global (OS)

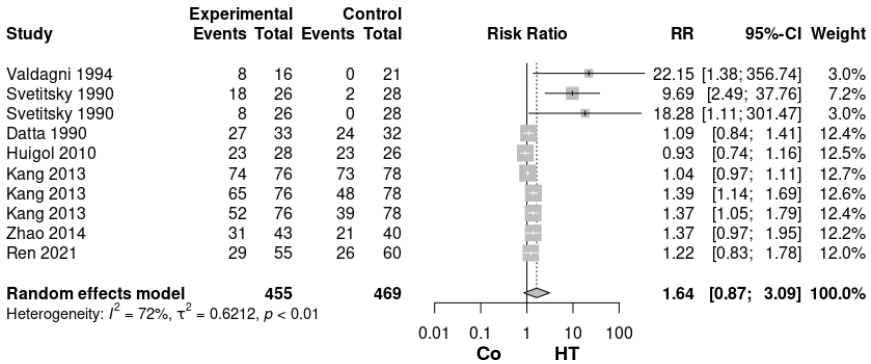
Los datos de supervivencia aportados por los estudios se resumen en la Tabla 5. Tres de los estudios no aportaban datos sobre esta variable (Egawa *et al.*, 1989; Krishnamurthi *et al.*, 1990; Pérez *et al.*, 1991), los demás, daban el número de pacientes vivos o fallecidos o las tasas de supervivencia a diferentes tiempos de seguimiento (Valdano *et al.*, 1994; Svetitsky 1990; Datta *et al.*, 1990; Huigol *et al.*, 2010; Kang *et al.*, 2013; Zhao *et al.*, 2014; Ren *et al.*, 2021), uno de ellos, además, valoraba las curvas de supervivencia de los grupos de comparación y el HR entre ellas (Ren *et al.*, 2021).

Tabla 5. Supervivencia global de los estudios incluidos								
Estudio	Grupo Control			Grupo HT			Tiempo (años)	Tto referencia
	nc	TSc	Sc	ni	TSc	Sc		
Valdagni, 1994	21	0	0	16	53,3	8*	5	RT
Svetitsky, 1990	28	7,1	2	26	69,2	18	≤ 2	RQT
Svetitsky, 1990	28	0	0	26	30,7	8	3	RQT
Datta, 1990	32	75	24	33	81,2	27	≤ 2	RT
Huigol, 2010	26	88,5	23	28	82,1	23	≤ 2	RT
Kang, 2013	78	93,6	73	76	97,4	74	≤ 2	RQT
Kang, 2013	78	61,5	48	76	85,5	65	3	RQT
Kang, 2013	78	50	39	76	68,4	52	5	RQT
Zhao, 2014	40	53,5	21	43	73	31	3	RQT
Ren, 2021	60	43,3	26	55	52,7	29	3	QT

n: número pacientes; TSc: tasa de supervivencia; Sc: pacientes supervivientes; Tto: tratamiento de referencia (control)
* Dato estimado a partir de los aportados en el estudio

Los datos de supervivencia eran escasos, procedían de 7 estudios, aunque algunos de ellos aportaban datos de supervivencia a distintos tiempos. Se han combinado todos los datos de supervivencia disponibles para mostrar de manera gráfica y resumida los hallazgos encontrados en los estudios (Figura 9).

Figura 9: Análisis de la supervivencia global de en tumores de cabeza y cuello tratados con HT vs. no HT

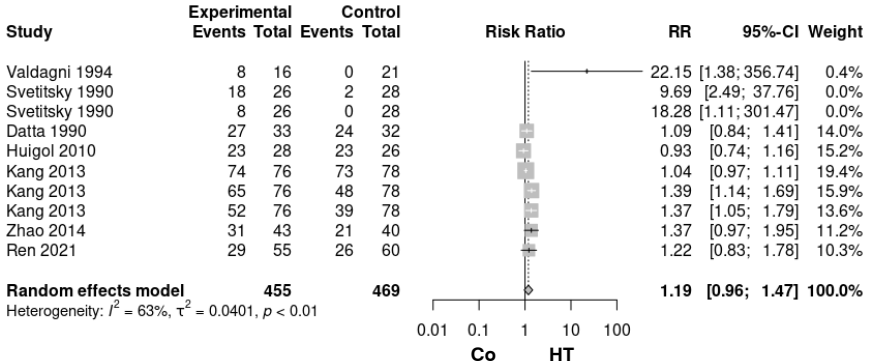


El metanálisis ha mostrado que el tratamiento coadyuvante con HT no mejoraba de manera significativa la tasa de OS (RR = 1,64; IC 95 % 0,87 – 3,09; $p = 0,114$). Los estudios presentaban una alta heterogeneidad entre ellos ($I^2 = 72\%$). No se detectaron valores atípicos (*outliers*), y el análisis de influencia mostraba que el estudio que más heterogeneidad introducía era el de Svetitsky (1990) (material complementario M1_tumores cabeza y cuello). Como se observa en el diagrama de bosque (Figura 9), este estudio era uno de los que mostraba un mayor efecto de la HT. Los resultados obtenidos con la exclusión del análisis del estudio se resumen en la Tabla 6 y el resultado de metanálisis con la exclusión se muestra en la Figura 10.

Tabla 6. Resumen de los parámetros del análisis de influencia						
Estudio excluido	Efecto			Heterogeneidad		
	RR	IC 95 %	p	I^2	Q	p
Svetitsky, 1990	1,19	0,96-1,47	0,097	63 %	18,78	0,009

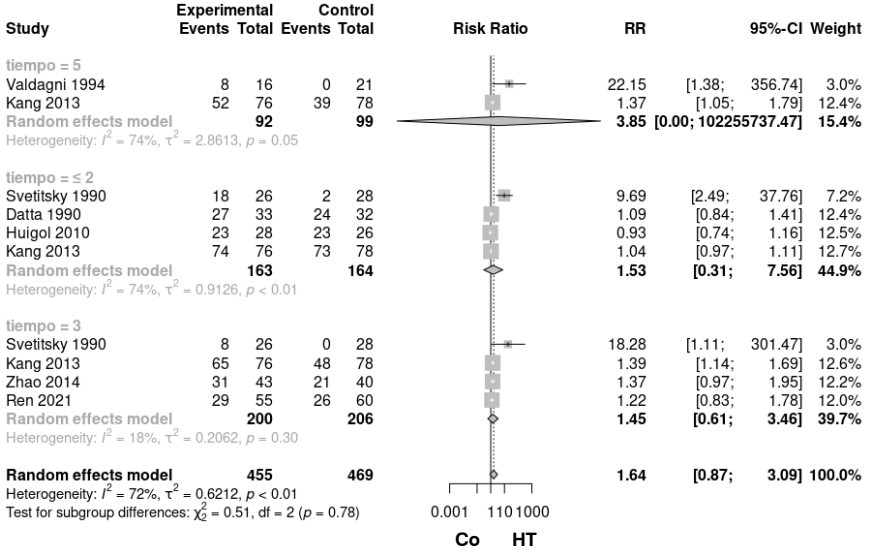
La exclusión del estudio reducía la magnitud del efecto y seguía siendo no significativo, no eliminando la heterogeneidad. Estos resultados eran congruentes con los mostrados en Ren *et al.* (2021) en los que no encontraron diferencias significativas entre las curvas de supervivencia de los pacientes tratados con y sin HT obteniendo una HR entre dichas curvas de 0,6022 con un IC 95 % 0,3587 – 1,011 y un valor de $p = 0,055$.

Figura 10: Análisis de influencia de la supervivencia global de en tumores de cabeza y cuello tratados con HT vs. no HT



Al haber una alta heterogeneidad, no explicada por el análisis de sensibilidad, se ha llevado a cabo una representación en forma de bosque por grupos de tiempo para revisar si este factor pudiera ser el responsable de dicha heterogeneidad (Figura 11).

Figura 11: Representación en diagrama de bosque de la supervivencia global en tumores de cabeza y cuello tratados con HT vs. no HT según los tiempos de seguimiento



Cuando se representaron los datos separados según los tiempos de seguimiento (Figura 11), tampoco se detectaron diferencias significativas en la OS entre pacientes tratados con HT y sin HT en ninguno de los tiempos de supervivencia analizados: a corto (≤ 2 años), medio (3 años) y largo plazo (5 años). La imprecisión del posible efecto a largo plazo era muy grande. El diagrama de bosque por tiempo de seguimiento mostraba que la heterogeneidad era muy alta especialmente en los resultados a corto y largo plazo ($I^2 > 70\%$) siendo baja en los resultados a 3 años $I^2 = 18\%$, lo que sugeriría que la OS a 3 años sería el estimador de más confianza.

Por consiguiente, la evidencia disponible no parece indicar que el tratamiento con HT mejore la supervivencia global de los pacientes independientemente del tiempo de supervivencia analizado. Dada la falta de evidencia de OS a cada tiempo de seguimiento y que la combinación de los resultados no parece ser adecuada debido a la heterogeneidad entre los estudios los resultados deben tomarse con precaución.

Supervivencia libre de enfermedad (DFS)

Cinco estudios valoraron la DFS (Tabla 7):

- Datta *et al.* (1990): aportaba la tasa DFS a < 2 años (18 meses).
- Valdagni *et al.* (1994); Kang *et al.* (2013): describían la tasa de DFS a 5 años.

- Ren *et al.* (2021): comparaba las curvas de supervivencia libre de enfermedad a 5 años entre pacientes con y sin HT aportando la HR entre ellos.
- Zhao *et al.* (2014): aportaba el tiempo de DFS (mediana) de los pacientes tratados con y sin HT.

Estudio	Grupo Control			Grupo HT			Tiempo (años)	Tto
	nc	TSc	Sc	ni	TSi	Si		
Datta, 1990	32	19,0	6	33	33,0	11	< 2	RT
Valdagni, 1994	21	24,2	5	16	68,6	11	5	RT
Kang, 2013	78	20,5	16	76	51,3	39	5	RQT

n: número pacientes; TS: tasa de supervivencia libre de enfermedad (%); S: pacientes supervivientes libres de enfermedad (n); Tto: tratamiento de referencia (control)

Figura 12. Análisis de la supervivencia libre de enfermedad (DFS) de en tumores de cabeza y cuello tratados con HT vs. no HT

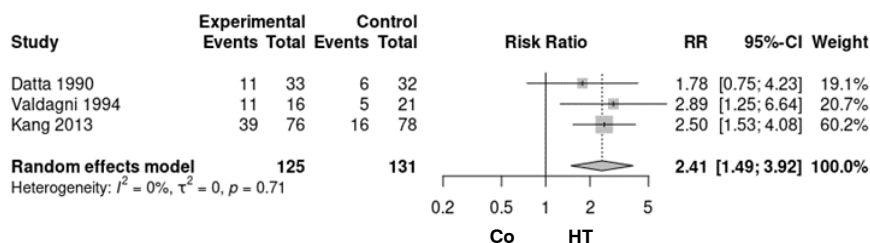
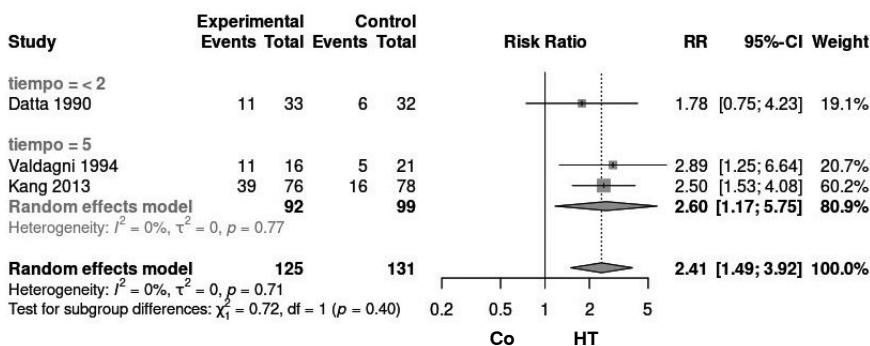


Figura 13. Representación de la DFS según el tiempo de seguimiento



El estimador global mostró que la HT parecía mejorar de forma significativa la DFS (RR = 2,41; IC 95 % 1,49 – 3,92; $p = 0,016$). No encontrando heterogeneidad entre los estudios ($Q = 0,68$; $p = 0,71$ y una $I^2 = 0\%$). Aunque no se cumplían las condiciones para hacer un análisis de subgrupos, en la Figura 13 se han mostrado los datos por tiempo de seguimiento para su visualización. Como se observa en todos los estudios, el efecto de la HT es beneficioso al aumentar la probabilidad de DFS. A 5 años los pacientes

tratados con HT presentaban una DFS mayor que los pacientes que recibieron únicamente el tratamiento de referencia, y que este efecto a favor de la HT era significativo (RR = 2,60; IC 95 % 1,17 – 5,75). Este resultado era congruente con el de Ren *et al.* (2021) que al comparar las curvas de supervivencia libre de enfermedad de pacientes con y sin HT encontraron que había diferencias entre los grupos y que estas diferencias a favor del grupo de HT era significativa (HR = 0,567; IC 95 % 0,335 – 0,9565; $p = 0,0335$). Por el contrario, a corto plazo la mejoría en la DFS no parecía significativa. Dada la escasez de datos al respecto, todos estos resultados deben de tenerse en cuenta con mucha precaución y deben de ser confirmados.

Por último, el estudio de Zhao *et al.* (2014) encontró que los pacientes tratados con HT presentaban mayor tiempo de supervivencia libre de enfermedad en comparación con los pacientes sin HT, siendo este resultado estadísticamente significativo (Tabla 8).

Tabla 8. Tiempo Supervivencia libre de enfermedad en tumores de cabeza y cuello						
Estudio	Grupo control		Grupo HT		p	Tto
	nc	Mediana meses	ni	Mediana meses		
Zhao, 2014	40	38	43	61	0,048	RQT
n: número pacientes; Tto: tratamiento de referencia (control)						

Por consiguiente, los datos disponibles sobre supervivencia han mostrado que a 5 años de seguimiento no se encontraron diferencias en OS entre pacientes con HT y sin HT, pero que el tratamiento con HT sí parece mejorar de forma significativa la DFS. Es decir, a los 5 años de seguimiento, del total de pacientes vivos aquellos que habían recibido HT estaban más libres de enfermedad que los no tratados con HT. Sin embargo, estos resultados deben de ser tomados en consideración con mucha prudencia ya que se basan en pocos estudios y pocos eventos.

Otras variables de resultado

Metástasis a distancia

Solamente los estudios de Valdagni *et al.* (1994) y Kang *et al.* (2013) hacían referencia a esta variable indicando su tasa a 5 años y no encontrando diferencias significativas entre los pacientes tratados con y sin hipertermia (Tabla 9).

Tabla 9. Metástasis a distancia en tumores de cabeza y cuello con y sin HT						
Estudio	Grupo control		Grupo HT		p^*	Tto
	nc	Metástasis	ni	Metástasis		
Valdagni, 1994	21	24 % (5/21)	16	12,5 % (2/16)	0,38	RT
Kang, 2013	78	43,6 % (34/78)	76	36,8 % (28/76)	0,39	RQT
n: número pacientes; Tto: tratamiento de referencia (control)						
* Calculado en este informe: Epidat (inferencia estadística, comparación de proporciones independientes)						

Recurrencia local

Un único estudio (Valdagni *et al.*, 1994) encontró diferencias significativas en las curvas correspondientes a la probabilidad de estar libre de recurrencia local a favor de los pacientes tratados con HT ($p = 0,015$).

Calidad de vida

Zhao *et al.* (2014) valoraron la calidad de vida de los pacientes tratados con y sin HT mediante dos cuestionarios diseñados para tal fin: el cuestionario de calidad de vida Core 30 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30) y el Módulo de cáncer de cabeza y cuello del Cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-H&N35). Esta valoración se llevó a cabo cada 6 meses durante un período de tres años. El cuestionario EORTC QLQ-C30 es un cuestionario que incluye elementos relevantes para una gama amplia de pacientes con cáncer mientras que el EORTC QLQ-H&N35 es un módulo específico utilizado para la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

Los dominios generales de calidad de vida como la calidad de vida global ($p = 0,006$), la fatiga ($p = 0,004$) fueron mejores con HT, lo que sugiere que la calidad de vida de esos pacientes mejoró. Además, encontraron que varios dominios de calidad de vida específicos de carcinoma nasofaríngeo (dolor, deglución, habla, alimentación social, apertura de la boca, boca seca, saliva pegajosa) se conservaron mejor en los pacientes tratados con HT que en los tratados en el grupo control sin HT, manteniéndose esta mejoría en el tiempo.

En resumen: la evidencia disponible sobre el tratamiento de la hipertermia adyuvante con radio/quimioterapia en tumores de cáncer de cabeza y cuello procede de pocos estudios de baja calidad y con un bajo número de eventos.

La HT podría mejorar a nivel local la respuesta completa, sin producir un aumento en la respuesta global al tratamiento, ni en el control de la enfermedad.

En cuanto a la supervivencia, la HT no mejora la supervivencia global, aunque, parece mejorar de forma significativa la variable intermedia de supervivencia libre de enfermedad.

Resultados de tumores digestivos

Las estrategias de búsqueda identificaron un total de 7 ECA que evaluaban el tratamiento coadyuvante con hipertermia en tumores digestivos. En concreto, tres estudios se centraban en cáncer gástrico, dos en cáncer de recto, incluyendo uno que era el estudio *Dutch Deep Hyperthermia* en tumores superficiales (van der Zee *et al.*, 2000) y que aportaba datos desagregados de cáncer de recto. Finalmente, se incluyó también un estudio sobre cáncer hepatocelular (ver Tabla 10).

Descripción y calidad de los artículos

Los estudios identificados y las localizaciones de los tumores se resumen en la Tabla 10. Las características principales de los estudios, así como las termometrías de cada uno de ellos se han resumido en el material complementario (M2_tumores digestivos).

Tabla 10. Estudios de tumores digestivos incluidos en el informe				
Referencia	País	n	Comparación	Localización tumor
Trotter <i>et al.</i> , 1996	Australia	73	RT vs. RT + HT	Recto
van der Zee, <i>et al.</i> , 2000 (<i>Dutch Deep Hyperthermia Trial</i>)	Países Bajos	143	RT vs. RT + HT	Recto
Schulze <i>et al.</i> , 2006	Alemania	137	RQT vs. RQT + HT	Recto
Shchepotin <i>et al.</i> , 1994	EE.UU./Ucrania	193	RT vs. RT + HT	Gástrico
Lyu <i>et al.</i> , 2014	China	69	RT vs. RT + HT	Gástrico
Fang <i>et al.</i> , 2019	China	118	QT vs. QT + HT	Gástrico
Dong & Wu, 2016	China	80	RT vs. RT + HT	Hepatocelular

Estudios de cáncer gástrico

Los tres estudios de cáncer gástrico presentaban diferentes poblaciones: Lyu *et al.* (2014) incluía pacientes con cáncer gástrico postoperatorio recurrente, Shchepotin *et al.* (1994) incluía pacientes con cáncer gástrico de diagnóstico reciente y sin tratamiento previo y, por último, Fang *et al.* (2019) incluía pacientes de cáncer gástrico estadio III y IV en su mayoría con metástasis. Asimismo, los autores describían de manera diferente las características de los pacientes, especialmente la patología e histología, si bien en los tres estudios no encontraron diferencias significativas en las características iniciales de los pacientes de cada grupo de tratamiento. (Tabla 11).

Tabla 11. Características clínico-patológicas de los tumores gástricos			
Características	Shchepotin, 1994	Lyu, 2014	Fang, 2019
n	193	69	118
Edad años (mediana/rango)	55 (26/76)	GC: 54 /28 – 75 GHT:52/ 26 – 73	GC: 64 /28 – 92 GHT:61/ 32 – 86
Sexo	61 % hombres 39 % mujeres	GC: 63 % hombres y 37 % mujeres GHT: 59 % hombres y 41 % mujeres	GC: 76 % hombres y 24 % mujeres GHT: 71 % hombres y 29 % mujeres
Histología	Infiltrante 65 % Exocítico 35 % Bien diferenciado 28 % Poco diferenciado 72 %	Adenocarcinoma mucinoso 32 % Adenocarcinoma no mucinoso 66,7 Tumor carcinoide 1,5 %	Carcinoma con células en anillo de sello 9 % No carcinoma con células en anillo de sello 91 %
Tamaño del tumor (pT)	pT2 2,6 % pT3 64,8 % pT4 32,6 %	nd	nd
Afectación nodular pN	pN-x 6,7 % pN-0 34,2 % pN-1-2 59,1 %	nd	nd
Estadio	nd	nd	III 56 % IV 44 %
Metástasis	nd	nd	Abdomen 60 % No abdomen 40 %

n: número de pacientes; GC: grupo control; GHT: grupo hipertermia; nd: no descrito

En cuanto a las intervenciones valoradas en los estudios, dos de ellos Shchepotin *et al.* (1994) y Lyu *et al.* (2014) valoraron la eficacia de la hipertermia (HT) coadyuvante con radioterapia (RT), mientras que Fang *et al.* (2019) valoró la HT coadyuvante con quimioterapia (QT). Por lo que, del total de los 380 pacientes con cáncer gástrico, 262 (69 %) fueron tratados con RT y 118 (31 %) con QT.

Los estudios han valorado varias variables de resultado:

- Supervivencia global (OS): los tres estudios la valoraron, aunque no la midieron de igual manera, Lyu *et al.* (2014) y Fang *et al.* (2019) aportaban el tiempo de supervivencia global (mediana) de cada grupo de comparación, mientras que Shchepotin *et al.* (1994) proporcionaba las tasas de supervivencia a 3 y 5 años. Por otra parte, Lyu *et al.* (2014) mostraban los datos del análisis de supervivencia con la información de eventos y de datos censurados; lo que ha permitido conocer de la tasa de supervivencia a los 2 años.
- Respuesta tumoral al tratamiento medida como RC, RP, EE y PE: solo ha sido aportada en dos estudios (Lyu *et al.*, 2014; Fang *et al.*, 2019).
- Supervivencia libre de progresión local (Ly *et al.*, 2014).
- Los efectos adversos: aportados únicamente en dos estudios (Lyu *et al.*, 2014; Fang *et al.*, 2019).

Estudios de cáncer de recto

Se han localizado dos estudios que valoraban la seguridad y eficacia de la hipertermia coadyuvante con RT y/o RQT en recto (Trotter *et al.*, 1994; Schulze *et al.*, 2006) y un tercero de tumores superficiales el estudio *Dutch Deep Hyperthermia Trial* (van der Zee *et al.*, 2000) con datos en esta indicación. Tal y como se ha mencionado anteriormente este último se ha considerado un único estudio porque, aunque incluía dos ECA: el ensayo DHCC (*Daniel den Hoed Cancer Center Study, Rotterdam*) y el ensayo AMC (*Academic Medical Center Study, Amsterdam*); los datos de los dos estudios se combinaron para el análisis al considerar los autores que los criterios de inclusión, los programas de tratamiento y los objetivos eran similares. Este estudio de pacientes con tumores pélvicos localmente avanzados incluía en su población pacientes con tumores de recto y presentaba los resultados desagregados lo que ha permitido extraer los datos de interés. Las características clínico-patológicas de los pacientes con cáncer de recto de los estudios incluidos se han resumido en la Tabla 12.

En general, los estudios no encontraron diferencias significativas en las características iniciales entre los grupos de comparación. Sin embargo, en van der Zee *et al.* (2000), aunque en general la distribución de los factores pronósticos estuvo equilibrada entre los dos grupos de tratamiento, la proporción de tumores con un diámetro máximo de más de 8 cm y la proporción de tumores irresecables fueron mayores en el grupo de radioterapia más hipertermia.

Tabla 12. Características clínico-patológicas de los tumores de recto			
Características	Trotter, 1996	van der Zee, 2000	Schulze, 2006
n	73	143	137
Edad años (mediana / rango)	GC: 60 /43 – 81 GHT:69/ 34 – 91	GC: 64 /31 – 85 GHT:62/ 30 – 77	57,6/ 31 – 74
Sexo	58 % hombres 42 % mujeres	50 % hombres 50 % mujeres	67 % hombres 33 % mujeres
Histología	nd	adenocarcinoma 99 % desconocida 1 %	Diferenciación G1: 11 % G2: 87 % G3: 2 %
Tamaño del tumor (pT)	nd	< 60 mm 34 % 60 – 80 mm 27 % > 80 mm 34 % Desconocido 6 %	pT3 85 % pT4 15 %
Afectación nodular pN	nd	nd	pN0 41 % pN1 46 % pN2 13 %
Estadio	Primario: 12 % Recurrente: 88 %	Primario: 17 % Recurrente: 83 %	nd
Metástasis	Sí: 32 % No: 68 %	Sí: 19 % No: 81 %	No: 100 %

n: número de pacientes; GC: grupo control; GHT: grupo hipertermia; nd: no descrito

Dos estudios valoraron la eficacia de la hipertermia coadyuvante con RT frente al tratamiento único con RT (Trotter *et al.*, 1996; van der Zee *et al.*, 2000); mientras que Schulze *et al.* (2006) la compararon con RQT. Por lo que, del total de los 353 pacientes con cáncer de recto, 216 (61 %) fueron tratados con RT y 137 (39 %) con QT.

Las variables de resultado analizadas en los estudios de cáncer de recto fueron:

- Supervivencia global (OS):
 - Mediana de supervivencia global (Trotter *et al.*, 2014).
 - Tasas de supervivencia (van der Zee *et al.*, 2000) (a 3 años).
- Respuesta tumoral al tratamiento:
 - Medida como RC, RP, EE y PE (Trotter *et al.*, 2014).
 - Medida como RC (van der Zee *et al.*, 2000).
- Toxicidad / efectos adversos: aportados por todos los estudios.
- Calidad de vida/estado funcional: dos estudios proporcionaban datos de esta variable, aunque han utilizado diferentes escalas para su determinación. Trotter *et al.* (1994) usaron el QL-Index (Spitzer *et al.*, 1981) para determinar la “calidad de vida” y la escala ECOG para el “estado funcional”. Por su parte, Schulze *et al.* (2006) determinó la calidad de vida de los pacientes mediante el *Gastrointestinal Quality of Life Index* (GIQLI). Este cuestionario específico para la calidad de vida gastrointestinal consta de cinco dominios: síntomas, emociones, función física, vida social y tratamiento médico:
 1. El dominio 'síntomas de la enfermedad' contiene 19 ítems y mide los efectos de los síntomas de la enfermedad con alta prevalencia en la población objetivo.
 2. El dominio 'bienestar emocional' incluye 5 preguntas y evalúa la reacción emocional individual ante la enfermedad y la presencia de frustración, satisfacción, ansiedad, estrés, etc.
 3. El dominio de 'función física' contiene 7 preguntas y evalúa síntomas físicos globales como fuerza física, estado físico, resistencia, fatiga, despertares nocturnos frecuentes y la percepción de la propia apariencia física.
 4. El dominio 'función social' consta de 4 preguntas y evalúa la influencia del estado de la enfermedad en las relaciones sociales del paciente, las actividades en la vida sexual, la vida profesional y la vida privada, así como los contactos con amigos y familiares cercanos.
 5. El dominio 'tratamiento médico' contiene 6 preguntas y mide la percepción del proceso terapéutico por parte del paciente.

El número máximo de puntos que se pueden obtener es 164, los resultados del estudio se calcularon como un porcentaje de este máximo. Una puntuación GIQLI más alta corresponde a una mejor calidad de vida.

Estudios de cáncer hepatocelular

Un único estudio, Dong y Wu (2016), valoraba la HT en tumores hepatocelulares. El estudio incluía 80 pacientes diagnosticados de cáncer hepatocelular, el diagnóstico se confirmó a partir de síntomas clínicos, exámenes de imagen, exámenes bioquímicos y estudios patológicos. No aportaban una descripción detallada de las características clínicas de los pacientes, limitándose a comparar la edad y tamaño del tumor entre los grupos tratados con y sin HT, y comentando que en estos aspectos no detectaron diferencias significativas entre ellos. Los diámetros de los tumores fueron de 3,1 – 15,2 cm en el grupo control y 3,2 – 15,1 cm en el grupo de hipertermia ($p > 0,05$). Para valorar la respuesta al tratamiento analizaron tanto las funciones hepáticas [bilirrubina total, albúmina, alanina aminotransferasa (ALT), tiempo de protrombina (PT)] como las lesiones de los dos grupos de pacientes a corto plazo (3 meses después del tratamiento), y establecieron las siguientes definiciones:

- Remisión completa (RC): desaparición de todos los síntomas clínicos y lesiones.
- Remisión parcial (RP): mejora significativa de los síntomas clínicos y reducción de las lesiones en más del 50 %.
- Estabilización de la enfermedad (EE): alivio de los síntomas clínicos y reducción de las lesiones 25 – 50 %.
- Progresión (PE): sin mejoría significativa de los síntomas clínicos y sin cambios significativos de la(s) lesión(es) o incluso aparición de nueva(s) lesión(es).

Los autores también aportaban la DCR, las tasas de recurrencia y mortalidad a 6 meses y 1 año tras del tratamiento.

Control de sesgos y calidad de la evidencia en tumores digestivos

Los estudios presentaban serias limitaciones metodológicas que afectaban de manera significativa a la confianza en sus resultados. Entre estas limitaciones destacaban el riesgo de sesgo de selección y de sesgo de realización y detección. Con respecto al primero, señalar que solamente dos estudios describen de forma explícita el método de aleatorización (Lyu *et al.*, 2014; van der Zee *et al.*, 2000) el resto de estudios solo mencionaban que eran estudios aleatorizados, pero no describían en absoluto el método utilizado para la generación de la secuencia de aleatorización o no lo describían lo suficiente como para garantizar la ocultación de la secuencia, por lo que no se podía descartar un

posible sesgo de selección. En cuanto al riesgo de sesgo de realización y detección, ninguno de los ECA incluyó el cegamiento de los pacientes ni de los profesionales implicados en el tratamiento y en la evaluación de resultados. En estos estudios, era difícil cegar a los pacientes con respecto a si se realizó o no el tratamiento de HT, pero esta falta de cegamiento no es probable que influya en las medidas de resultado clínicas. Sin embargo, la falta de cegamiento de los evaluadores sí que podría afectar a la interpretación y valoración de los resultados especialmente en las variables de respuesta al tratamiento, no afectando tanto a variables como la supervivencia o mortalidad que son variables objetivas. Por otra parte, no ha sido posible localizar el protocolo de ninguno de los estudios por lo que no es posible valorar adecuadamente la presencia o no de sesgo de información selectiva.

El riesgo de sesgos global y el de cada estudio concreto se muestran en las Figuras 14 y 15, respectivamente.

Figura 14. Gráfico de riesgo de sesgo: cada elemento de riesgo de sesgo presentado como porcentajes en todos los estudios incluidos

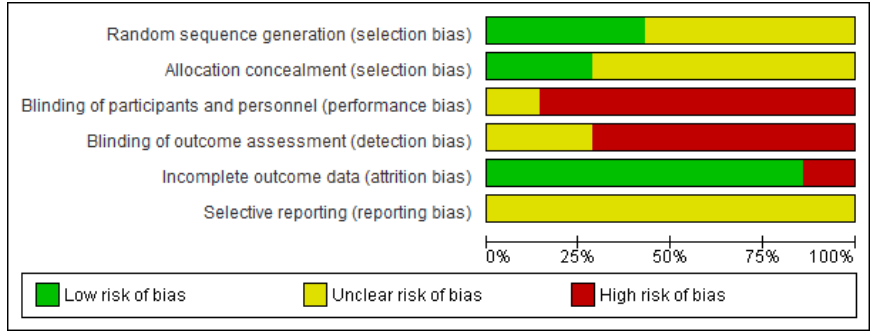


Figura 15. Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para cada estudio incluido

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Dong & Wu 2016	?	?	-	-	+	?
Fang 2019	?	?	-	-	+	?
Lyu 2014	+	+	-	-	+	?
Schulze 2006	?	?	?	-	-	?
Shchepotin 1994	+	?	-	?	+	?
Trotter 1996	?	?	-	?	+	?
van der Zee 2000	+	+	-	-	+	?

La calidad de la evidencia según los criterios GRADE para las variables principales del informe se muestra en la Tabla 13 y su evaluación se ha resumido en el material complementario (M2_tumores digestivos). En general, la calidad de la evidencia en la que se han basado los resultados de hipertermia en tumores digestivos era baja o muy baja debido principalmente a los problemas metodológicos en el control de sesgos y en la imprecisión de los resultados. Por lo tanto, la confianza en los resultados está muy limitada y se requiere más evidencia y de mayor calidad para poder obtener conclusiones relevantes.

Tabla 13. Valoración la calidad de la evidencia según criterios GRADE

		S	I	El	Im
Respuesta completa	BAJA	-2	+	+	+
Respuesta global u objetiva	BAJA	-2	+	+	+
Control local de la enfermedad (DCR)	MUY BAJA	-2	-1	+	-1
Supervivencia global (OS)	MUY BAJA	-2	-1	+	-1
Tiempo de Supervivencia	MUY BAJA	-2	-1	+	+
Progresión local de la enfermedad	MUY BAJA	-2	-1	+	-1

S: sesgos; I: inconsistencia; El: evidencia indirecta; Im: imprecisión

Alta: alta confianza en los resultados. El cuerpo de la evidencia tiene pocas o ninguna deficiencia. Creemos que los resultados son concluyentes y más estudios no alteraran los mismos

Moderada: moderada confianza en los resultados. El cuerpo de la evidencia tiene alguna deficiencia. Creemos que los resultados probablemente son concluyentes, pero quedan algunas dudas

Baja: confianza limitada en los resultados. El cuerpo de la evidencia tiene importantes deficiencias. Se necesitan más estudios antes de obtener conclusiones reales

Muy baja: sin confianza en los resultados. No es apropiado establecer conclusiones, bien porque no hay evidencia o porque la evidencia disponible presenta deficiencias inaceptables

Principales resultados de seguridad

Cinco de los siete estudios incluidos aportaban datos sobre la seguridad de la tecnología centrados fundamentalmente en la descripción de la toxicidad y los efectos adversos encontrados en los grupos de comparación; por el contrario, los otros dos estudios (Shchepotin *et al.*, 1994; Don & Wu, 2016) no recogían esta variable.

El *Ducht Deep Hyperthermia Trial* (van der Zee *et al.*, 2000) incluía poblaciones con cáncer de vejiga, de recto y de cérvix, y no desagregaron los efectos adversos por localización ya que todos fueron tratados con HT en la región pélvica, por lo que los efectos adversos descritos en la Tabla 14 aparecieron en la población global del estudio. Los criterios utilizados en los diferentes estudios para la clasificación de los efectos adversos fueron:

- OMS (Trotter *et al.*, 1996).
- *Radiation Therapy Oncology Group / European Organisation for reasearch and treatment of Cancer* (RTOG/EORT) (van der Zee *et al.*, 2000; Schulze *et al.*, 2006).
- *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (NCI-CTCAE, v.3.0) (Lyu *et al.*, 2014; Fang *et al.*, 2019).

Todos los efectos adversos descritos en cada uno de los dos grupos de tratamiento (Control vs. HT) se han resumido en la Tabla 14.

En general los estudios consideraban que la tecnología era bien tolerada y sin toxicidades adicionales a las del tratamiento de referencia. no encontrando en ningún estudio diferencias significativas entre los grupos de comparación.

Tabla 14. Efectos adversos descritos en los estudios				
	Estudio	Grupo control (nº eventos/nº pacientes)	Grupo HT (nº eventos/nº pacientes)	p*
Cáncer de recto	Trotter, 1996	Recuento leucocitos, plaquetas, náuseas y vómitos y diarrea:	Recuento leucocitos, plaquetas, náuseas, vómitos y diarrea:	
		Grado 3: 7/37 Grado 4: 4/ 37	Grado 3: 12/36 Grado 4: 5/36	0,16 0,69
	van der Zee, 2000 (DDHT)	Efectos agudos Grado 3-4: 10/176	Efectos agudos Grado 3-4: 4/182	0,09
			Específicas HT: Quemaduras subcutáneas (20/182) Quemaduras en la piel (5/182)	
	Schulze, 2006	Grado 3: 9/19 Disuria (1/19) Vómito (1/19) Diarrea (2/19) Estomatitis (2/19) EA cutáneos (3/19)	Grado 3: 11/27 Disuria (1/27) Vómito (1/27) Diarrea (3/27) Estreñimiento (1/27) Dolor (1/27) EA cutáneos (4/27)	0,65
	Grado 4: 1/19 Estreñimiento (1/19)	Grado 4: 4/27 Diarrea (3/27) EA cutáneos (1/27)	0,30	
Cáncer gástrico	Lyu, 2014	Grado 3-4: 10/34 Náusea/vómito (3/34) Dolor abdominal (2/34) Leucopenia (1/34) Anemia (3/34) Trombocitopenia (1/34)	Grado 3-4: 8/35 Náusea/vómito (3/35) Dolor abdominal (2/35) Leucopenia (1/35) Anemia (3/35) Trombocitopenia (1/35)	0,53
	Fang, 2019	Grado 3-4: 9/63 Mielosupresión (7/63) EA gastrointestinal (3/63)	Grado 3-4: 6/55 Mielosupresión (5/63) EA gastrointestinal (1/63)	0,58
EA: efectos adversos				
* Valor p estimado por los autores de este informe. Mediante Epidat (módulo: inferencia sobre parámetros, dos poblaciones, comparación de proporciones independientes con contraste bilateral)				

Principales resultados de eficacia

Las variables estudiadas en los ensayos clínicos han sido la respuesta tumoral al tratamiento y la supervivencia.

Respuesta al tratamiento

Los resultados de respuesta al tratamiento encontrados en cada estudio se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15. Respuesta al tratamiento de los estudios de tumores digestivos								
Estudio	Grupo Control (n)				Grupo intervención (HT) (n)			
	nc	RCc	RGc	DCc	ni	RCi	RGi	DCi
Cáncer gástrico								
Shchepotin <i>et al.</i> , 1994	98	nd	nd	nd	95	nd	nd	nd
Lyu <i>et al.</i> , 2014	34	1	16	30	35	2	20	32
Fang <i>et al.</i> , 2019	63	0	3	29	55	0	4	39
Cáncer hepatocelular								
Dong y Wu, 2016	40	2	13	19	40	4	17	24
Cáncer de recto								
Trotter <i>et al.</i> , 1996	37	2	2	31	36	2	4	25
van der Zee, <i>et al.</i> , 2000	71	11	nd	nd	72	15	nd	nd
Schulze <i>et al.</i> , 2006	68	nd	nd	nd	69	nd	nd	nd

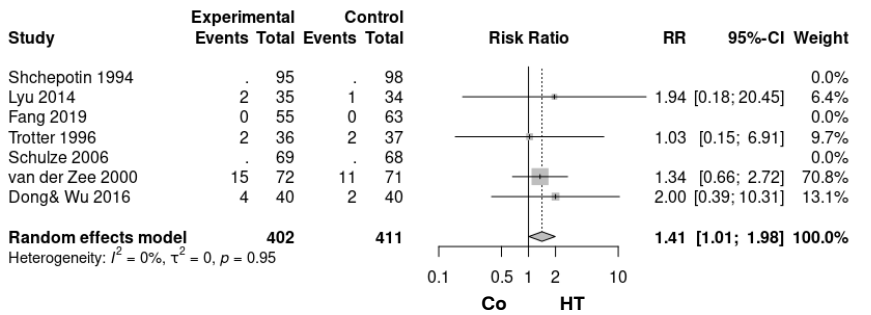
n: número de pacientes; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; RG: respuesta global u objetiva (RC + RP); DC: control de la enfermedad (RC + RP + EE); nd: no descrito

De los siete estudios, 5 aportaban datos de respuesta completa local al tratamiento, de esos 5 solamente en 4 se podía estimar la respuesta global u objetiva y la tasa de control de la enfermedad (DCR).

Respuesta completa

La respuesta completa (RC) al tratamiento ha sido valorada en 5 estudios, 2 de cáncer gástrico, 2 de cáncer rectal y 1 de cáncer hepatocelular. Uno de los estudios de cáncer gástrico (Fang *et al.*, 2019) no obtuvo ningún paciente con RC en ningún grupo (Figura 16).

Figura 16. Análisis de la respuesta completa (RC) en tumores digestivos



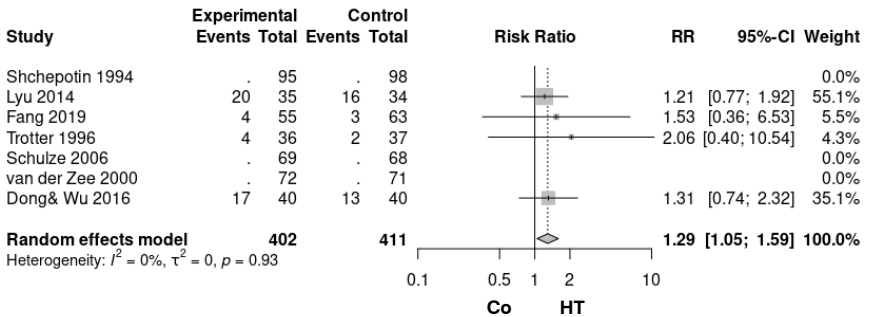
El metanálisis resultante de la combinación de los resultados no encontró heterogeneidad entre los estudios incluidos ($Q = 3,47$; $p = 0,95$) con una $I^2 = 0,0 \%$ lo que sugiere que el efecto no parece verse afectado por la localización de los tumores; aunque el número de estudios incluidos en el análisis era muy pequeño y los eventos muy escasos. El análisis ha detectado diferencias significativas en la RC al tratamiento entre los grupos control y el grupo de HT ($RR = 1,41$; IC 95 % $1,01 - 1,98$; $p = 0,047$).

Respuesta global u objetiva

La variable respuesta global u objetiva considerada como la suma de RC y RP, solo se ha podido valorar en 4 estudios (Figura 17).

Al igual que pasa con la respuesta completa, el tratamiento con HT parecía mejorar de forma significativa la respuesta global frente al tratamiento de referencia ($RR = 1,29$; IC 95 % $1,105 - 1,59$; $p = 0,03$). Además, no se detectó heterogeneidad entre los estudios ($Q = 0,43$; $p = 0,93$; con una $I^2 = 0,0 \%$).

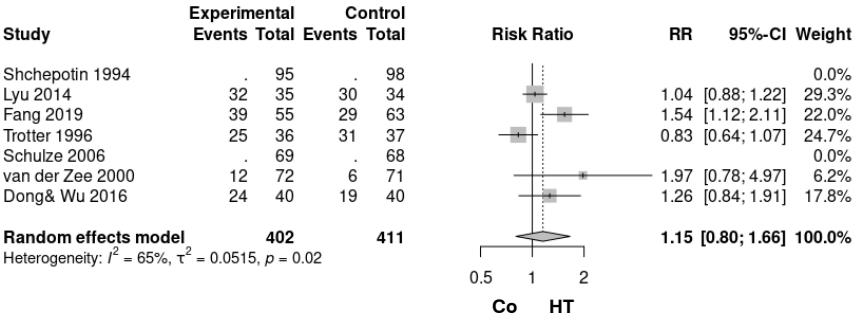
Figura 17. Análisis de la respuesta global u objetiva (RG) en tumores digestivos



Control local de la enfermedad (DC)

Cuatro estudios proporcionaban datos para la estimación del control de la enfermedad (DC) y otro (van der Zee *et al.*, 2000) aportaba directamente la tasa de control de la enfermedad (DCR) a 3 años; el análisis de esta variable se muestra en la Figura 18.

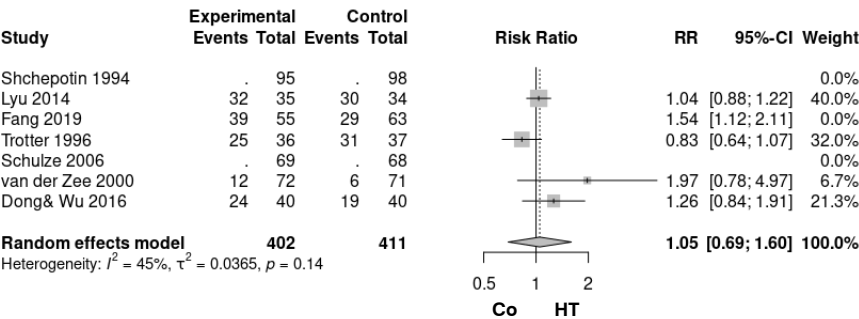
Figura 18. Análisis del control de la enfermedad (DCR) en tumores digestivos



El tratamiento con HT no parece mejorar de forma significativa el control de la enfermedad, el análisis estimó un RR = 1,15 (IC 95 % 0,80 – 1,66; $p = 0,335$). Al contrario que en los análisis de las variables anteriores en esta variable se observó la existencia de una alta heterogeneidad entre los estudios incluidos ($Q = 11,29$; $p = 0,02$ y una $I^2 = 65\%$). Además, los estudios presentaban resultados contradictorios.

El análisis de influencia (material complementario M2-tumores digestivos) mostró que el estudio que más heterogeneidad introducía era el de Fang *et al.* (2019). Esta heterogeneidad podría deberse al hecho de que la población de Fang *et al.* (2019) presentaba en líneas generales peor pronóstico que el resto ya que todos los pacientes incluidos presentaban metástasis. Su exclusión del metanálisis reducía la heterogeneidad pasando la I^2 del 65 % (alta) al 45 % (moderada) sin alterar el sentido del efecto, el RR pasa de 1,15 a 1,05 (cerca del valor nulo), y sin encontrar diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,73$) (Figura 19). Por lo que el estudio no parecía modificar en gran manera la estimación general.

Figura 19. Análisis de sensibilidad de la HT en el control de la enfermedad (DCR) en tumores digestivos



Supervivencia

Supervivencia global

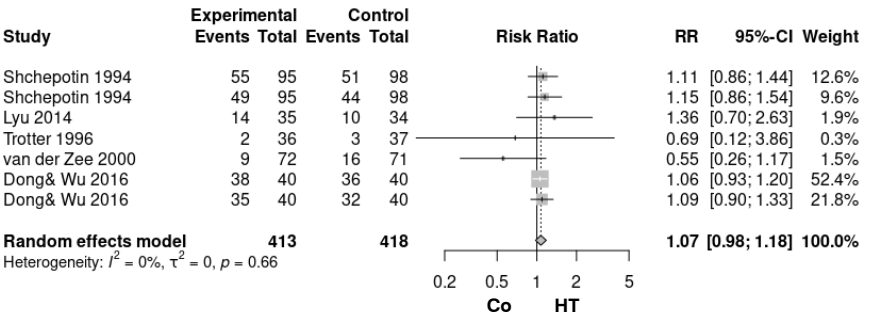
Todos los estudios a excepción del de Schulze *et al.* (2006) mostraron datos sobre supervivencia global, aunque el tiempo de supervivencia variaba de unos a otros y algunos estudios daban datos a diferentes tiempos. Los datos aportados por la mayoría de los estudios eran en general las tasas de supervivencia o el número de pacientes vivos; los estudios de Trotter *et al.* (1996) y de Lyu *et al.* (2014) presentaban las curvas de supervivencia con los datos de pacientes en riesgo (datos censurados) esta información ha sido utilizada en el metanálisis (Tabla 16); aunque algunos proporcionaban la información de la OS como mediana del tiempo de supervivencia.

Tabla 16. Tasa de supervivencia global (OS) en tumores digestivos							
Estudio	nc	OSc n (%)	ne	OSi n (%)	Tiempo (años)	Tto referencia	Localización
Shchepotin <i>et al.</i> , 1994	98	51 (51,8)	95	55 (57,6)	3	RT	Gástrico
Shchepotin <i>et al.</i> , 1994	98	44 (44,7)	95	49 (51,4)	5	RT	Gástrico
Lyu <i>et al.</i> , 2014	34	10 (29)	35	14 (49)	2	RT	Gástrico
Fang <i>et al.</i> , 2019	63	nd	55	n	nd	QT	Gástrico
Dong & Wu, 2016	40	36 (90)	40	38 (95)	0,5	RT	Hepatocelular
Dong & Wu, 2016	40	32 (80)	40	35 (87,5)	1	RT	Hepatocelular
Trotter <i>et al.</i> , 1996	37	3 (8,1)	36	2 (5,5)	3	RT	Recto
van der Zee, <i>et al.</i> , 2000	71	16 (22)	72	9 (13)	3	RT	Recto
Schulze <i>et al.</i> , 2006	nd	nd	nd	nd	nd	RQT	Recto

n: número pacientes; OSc: supervivencia control; OSi: supervivencia grupo intervención; Tto: tratamiento; RT: radioterapia; RQT: radioquimioterapia; QT: quimioterapia

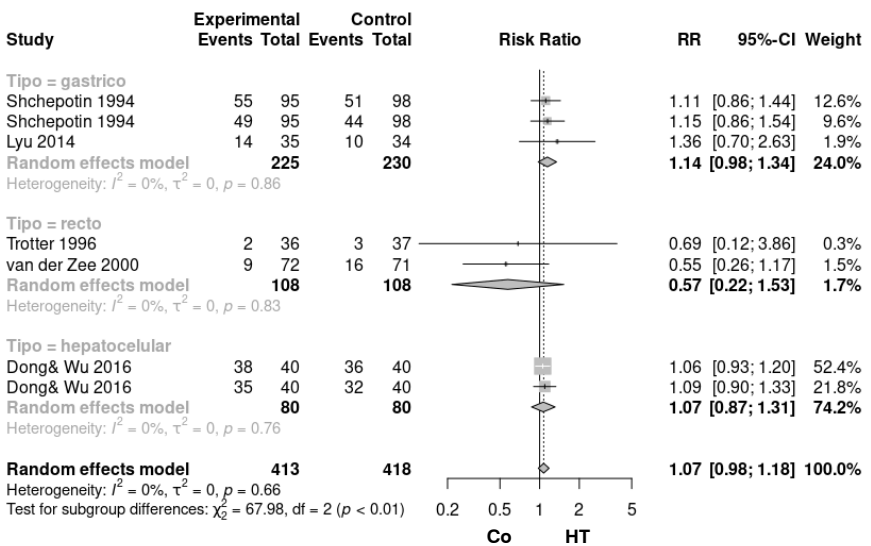
La combinación de todos los datos de OS proporcionados por los estudios indicaba que el tratamiento coadyuvante con HT no mejoraba la tasa de supervivencia global (RR = 1,07; IC 95 % 0,98 – 1,18; $p = 0,115$) (Figura 20) no encontrando heterogeneidad entre los estudios ($Q = 4,13$; $p = 0,659$ y una $I^2 = 0 \%$).

Figura 20. Análisis de la combinación de todos los datos de supervivencia global en tumores digestivos tratados con HT



El metanálisis anterior agrupaba las tasas de OS independientemente de los tiempos de supervivencia y de la localización de los tumores, en las Figuras 21 y 22 se presenta el diagrama de bosque mostrando los datos agrupados por estas variables para facilitar su visualización.

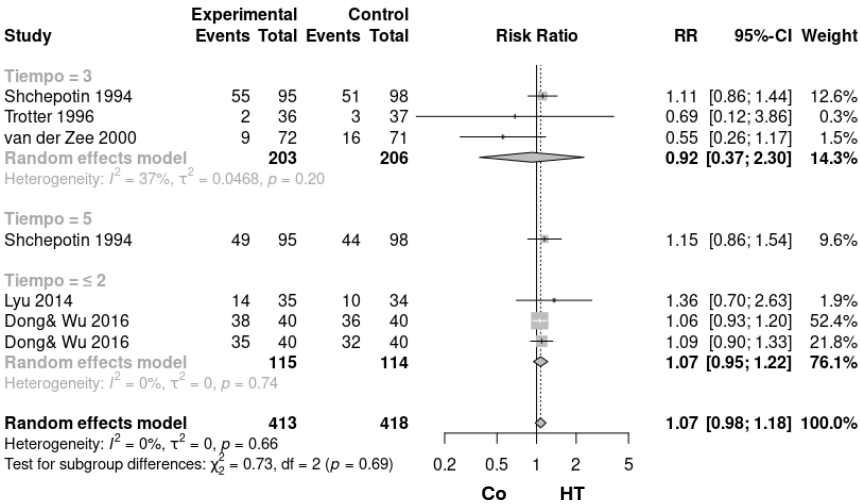
Figura 21. Diagrama de bosque de la supervivencia global (OS) en tumores digestivos en función de su localización



Aunque la figura anterior es meramente ilustrativa, ya que no se dispone de suficientes estudios para hacer un análisis de subgrupos y, por lo tanto, una valoración detallada del efecto de la HT en cada localización de los tumores, el diagrama de bosque y los estimadores calculados sugieren que podrían existir diferencias significativas en el efecto de la HT según la localización ($p < 0,01$). Así, la HT podría mostrar beneficios en tumores gástricos o hepatocelulares mientras que, en tumores de recto, la HT podría tener un efecto negativo en la OS. Es importante señalar, que estas diferencias no

serían significativas en ningún caso (ni en el estimador global ni en los de cada localización) y que solo servirían como base para el planteamiento de estudios adicionales destinados a confirmar o refutar estas observaciones preliminares.

Figura 22. Diagrama de bosque de la supervivencia global (OS) en tumores digestivos en función del tiempo de seguimiento



En el caso del efecto de la HT según el tiempo de supervivencia, no se observaron diferencias significativas entre los subgrupos sugiriendo que el efecto no parece depender de este factor.

Como se ha mencionado antes, varios estudios han aportado como variable de OS la mediana, en dos de ellos no encontraron diferencias significativas entre los grupos (HT vs. Control) mientras que el tercer estudio sí encontró diferencias (Tabla 17).

Tabla 17. Tiempo supervivencia global en tumores digestivos						
Estudio	Grupo control		Grupo HT		p	Tto
	nc	Mediana meses	ni	Mediana meses		
Lyu, 2014	34	14	35	17	0,056	RT
Fang, 2019	63	9	55	14	0,01	QT
Trotter, 1996	37	12,2	36	8,5	0,15	RT

nc: número de pacientes del grupo control; ni: número de pacientes del grupo intervención; Tto: tratamiento

Los resultados en esta variable eran contradictorios. En los dos estudios en los que no se detectaron diferencias significativas la mediana de supervivencia en uno de ellos era mayor en los pacientes tratados con HT (tumores gástricos) y en el otro en los pacientes del grupo control (tumores de recto), esto es congruente con los resultados de las tasas de OS (Lyu *et al.*, 2014; Trotter *et al.*, 1996, respectivamente). El estudio que detectó diferencias significativas entre los grupos (Fang *et al.*, 2019) observó que esta diferencia era a favor del tratamiento con HT (tumores gástricos).

Otras variables de resultado

Recurrencia de la enfermedad

Esta variable solo se valoró en el estudio de Dong y Wu (2016) sobre tumores hepatocelulares. Los autores proporcionaron la tasa de recurrencia en cada grupo de estudio a los 6 meses y a 1 año tras el tratamiento. Los datos del estudio se presentan en la Tabla 18, junto a los valores de *p* calculados por los autores de este informe mediante dos pruebas distintas: chi-cuadrado (con corrección de Yates) y el estadístico Z.

Tabla 18. Recurrencia en tumores hepatocelulares							
Tiempo	n	nc (%)	ni (%)	Z	<i>p</i> *	χ^2	<i>p</i> **
6 meses	40	6 (15 %)	4 (10 %)	0,676	0,499	0,1143	0,735
1 año	40	16 (40 %)	11 (27,5 %)	1,182	0,237	0,8945	0,344
nc: número de pacientes del grupo control; ni: número de pacientes del grupo intervención							
* Valor <i>p</i> estimado por los autores de este informe. Mediante Epidat (módulo: inferencia sobre parámetros, dos poblaciones, comparación de proporciones independientes con contraste bilateral)							
** Valor <i>p</i> estimado por los autores de este informe. Mediante calculadora chi-cuadrado: https://www.socscistatistics.com/tests/chisquare/default2.aspx							

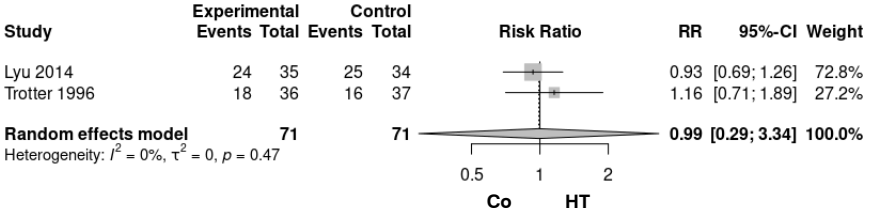
Los valores de *p* calculados por los autores de este informe usando los datos publicados en el estudio no detectaban diferencias significativas en la tasa de recurrencia entre los grupos (*p* > 0,05), sin embargo, estos valores de *p* no coinciden con los estimados por Don y Wu (2016) (todos < 0,001) que sí detectaban diferencias significativas entre los grupos de estudio a favor del tratamiento combinado de RT + HT.

Progresión local de la enfermedad

Dos estudios aportaban información sobre la tasa de progresión de la enfermedad, Lyu *et al.* (2014) y Trotter *et al.* (1996), el primero la aportaba a los 2 años y el segundo a los 12 meses. En los dos estudios el tratamiento de referencia era la RT, aunque uno centrado en tumores gástricos (Lyu *et al.*, 2014) y el otro en tumores en recto (Trotter *et al.*, 1996). Los resultados de esta variable se han resumido en la Tabla 19 y en la Figura 23.

Tabla 19. Progresión local de la enfermedad en tumores digestivos						
Estudio	Grupo control		Grupo HT		<i>p</i> *	Tiempo (años)
	nc	n (%)	ni	n (%)		
Lyu, 2014	34	25 (73,5 %)	35	24 (68,6 %)	0,65	2
Trotter, 1996	37	16 (43 %)	36	18 (50 %)	0,56	1
n: número de pacientes con progresión local de la enfermedad; nc: pacientes del grupo control; ni: pacientes del grupo intervención (HT);						
* Valor <i>p</i> estimado por los autores de este informe. Mediante Epidat (módulo: inferencia sobre parámetros, dos poblaciones, comparación de proporciones independientes)						

Figura 23. Progresión local de la enfermedad en tumores digestivos tratados con HT



No se encontraron diferencias significativas en la progresión local de la enfermedad entre los pacientes tratados con el tratamiento de referencia (RT) y los tratados con HT coadyuvante a dicho tratamiento, en ninguna de las dos indicaciones de las que se disponía evidencia (tumores gástricos y de recto).

Calidad de vida

Hay dos estudios que evaluaron la calidad de vida de los pacientes, aunque utilizaron diferentes escalas para dicha valoración. Uno de ellos (Schulze *et al.*, 2006) trataba esta variable como principal mientras que en el otro estudio (Trotter *et al.*, 1996) la consideró secundaria.

Trotter *et al.* (1996) valoraron la calidad de vida mediante dos escalas: QL-Index y la escala ECOG (Tabla 20).

Tabla 20. Calidad de vida en tumores (Trotter <i>et al.</i> , 1996)			
Calidad de vida	Grupo control	Grupo HT	<i>p</i>
	Mediana puntuaciones medias	Mediana puntuaciones medias	
Escala QL-Index	11,8	11,5	0,69
Escala ECOG	1,69	1,61	0,52

Los resultados en cáncer gástrico no mostraron diferencias significativas en la calidad de vida entre los pacientes del grupo de tratamiento estándar (RT) y los del grupo de tratamiento combinado (RT + HT).

Por su parte, el estudio de Schulze *et al.* (2006) en tumores de recto analizó la calidad de vida mediante un cuestionario específico de calidad de vida gastrointestinal (GIQLI). A los 137 pacientes incluidos en un ECA fase II/III, que comparaba RQT neoadyuvante con y sin HT en cáncer de recto localmente avanzado, se les pidió que respondieran las preguntas del cuestionario GIQLI en cuatro momentos del proceso diferentes. Los resultados se han resumido en la Tabla 21.

Tabla 21. Puntuación global GIQLI en pacientes con cáncer de recto T3/T4					
Tiempo	Grupo control		Grupo HT		p*
	nc	Mediana	ni	Mediana	
TP1	27	73,1 ± 9,6	19	74,9 ± 11,6	0,299
TP2	27	74,5 ± 7,2	19	78,5 ± 9,4	0,124
TP3	27	69,1 ± 9,5	19	67,0 ± 15,0	0,696
TP4	27	72,1 ± 12,4	19	78,2 ± 10,6	0,118

nc: pacientes del grupo control; ni: pacientes del grupo intervención (HT); TP1: antes del inicio de la terapia neoadyuvante; TP2: después de la terapia neoadyuvante pero antes de la cirugía; TP3: después de la cirugía; TP4: durante el seguimiento a largo plazo

La participación de los pacientes fue voluntaria y se excluyeron del análisis las series incompletas de los cuestionarios respondidos. De los 137 solamente 46 pacientes (33,6 %) completaron un cuestionario GIQLI en los cuatro tiempos de interés y estos pacientes fueron los incluidos en la valoración de la calidad de vida. La pérdida de pacientes a lo largo del estudio supone una limitación muy seria a la confianza en sus resultados y a su posible generalización. Las puntuaciones globales de GIQLI en el grupo HRCT y RCT no mostraron diferencias estadísticamente significativas en ningún momento.

Por lo tanto, la evidencia disponible sobre calidad de vida en pacientes con tumores digestivos mostraba que la adición de la hipertermia al régimen de tratamiento de referencia, con la consecuente adición de sus posibles efectos secundarios, no afectaba a la calidad de vida de los pacientes, ni a corto ni a más largo plazo, al no encontrar ninguno de los dos estudios diferencias significativas en esta variable entre pacientes tratados con y sin HT.

En resumen: en tumores digestivos la evidencia de la eficacia de la HT adyuvante con RT y/o QT era de baja o muy baja calidad y muy escasa, en algunas localizaciones la evidencia se limitaba a un único estudio.

En general:

- El tratamiento adyuvante con HT parece mejorar de forma significativa la respuesta completa del tumor y la respuesta global u objetiva al tratamiento (RC + RP).
- Por el contrario, la adición de HT al tratamiento estándar no parece mejorar de manera significativa el control local de la enfermedad frente al tratamiento de referencia.
- El tratamiento de HT con RT y/o QT no parece mejorar de forma significativa la supervivencia global, ni la recurrencia ni progresión de la enfermedad.
- La adición de la HT al tratamiento de referencia no parece afectar a la calidad de vida del paciente a pesar de sus

Resultados de tumores ginecológicos

Las estrategias de búsqueda en las bases de datos identificaron un total de 9 referencias de hipertermia en la indicación de tumores ginecológicos. Dos de ellas presentaban resultados correspondientes al mismo estudio, el *Dutch Deep Hyperthermia Trial*, llevado a cabo en Países Bajos (van der Zee *et al.*, 2000; Franckena *et al.*, 2008); otra referencia incluía un estudio en tumores superficiales que aportaba datos desagregados de cáncer de mama (Pérez *et al.*, 1991) y una tercera referencia (Vernon *et al.*, 1996) incluía los datos de cinco ECA de cáncer de mama.

La revisión secundaria de la literatura permitió identificar tres referencias más: una tercera publicación del *Dutch Deep Hyperthermia Trial* (van der Zee & González-González, 2002), un estudio en mama (Loboda *et al.*, 2020) y otro estudio (Egawa *et al.*, 1989) con pacientes con tumores superficiales localizados en cérvix y mama. En este último estudio solamente se aportaban de forma desagregada los datos correspondientes a los pacientes con cáncer de mama por lo que únicamente se han incluido esos pacientes en el informe.

Por lo tanto, finalmente en esta indicación se han incluido 12 referencias con datos de 14 ensayos clínicos aleatorizados independientes (Tabla 22).

Descripción y calidad de los artículos

Siete de las referencias incluidas eran de tumores de cérvix, 4 de mama y una de ovario (Tabla 22). Las características principales de los estudios, así como las termometrías de cada uno de ellos se han resumido en el material complementario (M3_tumores ginecológicos).

En general, los estudios eran heterogéneos tanto en las poblaciones como en los tratamientos de referencia y en las variables de resultados analizadas.

Cuatro de las referencias identificadas, tres de cáncer cérvix (van der Zee *et al.*, 2000; van der Zee y González-González, 2002; Franckena *et al.*, 2008) y otra de cáncer de mama (Vernon *et al.*, 1996), consistían en el análisis conjunto de datos procedentes de varios ECA.

Tabla 22. Referencias incluidas en la indicación de tumores ginecológicos

Referencia	País	n	Tipo estudio	Comparación	Localización del tumor
van der Zee, 2000 van der Zee, 2002 Franckena, 2008 (<i>Dutch Deep Hyperthermia Trial</i>)	Países Bajos	114	Combinación de dos ECA: AMC (1 centro) DHCC (10 centros)	RT vs. RT + HT	Cérvix
Harima, 2001	Japón	40	ECA (1 centro)	RT vs. RT + HT	Cérvix
Vasanthan, 2005	India Ucrania Corea China	110	ECA (5 centros)	RT vs. RT + HT	Cérvix
Harima, 2016	Japón	101	ECA (5 centros)	RQT vs. RQT + HT	Cérvix
Wang, 2020	China	435	ECA	RQT vs. RQT + HT	Cérvix
He, 2017	China	48	ECA (1 centro)	QT vs. QT + HT	Ovario
Egawa, 1989	Japón	19	ECA multicéntrico	RT vs. RT + HT	Mama
Pérez, 1991	EE.UU.	81	ECA multicéntrico	RT vs. RT + HT	Mama
Vernon, 1996	Países Bajos Gran Bretaña Canadá	306	Combinación de 5 ECA: DHG MRC BrI MRC BrR ESHO PMH	RT vs. RT + HT	Mama
Loboda, 2020	Ucrania	200	ECA (1 centro)	QT vs. QT + HT	Mama

AMC: Academic Medical Center Study; DHCC: Daniel den Hoed Cancer Center Study; DHG: Dutch Hyperthermia Group at the Academic Medical Center in Amsterdam and the Daniel den Hoed Cancer Center in Rotterdam; MCR BrI: Medical Research Council BrI; MCR BrR: Medical Research Council BrR; ESHO: European Society of Hyperthermic Oncology; PMH: Hyperthermia Group at the Princess Margaret Hospital/Ontario Cancer Institute; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; HT: hipertermia; RQT: radioquimioterapia

Estudios de cáncer de cérvix

El estudio *Dutch Deep Hyperthermia Trial* (DDHT) se ha considerado un único estudio, aunque incluía dos ECA: el ensayo DHCC (*Daniel den Hoed Cancer Center Study, Rotterdam*) y el ensayo AMC (*Academic Medical Center Study, Amsterdam*). El primero era un estudio con diez centros participantes mientras que en el segundo estudio participó un único centro. En las publicaciones no se describían los datos desagregados de cada ECA, los autores combinaron los datos de los dos estudios al considerar que los criterios de inclusión, los programas de tratamiento y los objetivos eran similares. El estudio DDHT incluía pacientes con tumores pélvicos localmente avanzados localizados en recto, vejiga y cérvix, y presentaba los resultados desagregados por localización lo que se han permitido extraer los datos de interés.

En general, los estudios de cáncer de cérvix incluían poblaciones de pacientes con diferentes estadios según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). Solamente el estudio de Harima *et al.*, 2001 presentaba una población más homogénea al incluir únicamente pacientes en estadio IIIB. La población valorada en esta indicación estaba constituida mayoritariamente (89 %) por pacientes en estadio clínico IIB (43,0 %) y IIIB (45,9 %), y más del 85 % presentaban cáncer de células escamosas y tumores mayores a 4 cm (Tabla 23).

Tabla 23. Clasificación FIGO de los tumores de cuello uterino								
Estudio	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV	Histología	Tamaño tumor cm
DDHT			22	1	80	11	85 % Células escamosas 10 % Adenocarcinoma	22 % < 60 46 % 60 – 80 28 % > 80
Harima, 2001					40		87 % Células escamosas	Medianas 6,1 (RT) – 5,9 (HT)
Vasanthan, 2005			56	9	42	3	94 % Células escamosas	Rango 8 – 339
Harima, 2016		1	26	2	64	8	89 % Células escamosas	Rango 2,6 – 14
Wang, 2020	9	19	240	16	141	10	100 % Células escamosas	30 % < 4 70 % ≥ 4
Total	9	20	344	28	367	32		
IB: las lesiones clínicas se limitan al cérvix, o las lesiones preclínicas son mayores que en el estadio IA. Toda lesión macroscópicamente visible incluso con una invasión superficial es un cáncer de estadio IB; IIA: ninguna afección parametrial evidente. La invasión afecta los dos tercios superiores de la vagina; IIB: afección parametrial evidente, pero la pared pelviana no está afectada; IIIA: sin extensión en la pared pelviana, pero afección del tercio inferior de la vagina; IIIB: Extensión a la pared pelviana, hidronefrosis o disfunción renal; IV: El carcinoma se extiende más allá de la pelvis verdadera o invade la mucosa de la vejiga y/o del recto								

En cuanto a las intervenciones valoradas en los estudios, tres de ellos el *Dutch Deep Hyperthermia Trial* (2000-2008), Harima *et al.* (2001) y Vasanthan *et al.* (2005) valoraron la eficacia de la hipertermia (HT) coadyuvante con RT, mientras que los otros dos estudios Harima *et al.* (2016) y Wang *et al.* (2020), valoraron la HT coadyuvante con RQT. Por lo que, del total de los 800 pacientes incluidos en este informe 264 (33 %) fueron tratados con RT y 536 (67 %) con RQT.

La variable resultado valorada prácticamente en todos los estudios ha sido la respuesta tumoral al tratamiento, si bien no la han aportado de la misma manera. En los estudios se recogía la respuesta completa al mismo, aunque no todos especificaban otros tipos de respuesta como la parcial, la estabilización de la enfermedad o la progresión. Uno de los estudios, Vasanthan *et al.* (2005), valoraba la respuesta al tratamiento como control local de la enfermedad, aunque los autores no definían la variable y por lo tanto no ha sido posible agregarla en el metanálisis a los demás resultados.

Otras variables valoradas han sido supervivencia global y/o libre de enfermedad y los efectos adversos relacionados con toxicidad aguda y tardía.

Estudios de cáncer de ovario

Se localizó un único estudio que valoraba la seguridad y eficacia de la hipertermia coadyuvante con quimioterapia (QT). El estudio incluía a 48 pacientes aleatorizados a dos grupos de comparación, 24 pacientes fueron asignados en el grupo de QT y otros 24 en el grupo de QT + HT. El tratamiento quimioterápico fue 1.000 mg gentamicina y 80 mg paclitaxel.

Las pacientes presentaban cáncer avanzado de ovario en estadio FIGO IIIC (48 %) o IV (52 %) asociado con ascitis y resistencia a fármacos. Las variables analizadas en el estudio han sido en primer lugar los efectos adversos y calidad de vida. La toxicidad del tratamiento se valoró usando los criterios del *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC, v.4.0) y se clasificó en 5 grados (0-IV). La calidad de vida se valoró midiendo el estado funcional según la escala de Karnofsky (KPS), considerando que el cambio era significativo cuando era > 10 %. Cualquier cambio dentro del 10 % se consideró como un KPS estable. La tasa de mejora de KPS se definió como el porcentaje de pacientes con KPS aumentado y estable.

El estudio valoró también la eficacia del tratamiento analizando la respuesta al tratamiento definida como: respuesta completa, parcial, estabilidad de la enfermedad y progresión de la enfermedad; y la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Estudios de cáncer de mama

En total se identificaron 4 referencias en cáncer de mama. Tres de ellas han valorado la HT coadyuvante con RT:

- Dos de los estudios, Egawa *et al.* (1989) y Pérez *et al.* (1991), eran estudios que englobaban tumores superficiales en diferentes localizaciones y entre ellas mama (20 % y 34 % de la población total, respectivamente).
- El tercer estudio, Vernon *et al.* (1996), recogía los datos de pacientes individuales procedentes de 5 ECA que fueron combinados para su análisis. Los 5 ECA se planificaron cada uno de forma independiente con su propio diseño, requisitos de tamaño de muestra y, en algunos casos, reglas de interrupción. Todos los ensayos examinaron el efecto de la adición de hipertermia a la radioterapia para el tratamiento del cáncer de mama y la variable principal de evaluación de cada uno de los cinco ensayos fue la respuesta tumoral local. Los ensayos fueron realizados por cuatro grupos colaboradores: el Grupo Holandés de Hipertermia del Centro Médico Académico en Amsterdam y el Centro de Cáncer Daniel den Hoed en Rotterdam (ensayo DHG), el grupo de hipertermia del Consejo de Investigación Médica (MRC) en el Hospital Hammersmith, Londres, Reino Unido (ensayos MRC BrI y MRC BrR), la Sociedad Europea de Oncología Hipertérmica (ESHG) (ensayo ESHO), y el grupo de hipertermia del Princess Margaret Hospital / Ontario Cancer Institute, Toronto, Canadá (ensayo PMH). Los grupos de Rotterdam y Londres coordinaron ensayos multicéntricos. La decisión de combinar la información del ensayo ESHO y de los dos ensayos MRC se tomó en octubre de 1990, al comprobar que la tasa de captación de pacientes

de los ensayos por separado era demasiado baja para alcanzar sus objetivos de diseño individuales. En particular, sin la perspectiva de combinar los resultados, los ensayos de MRC se habrían cerrado para el reclutamiento. Dadas las similitudes en el diseño de los ensayos ESHO y MRC, consideraron factible la combinación prospectiva del análisis de estos tres ensayos sin alterar el diseño o los procedimientos de gestión de datos de los ensayos individuales.

- La cuarta referencia, Loboda *et al.* (2020), valoraba la HT coadyuvante con QT.

En general, las poblaciones incluidas en todos los estudios de mama eran muy heterogéneas, las poblaciones con cáncer de mama de Egawa *et al.* (1989) y Pérez *et al.* (1991) no estaban descritas en detalle ya que presentaban las características globales de todas las pacientes incluidas, independientemente de la localización del tumor. Si bien, en Pérez *et al.* (1991) describían el tamaño de los tumores de mama siendo en un 71 % de los casos > 3 cm. Por su parte, Vernon *et al.* (1996) englobaba pacientes de 5 ECA que presentaban características comunes de elegibilidad como la inclusión de lesiones medibles de cáncer de mama en las que estaba indicada la terapia local y no era factible la cirugía. Sin embargo, las poblaciones de cada uno de los ECA tenían detalles específicos, por lo que se distinguen en general tres grupos de pacientes: pacientes con cáncer de mama primario inoperable no tratado, pacientes con tumores recurrentes en sitios que no recibieron irradiación previa y pacientes con recurrencias en áreas previamente irradiadas. Por último, la población del estudio de Loboda *et al.* (2020) incluía mujeres con diagnóstico histológico de cáncer de mama unilateral invasivo con estadio (T2N1M0, T3N0M0, T1N2aM0, T2N2aM, T3N1M0, T3N2aM0) y un estado funcional ECOG de 0-2.

La variable de resultado aportada por los estudios fue la respuesta completa al tratamiento. Vernon *et al.* (1996) también valoró: tiempo hasta el fallo local (progresión de la enfermedad: los pacientes con RC el tiempo se puso a cero tras el tratamiento para los que no tuvieron RC se consideró desde la aleatorización), progresión a distancia (metástasis) y supervivencia; y Loboda *et al.* (2020) la reducción del tamaño del tumor primario y de los nódulos linfáticos, así como la estimación de la OS a 10 años mediante análisis de supervivencia por el método de Kaplan-Meier y la prueba de *log-rank*. Los efectos adversos se valoraron en Pérez *et al.* (1991), Vernon *et al.* (1996) y Loboda *et al.* (2020).

Control de sesgos y calidad de la evidencia en tumores ginecológicos

Los ECA de tumores ginecológicos presentaban limitaciones metodológicas como consecuencia del riesgo de sesgos detectado en ellos, y que afectaba de manera directa a la confianza en sus resultados. El riesgo de sesgos global y el de cada estudio concreto se muestran en las figuras 24 y 25, respectivamente.

La mayor limitación de los estudios era su alto riesgo de sesgo de realización y detección ya que en ninguno de ellos se realizó el cegamiento de las pacientes ni de los profesionales implicados en el tratamiento y en la evaluación de resultados. En estos estudios es difícil cegar a las pacientes con respecto a si se realizó o no el tratamiento de HT, pero esta falta de cegamiento no era probable que influyera en las medidas de resultado; ya que eran de carácter clínico. Sin embargo, la falta de cegamiento de los evaluadores sí que podría afectar a la interpretación y valoración de los resultados especialmente en las variables de respuesta al tratamiento, no afectando tanto a variables como la supervivencia o mortalidad que son variables objetivas. Además, en dos de los estudios no es posible valorar correctamente la selección de los pacientes ya que o bien no dicen el método utilizado para la generación de la secuencia de aleatorización o no lo describen suficientemente como para garantizar la ocultación de la secuencia, por lo que no se puede descartar un posible sesgo de selección. No ha sido posible localizar los protocolos de ninguno de los estudios por lo que no es posible valorar adecuadamente la presencia o no de sesgo de información selectiva.

Figura 24. Gráfico de riesgo de sesgo: cada elemento de riesgo de sesgo presentado como porcentajes en todos los estudios incluidos

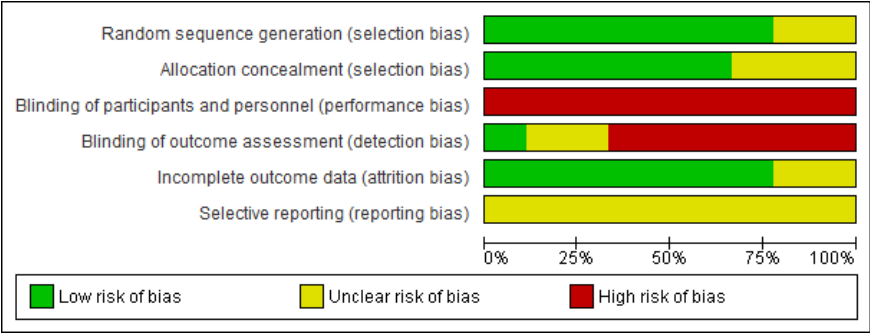


Figura 25. Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para cada estudio

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Dutch Deep Hyperthermia Trial	+	+	-	-	+	?
Egawa 1989	+	?	-	-	?	?
Harima 2001	+	+	-	-	+	?
Harima 2016	+	+	-	?	+	?
He 2017	?	?	-	-	+	?
Loboda 2020	?	?	-	-	+	?
Perez 1991	+	+	-	-	?	?
Vasathan 2005	?	?	-	-	+	?
Vernon 1996	+	+	-	+	+	?
Wang 2020	+	+	-	?	+	?

La calidad de la evidencia según los criterios GRADE para las variables principales del informe se ha resumido en la Tabla 24 y su evaluación se ha detallado en el material complementario (M3_tumores ginecológicos).

Tabla 24. Valoración la calidad de la evidencia según criterios GRADE

		S	I	El	Im
Respuesta completa	BAJA	-2	+	+	+
Respuesta Global	BAJA	-2	+	+	+
Control local de la enfermedad	MUY BAJA	-2	-1	+	-1
Supervivencia global (OS)	MUY BAJA	-2	-1	+	-1
Supervivencia libre de enfermedad (DFS)	MUY BAJA	-2	-1	+	+
Supervivencia libre de recurrencia local (LRFS)	MUY BAJA	-2	+	+	-1

S: sesgos; I: inconsistencia; El: evidencia indirecta; Im: imprecisión

Alta: alta confianza en los resultados. El cuerpo de la evidencia tiene pocas o ninguna deficiencia. Creemos que los resultados son concluyentes y más estudios no alteraran los mismos

Moderada: moderada confianza en los resultados. El cuerpo de la evidencia tiene alguna deficiencia. Creemos que los resultados probablemente son concluyentes, pero quedan algunas dudas

Baja: confianza limitada en los resultados. El cuerpo de la evidencia tiene importantes deficiencias. Se necesitan más estudios antes de obtener conclusiones reales

Muy baja: sin confianza en los resultados. No es apropiado establecer conclusiones, bien porque no hay evidencia o porque la evidencia disponible presenta deficiencias inaceptables

Principales resultados de seguridad

Los datos sobre la seguridad de la tecnología aportados por los estudios se remitían fundamentalmente a la descripción de efectos adversos encontrados en los grupos de comparación, menos Egawa *et al.* (1989) que no recogía esta variable. La mayoría de los estudios con datos de seguridad a excepción de Vernon *et al.* (1996); He *et al.* (2017) y Loboda *et al.* (2020) valoraron la toxicidad aguda y tardía siguiendo los criterios de la *Radiation Therapy Oncology Group / European Organisation for reasearch and treatment of Cancer* (RTOG/EORT). He *et al.* (2017) y Loboda *et al.* (2020) utilizaron los criterios del *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC, v.4.0). Por su parte Vernon *et al.* (1996) al incluir cinco estudios independientes se usaron diferentes escalas para la valoración de los efectos adversos por lo que en lugar de dar el grado de toxicidad describen simplemente los efectos adversos comunes encontrados en los cinco estudios.

Los estudios DDHT (van der Zee *et al.*, 2000) y Pérez *et al.* (1991) incluían pacientes con cáncer en distintas localizaciones y aportaban los efectos adversos de todos los pacientes reclutados (independientemente de la indicación oncológica).

Los efectos adversos descritos en los pacientes tratados con hipertermia se han resumido en la Tabla 25.

Tabla 25. Efectos adversos descritos en el grupo tratado con HT

	Estudio	Toxicidad aguda (nº eventos/nºpacientes)	Toxicidad tardía (nº eventos/nºpacientes)
CÁNCER DE CUELLO UTERINO	DDHT van der Zee, 2000 Franckena, 2008	Quemaduras subcutáneas (20/182) Quemaduras en la piel (5/182)	Grado 3-5 sin diferencias significativas con el grupo de referencia ($p = 0,281$).
	Harima, 2001	Grado 1: Necrosis grasa subcutánea (2/20) Colitis (1/20) Grado 3: Diarrea (1/20)	Grado 3: Obstrucción del íleo (1/20)
	Vasanthan, 2005	Grado 2: Necrosis grasa (2/55) Proctitis (4/55) Colitis (3/55) Grado 3: Ampollas	Grado 2: Afectación intestinal (2/55) Grado 3: Afectación intestinal (2/55)
	Harima, 2016 [†]	Grado 1 (85/51) Grado 2 (65/51) Grado 3 (34/51) Grado 4 (11/51)	Afectación íleo (4/51) Estenosis de uréter (1/51) Fístula vesico-vaginal (1/51) Edema en la pierna (2/51)
	Wang, 2020 [†]	Grado 1 (239/182) Grado 2 (245/182) Grado 3 (89/182) Grado 4 (6/182)	
CÁNCER DE OVARIO	He, 2017 [†]	nd	nd
CÁNCER DE MAMA	Egawa, 1989	nd	nd
	Pérez, 1991	nd	nd
	Vernon, 1996	Eritema (moderado): (82/163) Eritema (grave): (37/163) Ampollas: (19/147) Úlceras: (11/166) Necrosis: (12/166)	Pigmentación: (52/114) Telangiectasia: (29/97) Fibrosis: (59/114)
nd: no descrito			
[†] Grupo de HT coadyuvante con RQT o QT			

Efectos adversos de la HT coadyuvante con RT

Con respecto a los efectos adversos de la HT coadyuvante con RT en el cáncer de cuello uterino, el *Dutch Deep Hyperthermia Trial* (2000) recogió efectos tóxicos agudos de grado 3-4 relacionados con la radiación en el 4 % de los pacientes (2,2 % en el brazo de RT + HT, 5,9 % en el brazo de RT) y el estudio de Vasanthan *et al.* (2005) observó que la adición de hipertermia incrementó la incidencia de toxicidad aguda (18,2 % con HT frente a 3,6 % en el control). No observándose en ninguno diferencias significativas en la toxicidad tardía entre los dos grupos de comparación. Por el contrario, en Harima *et al.* (2001) ningún paciente tratado con RT mostró toxicidad aguda

o tardía durante o después del tratamiento; mientras que en el grupo RT + HT cinco de los 20 pacientes (25 %) mostraron toxicidades agudas y/o tardías. Sin embargo, los autores de este último estudio consideraron que la HT, tal como se administró en el ensayo, no aumentaba significativamente la toxicidad aguda o tardía clínicamente relevante en comparación con la radiación sola, si bien, debido al período de seguimiento relativamente corto de este estudio, recomendaban precaución con la toxicidad tardía asociada con la HT.

En cáncer de mama, en Vernon *et al.* (1996) debido a las diferentes escalas utilizadas, no fue posible realizar un análisis comparativo detallado de los grados de toxicidad experimentados en todos los ensayos que incluía. En cuanto a las reacciones agudas comunes en los estudios, se observó poca diferencia en la incidencia de eritema y de descamación entre los tratamientos, pero se produjeron más ampollas con la adición de HT (11 %) en comparación con la RT sola (2 %) y un 7 % de ulceración y 7 % de necrosis en el brazo de HT, en comparación con 2 % y 1 %, respectivamente, en el brazo de RT sola. Los autores consideraron que la adición de HT no aumentaba significativamente la toxicidad aguda o a largo plazo clínicamente relevante en comparación con la irradiación sola, incluso en aquellos pacientes que habían recibido RT radical previa. También, consideraron que en general, ambos tratamientos eran bien tolerados, sin que ningún paciente se negara a completar la radiación prescrita, aunque un pequeño número de pacientes terminaron sus tratamientos de HT antes de tiempo debido al dolor. Pérez *et al.* (1991) describieron un 30 % más de incidencia de ampollas en el grupo de pacientes tratados con HT, aunque este dato es global no específico de útero o mama.

Efectos adversos de la HT coadyuvante con QT/QRT

Las toxicidades descritas en los estudios en los que la HT se administró coadyuvante con RQT o QT en la región pélvica, cáncer de cuello uterino y en cáncer de ovario (Harima *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2020; He *et al.*, 2017) fueron en su mayoría toxicidades hematológicas relacionada con la QT estándar, no encontrando en ningún estudio diferencias significativas con los grupos de comparación. Loboda *et al.* (2020) que administraron la HT coadyuvante con QT en cáncer de mama al comparar los parámetros de toxicidad hematológica, gastrointestinal, función hepática y renal, no encontraron diferencias significativas entre el grupo experimental y el de control. Los cambios inducidos por el tratamiento en la hematopoyesis y la función hepática no representaron efectos limitantes de la dosis en el régimen de QT prescrito y de QT combinado con HT.

En general los estudios consideraban que la tecnología era bien tolerada y sin toxicidades adicionales a las del tratamiento de referencia.

Principales resultados de eficacia

Las variables estudiadas en los ensayos clínicos han sido la respuesta tumoral o local al tratamiento y la supervivencia.

Respuesta al tratamiento

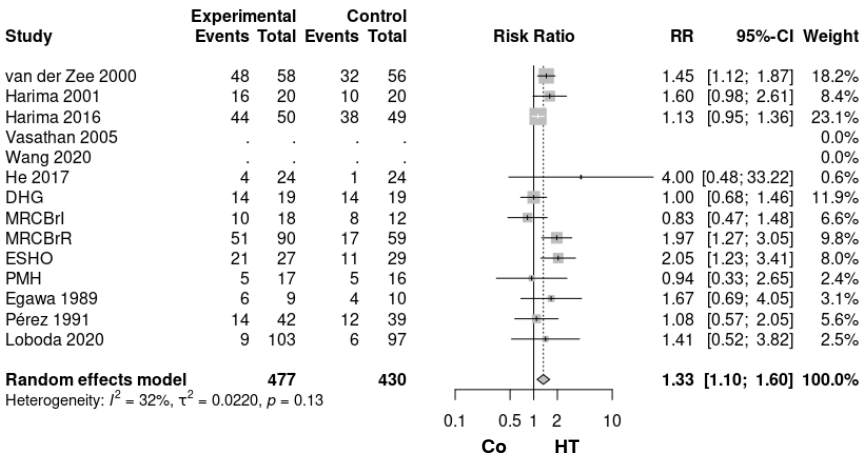
Todos los estudios, a excepción de Wang *et al.* (2020), valoraban la respuesta local al tratamiento mediante diferentes variables (Tabla 26). La variable respuesta completa era aportada por 12 de los 14 ECA aunque, solamente cuatro aportaban datos de respuesta parcial (Harima *et al.*, 2001; He *et al.*, 2017; Egawa *et al.*, 1989; Loboda *et al.*, 2020).

Tabla 26. Respuesta local al tratamiento de los estudios de cáncer ginecológico								
Estudio	Grupo control (n)				Grupo intervención (HT) (n)			
	nc	RCc	RPc	RGc	ni	RCi	RPi	RGi
Cáncer de cérvix								
DDHT								
van der Zee, 2000	56	32	nd	nd	58	48	nd	nd
Franckena, 2008								
Harima, 2001	20	10	5	15	20	16	3	19
Vasanthan, 2005	55	nd	nd	nd	55	nd	nd	nd
Harima, 2016	49	38	nd	nd	50	44	nd	nd
Wang, 2020*	218	nd	nd	nd	217	nd	nd	nd
Cáncer de ovario								
He, 2017	24	1	5	6	24	4	8	12
Cáncer de mama								
Egawa 1986	10	4	3	7	9	6	2	8
Pérez, 1991	39	12	nd	nd	42	14	nd	nd
DHG†	19	14	nd	nd	19	14	nd	nd
MRCBrI†	12	8	nd	nd	18	10	nd	nd
MRCBrR†	59	17	nd	nd	90	51	nd	nd
ESHO†	29	11	nd	nd	27	21	nd	nd
PMH†	16	5	nd	nd	17	5	nd	nd
Loboda, 2020	103	9	51	60	97	6	35	41
n: número de pacientes en cada grupo de comparación; nd: no descrito; RC: número de pacientes con respuesta completa; RG: número de pacientes con respuesta global u objetiva (RC + RP); RP: número de pacientes con respuesta parcial								
† Vernon <i>et al.</i> , 1996								

Respuesta completa (RC).

De los 12 ECA independientes que aportaban datos de RC: 3 eran de cuello uterino, 1 de ovario y 8 de mama. Una de las referencias de mama (Vernon *et al.*, 1996) como se ha mencionado anteriormente aportaba datos de esta variable de manera desagregada procedentes de 5 ECA independientes, por lo que se han incluido los datos de cada uno de los ECA. El total de pacientes analizados ha sido de 907 de los cuales 430 pertenecían al grupo control y 477 al grupo de HT, con un total de 158 eventos (RC) en el grupo control y 242 en el grupo HT (Figura 26).

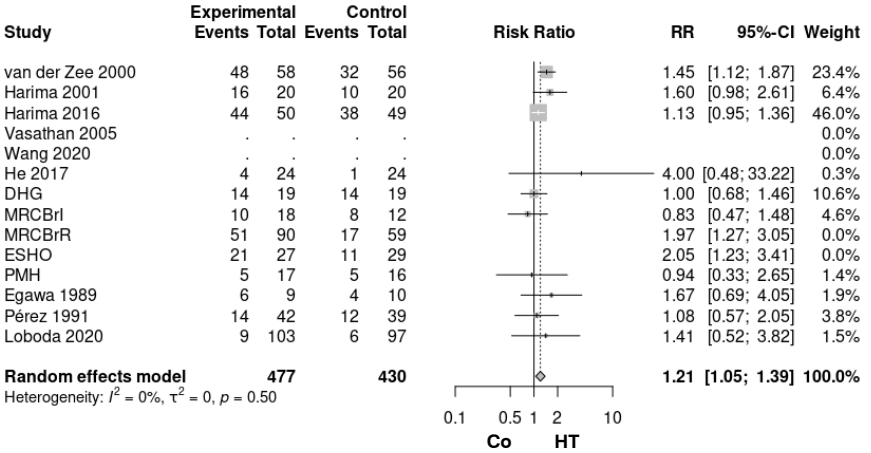
Figura 26. Análisis de la respuesta completa en tumores ginecológicos



El análisis de estadístico resultante de la combinación de todos los ensayos realizados en tumores ginecológicos ha mostrado que la HT coadyuvante con RT y/o QT parece mejorar la respuesta local completa de las lesiones frente a los tratamientos de referencia, la HT parece aumentar un 33 % la probabilidad de obtener RC al tratamiento mostrando este beneficio una significación estadística ($RR = 1,33$; IC 95 % 1,10 – 1,6; $p = 0,006$).

Como cabría esperar, ya que los estudios eran de diferentes indicaciones (cérvix, mama y ovario) y con diferentes tratamientos de referencia, se ha detectado heterogeneidad ($Q = 16,20$; $p = 0,13$) entre los estudios incluidos en el análisis. Aunque esta heterogeneidad era moderada ($I^2 = 32\%$). El análisis de influencia o sensibilidad mostró que dos de los ensayos clínicos; los ensayos ESHO y MRCBrR ambos de tumores de mama, eran los principales responsables de la heterogeneidad (material complementario M3_tumores ginecológicos). Su exclusión del metanálisis eliminaba la heterogeneidad ($Q = 8,37$; $p = 0,497$) con una $I^2 = 0\%$ sin alterar los resultados obtenidos en el anterior análisis, seguía observándose un beneficio de la HT en la respuesta completa local, se reducía la magnitud del efecto ($RR = 1,21$) y el IC 95 % del RR se estrechaba (mayor precisión IC 95 % del $RR = 1,05 - 1,39$) aunque seguía siendo significativo (Figura 27).

Figura 27. Análisis de sensibilidad de la HT en la respuesta completa en tumores ginecológicos



Al disponer de más de 10 ensayos clínicos independientes que valoraban esta variable se ha realizado un análisis de subgrupos para representar los resultados combinados por localización de los tumores y por tratamiento de referencia para resumir la información en función de estas dos variables por si pudieran afectar al efecto de la HT y pudiera explicar la heterogeneidad de los estudios (Figuras 28 y 29).

Figura 28. Análisis de subgrupos por localización de los tumores de la HT en la respuesta completa en tumores ginecológicos

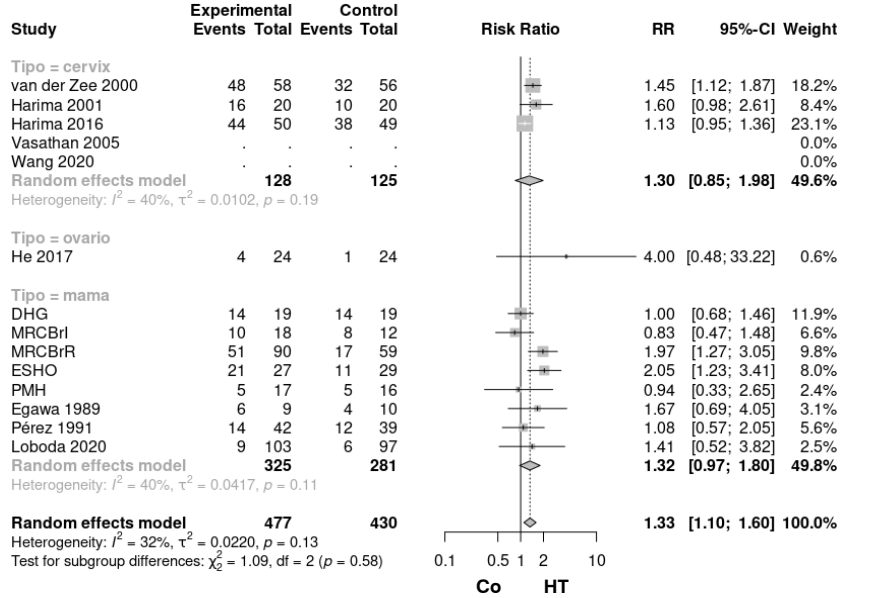
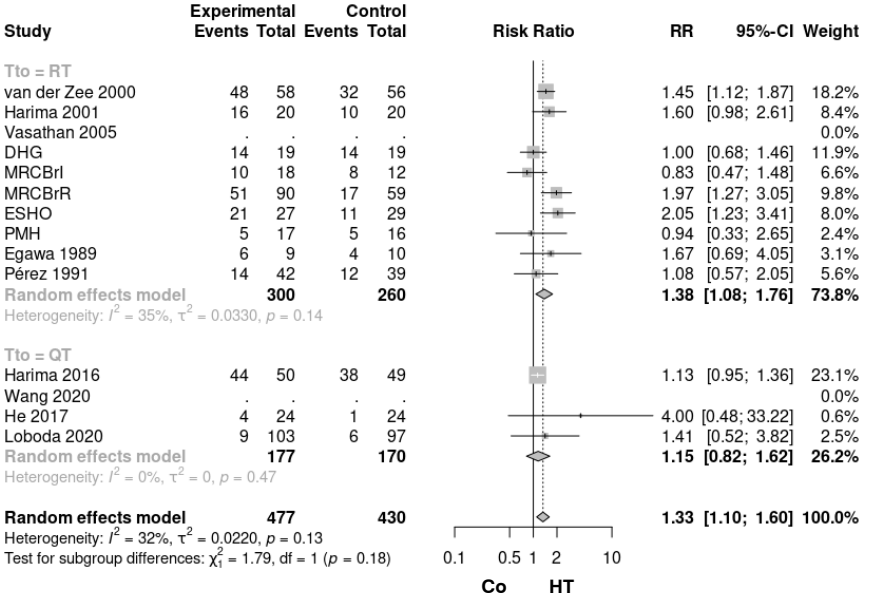


Figura 29. Análisis de subgrupos por tratamiento de referencia en la respuesta completa en tumores ginecológicos



El análisis de subgrupos no encontró diferencias significativas entre los subgrupos analizados ni por localización ni por tratamiento de referencia ($p = 0,58$ y $p = 0,18$, respectivamente); lo que indicaba que el posible efecto de la HT sería similar en las distintas localizaciones valoradas e independientemente de los diferentes tratamientos de referencia. Sin embargo, por localización, se encontró que la HT, aunque favorecía la RC al tratamiento en las tres localizaciones, este beneficio no era estadísticamente significativo en ninguna de ellas, los IC 95 % de los estimadores globales de cada localización incluía el 1 (valor nulo). Los estimadores de RR global de cérvix y mama eran similares y con IC 95 % parecidos. En el caso de ovario, al solo disponer de un estudio la imprecisión era muy grande no detectándose diferencia entre el grupo de referencia y el grupo de HT. En el caso de subgrupos por tratamiento de referencia, el análisis ha mostrado que el efecto sería similar con RT o con QT si bien, el beneficio de la HT sería significativo frente a RT mientras que no lo sería frente a QT.

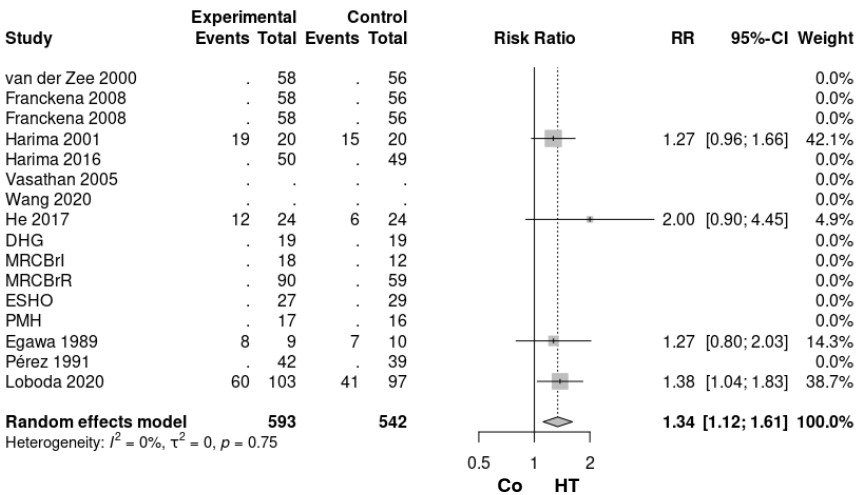
Estos datos sugieren que no hay suficiente evidencia en cada una de las localizaciones y en cada tratamiento de referencia que de manera concluyente establezca el posible beneficio de la HT en la respuesta local completa al tratamiento.

Respuesta global u objetiva

Las variables respuesta global u objetiva y tasa de control de la enfermedad han sido determinadas en algunos estudios como medida de la respuesta local al tratamiento con HT. Sin embargo, pocos estudios aportaban directamente esta información o los datos desagregados para su estimación e incorporación en este informe.

En la indicación de cánceres ginecológicos no se ha podido valorar de forma concluyente la variable respuesta global o respuesta objetiva (RC + RP) ya que solo cuatro estudios aportaban datos de respuesta parcial y eran de diferentes localizaciones. El análisis de esta variable incluía un total de 307 pacientes (151 en el grupo control y 156 en el grupo de HT) y un total de 168 eventos (69 en el control y 99 en el grupo de HT). El estudio de Loboda *et al.* (2020) era el que presentaba mayor tamaño de muestra y mayor número de eventos. A pesar de la poca información se han resumido los datos en un diagrama de bosque para facilitar visualmente su lectura (Figura 30). El análisis no detectaba heterogeneidad entre los cuatro estudios ($I^2 = 0\%$) y mostraba que el tratamiento con HT parecía mejorar de forma significativa la respuesta global u objetiva en pacientes tratados con HT frente al tratamiento de referencia.

Figura 30. Respuesta global u objetiva al tratamiento con HT en tumores ginecológicos



Control local de la enfermedad (DCR)

Cinco estudios aportaban información sobre la variable “tasa de control local de la enfermedad” (DCR): tres estudios de tumores de cérvix, uno de ovario y otro de mama.

En tres de los cinco estudios la variable ha sido medida como suma de los resultados de RC + RP + EE (Harima *et al.*, 2001; He *et al.*, 2017; Loboda *et al.*, 2020). El DDHT (van der Zee *et al.*, 2000; Franckena *et al.*, 2008) aportaba directamente las tasas de control local de la enfermedad tras varios años de seguimiento, aunque no describían la definición de lo que consideraron control de la enfermedad se han incluido estos datos por ser descritos así por los autores. Por último, el quinto estudio (Vasanthan *et al.*, 2005) daba la DCR global de todos los pacientes no especificando la DCR de cada uno de los grupos de comparación, aunque indicaban que no encontraron diferencias significativas en esta variable entre los grupos ($p = 0,58$). Los datos se resumen en la Tabla 27 y el análisis se muestra en la Figura 31.

El tratamiento con HT no parece mejorar de forma significativa el control de la enfermedad (DCR) en tumores ginecológicos (RR = 1,17; IC 95 % 0,95 – 1,44; $p = 0,109$); aunque el análisis detecta una alta heterogeneidad entre los estudios ($Q = 11,51$; $p = 0,042$; $I^2 = 57$ %). El análisis de sensibilidad mostró que los datos que incrementaban la heterogeneidad eran los procedentes de Franckena *et al.* (2008); estos datos eran los pertenecientes a largo plazo del DDHT (M3_tumores ginecológicos). Su exclusión del análisis reducía considerablemente la heterogeneidad ($Q = 4,4$; $p = 0,215$; $I^2 = 33$ %); aunque el efecto de la HT en la DCR seguía siendo no significativo, no afectando su estimación (Figura 32).

Tabla 27. Control de la enfermedad en tumores ginecológicos							
Estudio	Tiempo años	Control		HT		p	Localización
		Tasa	n/N	Tasa	n/N		
Harima, 2001	- [†]	100 %	20/20	100 %	20/20		Cérvix
He, 2017	- [†]	54,2 %	13/24	75 %	18/24	0,131*	Ovario
Vasanthan, 2005	3	nd	nd	nd	nd	0,58	Cérvix
van de Zee, 2000	3	41 %	23/56	61 %	35/58	0,04*	Cérvix
Franckena, 2008	5	37 %	21/56	61 %	35/58	0,015*	Cérvix
Franckena, 2008	12	37 %	21/56	56 %	33/58	0,059*	Cérvix
Loboda, 2020	- [†]	92,8 %	90/97	94,2 %	97/103	0,69*	Mama

[†] DCR tras el tratamiento
* Estimada por los autores del informe mediante la comparación de proporciones independientes mediante el programa Epidat 4.2 (contraste bilateral)

Figura 31. Control local de la enfermedad al tratamiento con HT en tumores ginecológicos

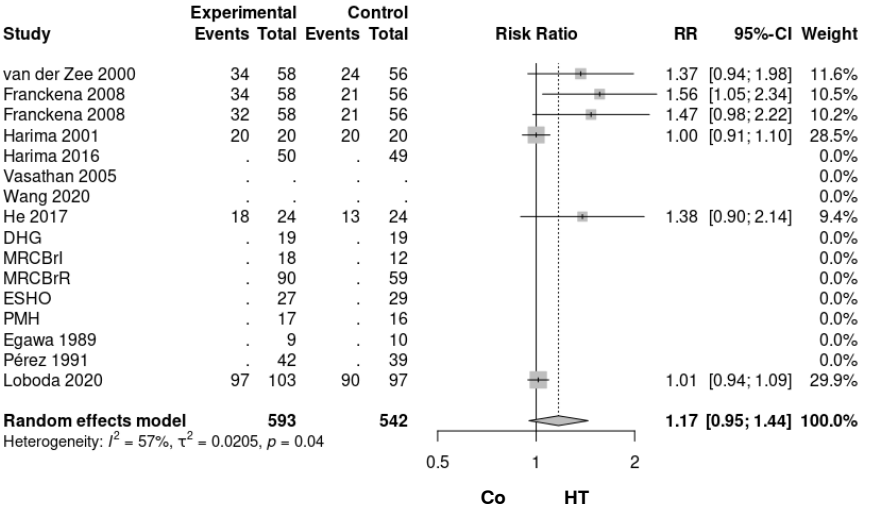
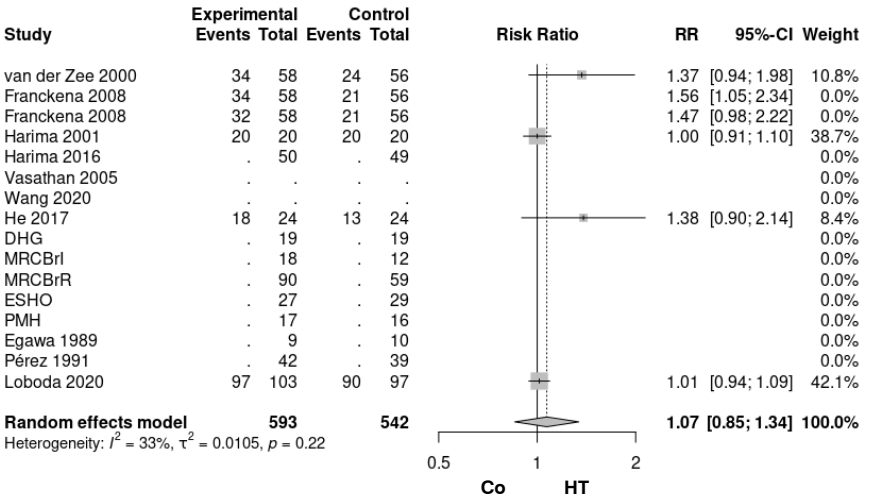


Figura 32. Análisis de sensibilidad del control local de la enfermedad al tratamiento con HT en tumores ginecológicos



Los estudios de cérvix obtenían resultados contradictorios. Mientras que el estudio de Vasanthan *et al.* (2005) no encontró diferencias significativas en el control de la enfermedad entre los dos grupos de comparación (con y sin HT) a los 3 años, con un valor de $p = 0,58$, el DDHT (van der Zee *et al.*, 2000; Franckena *et al.*, 2008) mostró un mejor control de la enfermedad en el grupo tratado con HT, con una mejoría significativa y mantenida en el tiempo (Tabla 27).

Supervivencia

Supervivencia global (OS)

Once ECA mostraron datos sobre tasa de supervivencia global, aunque el tiempo de supervivencia recogido variaba de unos a otros y en algunos se aportaban datos a diferentes tiempos.

Igual que en el apartado correspondiente de la indicación de cabeza y cuello, en el análisis de la OS se han incorporado todos los datos disponibles y se ha calculado el estimador global para mostrar de manera gráfica y resumida los hallazgos encontrados en los estudios.

Tabla 28. Datos de supervivencia global (OS) en tumores ginecológicos aportados por los estudios							
Estudio	nc	OSc n (%)	ni	OSi n (%)	Tiempo (años)	Tto referencia	Localización
van der Zee, 2000	56	15 (27)	58	30 (51)	3	RT	Cérvix
Franckena, 2008	56	11 (20)	58	21 (37)	12	RT	Cérvix
Vasanthan, 2005	55	-	55	-	-	RT	Cérvix
Harima, 2001	20	9 (48,1)	20	11 (58,2)	3	RT	Cérvix
Harima, 2016	50	32 (64,8)	51	40 (77,8)	5	RQT	Cérvix
Wang, 2020	191	138 (72,3)	182	149 (81,9)	5	RQT	Cérvix
He, 2017	24	15 (62,5)	24	16 (66,7)	1	QT	Ovario
He, 2017	24	8 (33,3)	24	10 (41,7)	2	QT	Ovario
DHG [†]	19	12 (65)	19	11 (62)	2	RT	Mama
MRCBrI [†]	12	6 (48)	18	8 (44)	2	RT	Mama
MRCBrR [†]	59	19 (32)	90	19 (21)	2	RT	Mama
ESHO [†]	29	12 (42)	27	18 (68)	2	RT	Mama
PMH [†]	16	7 (46)	17	10 (59)	2	RT	Mama
Loboda, 2020	56	44 (79)	68	55 (82)	5	QT	Mama
Loboda, 2020	41	17 (42)	35	23 (66)	6	QT	Mama
Loboda, 2020	41	8 (20)	35	18 (51)	9	QT	Mama

n: número pacientes; OSc: supervivencia control; OSi: supervivencia intervención; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; RQT: radioquimioterapia; Tto: tratamiento

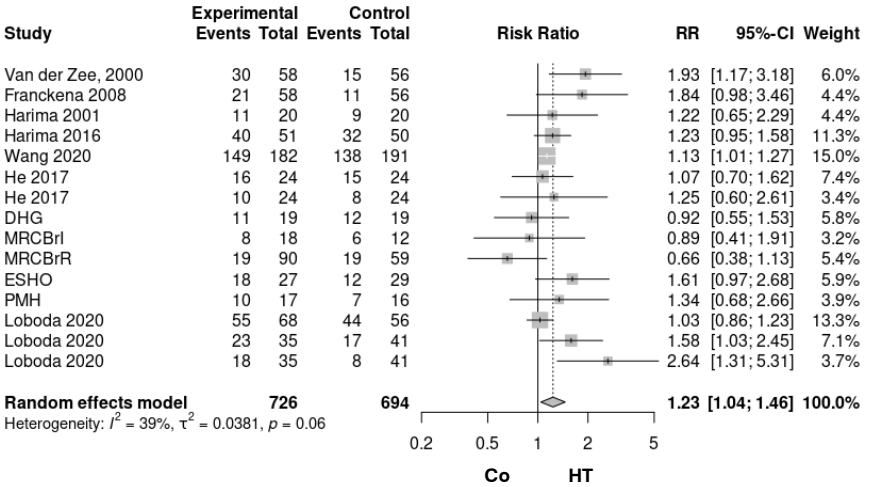
[†] Vernon *et al.*, 1996

En tumores de cuello uterino el estudio DDHT proporciona la supervivencia a 3 años (van der Zee *et al.*, 2000) y a 12 años (Franckena *et al.*, 2008). El estudio de cáncer de ovario (He *et al.*, 2017) daba los datos de supervivencia a 1 y 2 años y, por último, en mama, los cinco estudios incluidos en Vernon *et al.* (1996) aportaban la supervivencia a 2 años, mientras que Loboda *et al.* (2020) aportaba

datos a más largo plazo y desagregados por estadio de enfermedad, en concreto a 5 años de los pacientes en estadio IIB y a 6 y 9 años de los pacientes en estadio IIIA (Tabla 28).

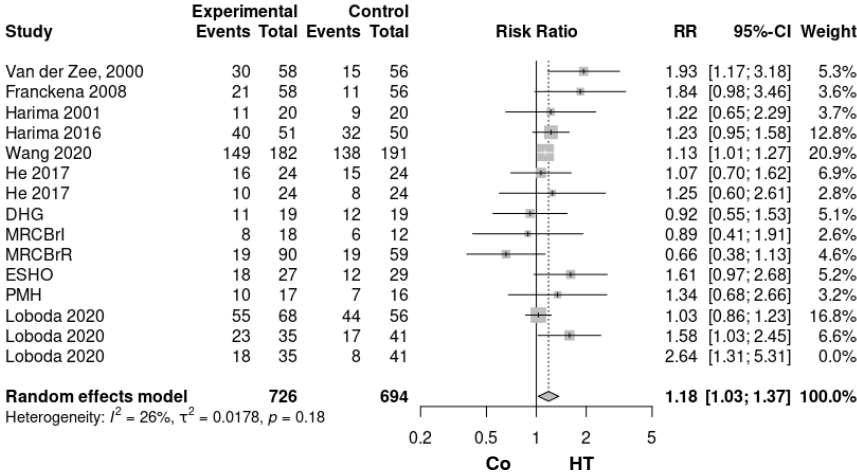
La combinación de todos los datos de tasas de supervivencia global de los estudios de tumores ginecológicos ha mostrado que la HT coadyuvante con RT y/o QT mejoraba la supervivencia global de los pacientes frente al tratamiento único con RT y/o QT, mostrando este beneficio significación estadística ($RR = 1,23$; IC 95 % $1,04 - 1,46$; $p = 0,018$). El diagrama de bosque refleja variabilidad en los efectos encontrados en los diferentes estudios; en algunos la HT aportaba beneficio y otros lo contrario; aunque ningún dato era atípico u “outlier” y la heterogeneidad era moderada-baja entre los estudios ($Q = 22,88$; $p = 0,06$; $I^2 = 39\%$) (Figura 33).

Figura 33. Análisis de todos los datos disponibles sobre supervivencia global en tumores ginecológicos



El análisis de sensibilidad realizado para explorar el posible origen de la heterogeneidad mostró que uno de los valores, el aportado por el estudio de Loboda *et al.* (2020) correspondiente a la tasa de supervivencia a 9 años, era el que más la incrementaba (M3_tumores ginecológicos). Se estimó de nuevo el efecto global excluyendo este dato del análisis y se observó que se reducía la heterogeneidad ($I^2 = 26\%$) pasando a ser considerada baja sin modificar ni el sentido ni la significación estadística del efecto ($RR = 1,18$; IC 95 % $1,03 - 1,37$; $p = 0,024$) lo que apoyaba la robustez del análisis (Figura 34).

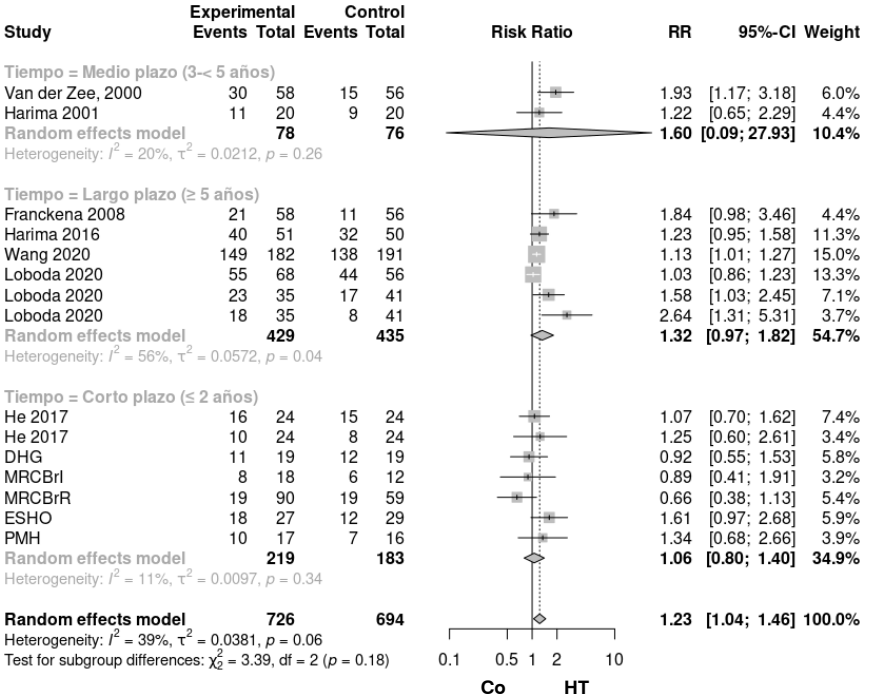
Figura 34. Análisis de sensibilidad de la supervivencia global en tumores ginecológicos



Al disponer de más de 10 estudios independientes, se llevó a cabo un análisis de subgrupos para valorar si el tiempo de supervivencia y la localización de los tumores podrían influir en el efecto de la HT observado en la estimación global (Figura 35 y 36, respectivamente).

Con respecto al tiempo de supervivencia, el análisis de subgrupos no detectó diferencias en el efecto de la HT entre los subgrupos según el tiempo de supervivencia ($Q = 3,39$; $p = 0,183$). Además, en los metanálisis individuales de cada subgrupo se observó que la heterogeneidad era baja en los grupos de supervivencia a corto y medio plazo (I^2 igual a 11 % y 20 %, respectivamente), mientras que a largo plazo la heterogeneidad era moderada ($I^2 = 56$ %). Esto es congruente con los resultados anteriores del análisis de sensibilidad, ya que en este subgrupo se encontraba el estudio de Loboda *et al.* (2020), que más incrementaba la heterogeneidad. A diferencia de los resultados del metanálisis de supervivencia global, en los metanálisis de cada subgrupo (corto, medio y largo plazo) no se encontró en ninguno de ellos diferencias significativas en la OS entre los pacientes tratados con y sin HT (Figura 35). Esto pone de manifiesto la falta de evidencia en cada uno de los tiempos de supervivencia analizados para confirmar los resultados de la estimación global.

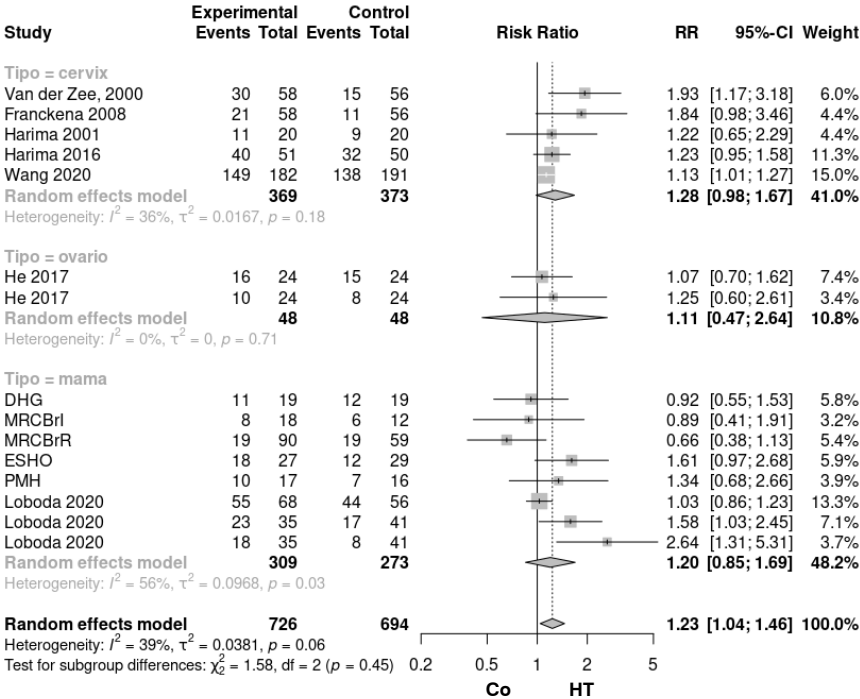
Figura 35. Análisis de subgrupos de la supervivencia global en tumores ginecológicos por tiempo de supervivencia



Al igual que en el caso anterior, el análisis de subgrupos no detectó diferencias en el efecto de la HT entre las diferentes localizaciones de los tumores valoradas (cérvix, ovario y mama) ($Q = 1,58$; $p = 0,45$), lo que sugiere que el efecto de la HT sobre la OS no se vería afectado por este factor (Figura 36).

En los metanálisis individuales de las tres localizaciones (cérvix, ovario y mama) no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia global entre los pacientes tratados con y sin HT. Lo que concuerda con los resultados observados en los subgrupos por tiempo de supervivencia. De nuevo, aunque el efecto de la HT parece ser favorable en todas las localizaciones, este efecto no es significativo en ninguna de ellas, lo que indica la falta de evidencia robusta en cada localización para confirmar la estimación del metanálisis global. En este caso, la heterogeneidad entre los estudios dentro de cada localización fue mayor, aunque se mantuvo a niveles moderados.

Figura 36. Análisis de subgrupos de la supervivencia global en tumores ginecológicos por localización



No todos los estudios que aportaban datos de supervivencia lo hacían mediante tasas de los grupos de comparación, por lo que su información no se ha podido incorporar a los metanálisis. Uno de esos estudios era el de Vasanthan *et al.* (2005) sobre cáncer de cérvix, en el que se estimó la tasa de supervivencia global de todos los pacientes a los 3 años (73,2 %). Sin embargo, el estudio no encontró diferencias significativas en la OS entre los pacientes tratados con o sin hipertermia ($p = 0,1893$). Estos resultados son congruentes con los otros estudios de cérvix incluidos en el metanálisis de subgrupos.

Por otro lado, Lodoba *et al.* (2020), además de las tasas de supervivencia a varios años incorporadas en los metanálisis, también valoraron la supervivencia en cada grupo mediante curvas de Kaplan-Meier y las compararon utilizando la prueba *log-rank*, encontrando diferencias significativas entre ellas ($p < 0,009$). Todos esos datos son congruentes con la estimación global realizada en tumores ginecológicos.

Supervivencia libre de enfermedad (DFS)

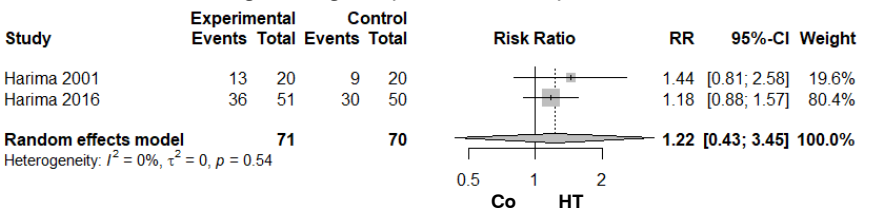
Dos estudios, ambos de cáncer de cérvix (Harima *et al.*, 2001 y Harima *et al.*, 2016) aportaban información de esta variable a 3 y 5 años de seguimiento, respectivamente (Tabla 29). A pesar de la poca información se ha realizado una combinación estadística de los datos para su visualización de manera gráfica (Figura 37).

Tabla 29. Supervivencia libre de enfermedad (DFS) de tumores ginecológicos							
Estudio	nc	DFSc n (%)	ni	DFSi n (%)	Tiempo (años)	Tto referencia	Localización
Harima, 2001	20	9 (45)	20	13 (63,6)	3	RT	Cérvix
Harima, 2016	50	30 (60,6)	51	36 (70,8)	5	RQT	Cérvix

DFSc: supervivencia libre de enfermedad grupo control; DFSi: supervivencia libre de enfermedad grupo intervención; n: número pacientes; RT: radioterapia; RQT: radioquimioterapia; QT: quimioterapia; Tto: tratamiento

† Vernon *et al.*, 1996

Figura 37. Representación de todos los datos disponibles sobre supervivencia libre de enfermedad en tumores ginecológicos (cáncer de cérvix)



La escasa información no mostraba diferencias significativas en la DFS entre los pacientes tratados con y sin HT. No había inconsistencia ($I^2 = 0\%$) aunque si se observaba imprecisión.

Supervivencia libre de recurrencia local (LRFS)

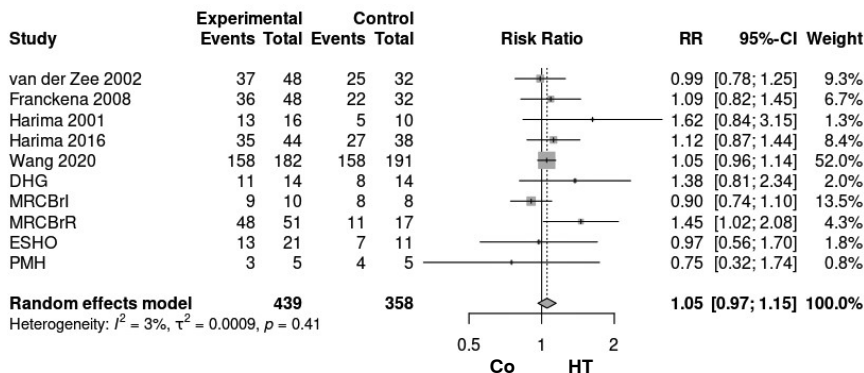
La información aportada sobre esta variable se ha recogido en la Tabla 30. En los estudios en los que se han aportado las tasas de LRFS el cálculo de los casos se ha hecho considerando los pacientes que obtuvieron RC en el tratamiento. El estudio de Wang *et al.* (2020) daba las tasas de LRFS, pero no especificaba el número de pacientes con RC; se ha utilizado el número de pacientes tal como ha sido aportado por el estudio. El metanálisis de esta variable en tumores ginecológicos se muestra en la Figura 38.

Tabla 30. Supervivencia libre de recurrencia local de tumores ginecológicos

Estudio	nRCc	TLRFSc	LRFSi	nRCi	TLRFSi	LRFSi	Tiempo	Tto	Tipo
van der Zee, 2002	32	78 %	25	48	77 %	37	3	RT	Cérvix
Franckena, 2008	32	69 %	22	48	75 %	36	12	RT	Cérvix
Harima, 2001	10	48,5 %	5	16	79,7 %	13	3	RT	Cérvix
Harima, 2016	38	71 %	27	44	80,1 %	35	5	RQT	Cérvix
Wang, 2020	191	82,7 %	158	182	86,8 %	158	5	RQT	Cérvix
DHG	14	nd	8	14	nd	11	2	RT	Mama
MRCBrI	8	nd	8	10	nd	9	2	RT	Mama
MRCBrR	17	nd	11	51	nd	48	2	RT	Mama
ESHO	11	nd	7	21	nd	13	2	RT	Mama
PMH	5	nd	4	5	nd	3	2	RT	Mama

TLRFSc: tasa de supervivencia libre de recurrencia local; LRFSi: número de pacientes libres de recurrencia local; c: grupo control; i: grupo intervención

Figura 38. Análisis de la LRFS en tumores ginecológicos



El estimador global de la LRFS calculado ha sido un $RR = 1,05$; IC 95 % $0,97 - 1,15$; $p = 0,212$. No se ha observado heterogeneidad entre los estudios (índice $Q = 9,33$ con un valor de $p = 0,407$ y un índice $I^2 = 3\%$). La HT no parece aportar ningún beneficio en la LRFS en comparación con tratamiento de referencia (Figura 37). Tampoco se observó que la HT mejorara la LRFS de forma significativa, independientemente del tiempo de seguimiento (corto, medio y largo plazo) o de la localización del tumor (cérvix o mama) (Figuras 39 y 40, respectivamente), no encontrándose en ningún caso diferencias significativas entre los grupos analizados ($Q = 0,13$; $p = 0,93$ y $Q = 0,19$; $p = 0,99$, respectivamente).

Figura 39. Análisis de la LRFS por subgrupos según el tiempo de supervivencia en tumores ginecológicos

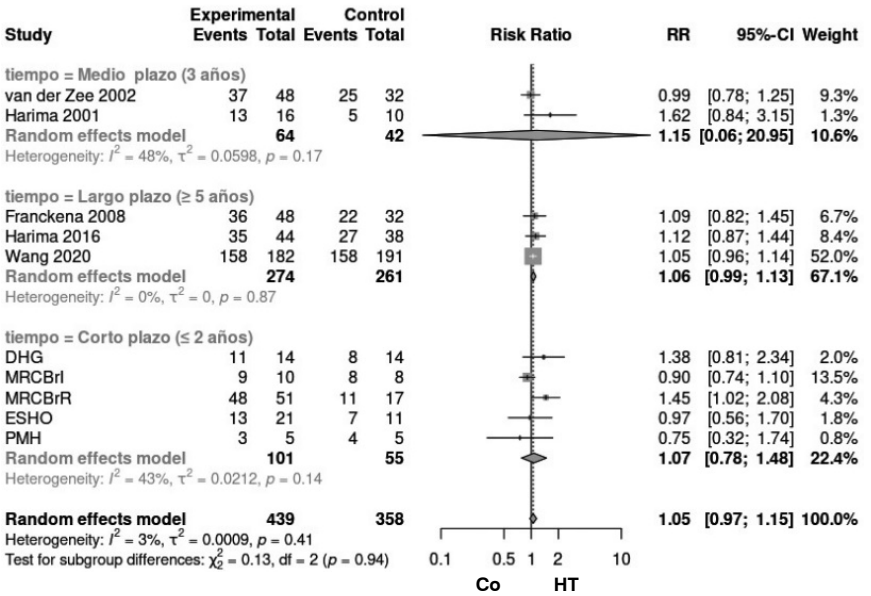
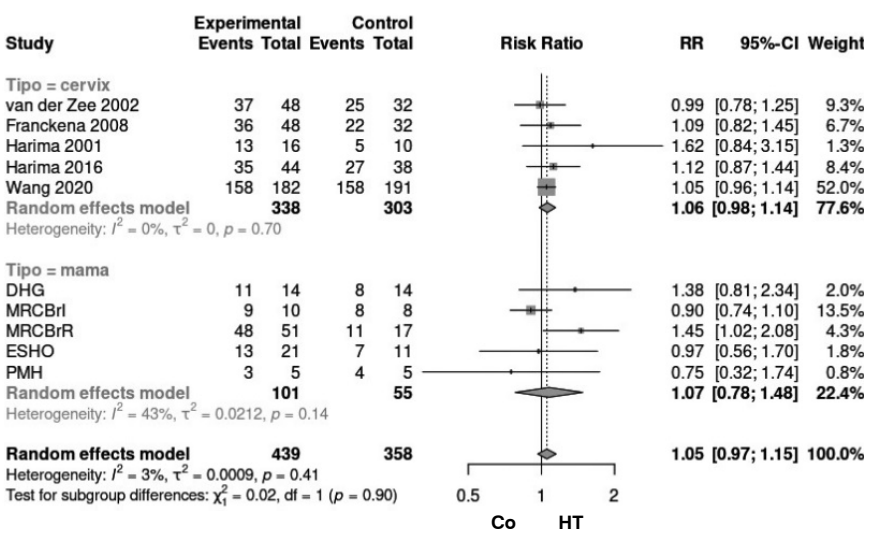


Figura 40. Análisis de la LRFS por subgrupos según la localización de los tumores en tumores ginecológicos



En resumen: la evidencia sobre la eficacia de la hipertermia (HT) coadyuvante con radioterapia (RT) y/o quimioterapia (QT) en tumores ginecológicos era muy limitada.

- Respuesta completa local: la combinación de todos los estudios de tumores ginecológicos sugiere un efecto beneficioso de la HT, con una probabilidad de respuesta local completa entre un 20-32 % mayor en comparación con los tratamientos sin HT. Aunque este beneficio fue estadísticamente significativo, el análisis de subgrupos sobre la respuesta completa:
 - No encontró diferencias significativas en la respuesta completa local del tumor entre los pacientes tratados con y sin HT en ninguna de las indicaciones valoradas: cérvix, ovario y mama.
 - La HT parecía mejorar la respuesta completa local cuando se administraba con RT, pero no se observó beneficio cuando se administraba con QT. Sin embargo, este análisis debe interpretarse con precaución debido al escaso número de estudios disponibles.
- Respuesta global u objetiva: la adición de HT al tratamiento estándar parece mejorar de manera significativa la respuesta global u objetiva al tratamiento (RC + RP), aunque la información sobre esta variable es limitada.
- Control local de la enfermedad: los datos sobre control local de la enfermedad a ≥ 3 años de seguimiento son escasos y contradictorios.
- Supervivencia global: el tratamiento de hipertermia coadyuvante con radio/quimioterapia en tumores ginecológicos parece aumentar en un 19 % la probabilidad de mejorar la supervivencia global, mostrando una tendencia a la significación estadística (IC 95 % del RR 1,01 – 1,41; muy próximo a incluir valor nulo). Sin embargo, al analizar los resultados según la localización de los tumores y el tiempo de supervivencia, no se observaron diferencias significativas de supervivencia entre pacientes tratados con y sin HT.
- Supervivencia libre de enfermedad (DFS) y supervivencia libre de recidiva local (LRFS): la adición de HT a los tratamientos de referencia no parece mejorar la DFS ni la LRFS, independientemente de la localización del tumor y del tiempo de seguimiento.

Resultados en metástasis óseas

Las estrategias de búsqueda identificaron solamente un ECA que estudiaba el tratamiento de RT sola frente al tratamiento de RT coadyuvante con hipertermia en metástasis óseas (Chi *et al.*, 2018).

Descripción y calidad de los artículos

El único estudio identificado se resume en la Tabla 31. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado en fase III llevado a cabo en Taiwan en el que se valoró el efecto de la HT coadyuvante con RT en el tratamiento de metástasis óseas dolorosas. Las características clínico-patológicas de los pacientes se han resumido en la Tabla 32. Las características principales del estudio, así como las termometría llevadas a cabo se han resumido en el material complementario (M4_metástasis ósea).

Tabla 31. Estudio de metástasis ósea incluido en el informe				
Estudio	País	n	Tratamiento referencia	Tipo de HT
Chi, 2018	Taiwan	57	RT	Radiofrecuencia

La población reclutada en el estudio estaba formada por 57 pacientes de cáncer con metástasis óseas de tumor sólido y con un grado de dolor ≥ 4 según el inventario breve del dolor (BPI). Los pacientes tenían una única lesión índice involucrando o colindando con el hueso. La lesión índice se definió como una lesión < 20 cm con el peor dolor (BPI 4) durante las últimas 24 horas, en el campo irradiado contorneado a partir de la simulación de TC y cubierto por electrodos (diámetro máximo 30 cm). De los 57 pacientes, 28 recibieron el tratamiento de referencia (RT) y 29 el tratamiento combinado de RT + HT. Las características clínicas de los pacientes de cada grupo de tratamiento se han recogido en la Tabla 32.

Las variables de resultado valoradas en el estudio fueron:

Principal:

- Tasa de respuesta completa: definida como puntuación del inventario breve del dolor (BPI) de cero sin aumento de la ingesta de analgésicos dentro de los 3 meses posteriores a la radioterapia.

Secundarias:

- Efectos adversos
- Respuesta del tumor (diferencia de la respuesta tumoral radiológica en las lesiones indicadas medibles en la semana 12 según los criterios RECIST v.1.1)

- Alivio del dolor (diferencia en la respuesta del alivio del dolor mediante la puntuación del Inventario Breve del Dolor. Para determinar el tiempo y la duración del alivio del dolor en la lesión indicada.)
- Calidad de vida (cuestionarios EORTC-C30)

Tabla 32. Características de los de los pacientes con metástasis ósea			
Características	Grupo control (RT)	Grupo intervención (RT + HT)	p
n	28	29	-
Edad (años) mediana (DS)	59,04 ± 11,26	56,86 ± 11,06	0,465
Sexo (mujeres/hombres)	13/15	12/17	0,701
Metástasis			0,881
Única	12 (42,9)	13 (44,8)	
Múltiple	16 (57,1)	16 (55,2)	
Cáncer primario			0,284
Mama/próstata	7 (25)	4 (13,8)	
Otros	21 (75)	25 (86,2)	
Localización de la lesión n (%)			0,959
Columna cervical	4 (14,3)	3 (10,3)	
Columna torácica	7 (25,0)	8 (27,6)	
Esternón, costillas, extremidades	5 (17,9)	7 (24,1)	
Columna lumbar	4 (14,3)	3 (10,3)	
Huesos pélvicos	8 (28,6)	8 (27,6)	
Profundidad de las lesiones (cm)			
Columna cervical	6,95 ± 2,07	7,40 ± 2,43	0,857
Columna torácica	14,83 ± 2,02	14,10 ± 3,42	0,397
Esternón, costillas, extremidades	4,74 ± 2,35	4,86 ± 2,97	0,755
Columna lumbar	14,95 ± 3,41	13,40 ± 1,04	1,00
Pelvis	17,13 ± 2,12	15,88 ± 17,13	0,798
Peor puntuación BPI: n (%)			0,707
4 – 6	11 (39,3)	10 (34,5)	
7 – 10	17 (60,7)	19 (65,5)	

No se observaron diferencias significativas entre los pacientes de los dos grupos en las características iniciales valoradas.

El estudio realizó el cálculo del tamaño de muestra necesario para una prueba bilateral con un Z de 0,05 y una potencia del 80 %, estimando dicho tamaño en 152 pacientes para detectar una diferencia del 15 % en la tasa de RC. El estudio realizó un análisis intermedio a los 3 años después de la primera inscripción del ensayo. El comité de seguridad decidió la finalización anticipada del estudio sobre la base de la significación estadística de la eficacia y la lentitud del reclutamiento de este ensayo, que iba a requerir otros 3 años para alcanzar el tamaño de muestra planificado originalmente.

Control de sesgos y calidad de la evidencia en metástasis ósea

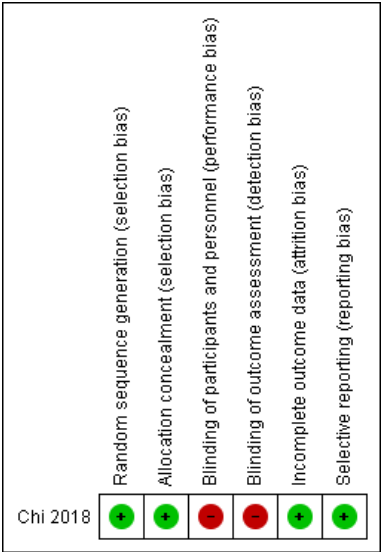
El riesgo de sesgos del estudio se muestra en la Figura 41. La principal limitación metodológica del estudio y que podría afectar a la confianza en sus resultados era el riesgo de sesgo de realización, y de detección. El ECA no incluyó el cegamiento de los pacientes ni de los profesionales implicados

en el tratamiento y en la evaluación de resultados. Esta falta de cegamiento podría afectar a la valoración e interpretación de los resultados.

En cuanto al sesgo de desgaste, los autores indicaban que se analizaron los pacientes aleatorizados en los grupos en los que fueron asignados (intención de tratar); sin embargo, es importante resaltar que en la variable de resultado de respuesta local al tratamiento (respuesta radiológica) solo valoraron los datos disponibles que suponían unas pérdidas en el seguimiento de prácticamente el 50 % de los pacientes de cada grupo. Aún así, no se ha considerado un riesgo alto de sesgo de selección al tratarse de una variable secundaria.

Al disponer de un único estudio no se ha valorado la calidad según los criterios GRADE.

Figura 41. Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo del estudio incluido



Principales resultados de seguridad

Las toxicidades encontradas en el estudio fueron consideradas leves y aceptables en ambos grupos de tratamiento. Los eventos adversos más comunes relacionados con el tratamiento estuvieron relacionados con la RT y fueron: reacción cutánea de grado 1, náuseas/vómitos y diarrea; no encontrando diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento.

En el grupo RT + HT hubo un aumento significativo del dolor por calor local (48,3 % vs. 0 %; $p < 0,001$).

Principales resultados de eficacia

Las variables estudiadas han sido:

- Respuesta completa (RC) al dolor: BPI = 0 sin aumento de la ingesta de analgésicos dentro de los 3 meses posteriores a la radioterapia.
- Respuesta completa (RC) radiológica de la lesión.
- Calidad de vida.

Respuesta completa al dolor

Los resultados de respuesta al dolor a distintos tiempos de seguimiento se muestran en la Tabla 33.

Tabla 33. Respuesta completa del dolor en metástasis óseas a 1, 2 y 3 meses tras el tratamiento			
Respuesta	RT n (%) n = 28	RT + HT n (%) n = 29	p
1 mes			
RC	4 (14,3)	7 (24,1)	0,346
No RC	24 (85,7)	22(78,6)	
2 meses			
RC	3 (10,7)	10 (34,5)	0,033
No RC	25 (89,3)	19 (65,5)	
3 meses			
RC	2 (7,1)	11 (37,9)	0,006
No RC	26 (92,9)	18 (62,1)	
Tasa acumulada 3 meses			
RC	9 (32,1)	17 (58,6)	0,045
No RC	19 (67,9)	12 (41,4)	
RC: respuesta completa al dolor			

El estudio mostró que la reducción del dolor se logró con mayor frecuencia en el grupo de RT + HT que en el grupo de RT sola (Tabla 33). La tasa de RC en el tercer mes después del tratamiento fue del 37,9 % (11/29) en el grupo RT + HT, frente al 7,1 % (2/28) en el grupo RT sola, siendo esta diferencia a favor de la HT estadísticamente significativa ($p = 0,006$). Sin embargo, la tasa RC acumulada dentro de los 3 meses posteriores tratamiento fue del 58,6 % (17/29) en el grupo RT + HT y 32,1 % (9/28) en el grupo de RT sola rozando esta diferencia la no significación estadística ($p = 0,045$). De hecho, los autores compararon las curvas de las tasas de RC acumulada de los dos grupos de tratamiento y encontraron que no había diferencias significativas entre los dos grupos ($HR = 2,066$; $p = 0,08$ y $log-rank = 3,25$; $p = 0,07$).

El control del dolor duró más en el grupo de RT + HT que en el grupo de RT sola:

- La mediana de tiempo hasta la progresión del dolor en todos los pacientes fue de 28 días en el grupo de RT sola (n = 28) y no se alcanzó la mediana en el grupo de RT + HT (*log-rank* = 25,35; *p* < 0,001; HR = 0,178 [IC 95 % 0,085 – 0,375] *p* < 0,001).
- En los pacientes con RC dentro de los 3 meses, la mediana del tiempo hasta la progresión del dolor fue de 55 días en el grupo de RT sola (n = 9), mientras que en el grupo de RT + HT la mediana no se alcanzó durante las 24 semanas del período de seguimiento del protocolo (*log-rank* = 5,65; *p* = 0,017; HR = 0,263 [IC 95 % 0,081 – 0,852] *p* = 0,026).
- En los pacientes que lograron al menos una RP (RC + RP) con el tratamiento, la mediana de tiempo hasta la progresión del dolor fue de 29 día en el grupo de RT (n = 21), mientras que en el grupo de RT + HT no se llegó a alcanzar la mediana (*log-rank* = 19,17; *p* < 0,001; HR = 0,207 [IC 95 % 0,096 – 0,447] *p* < 0,001).

Respuesta completa de la lesión (radiológica)

A la semana 12 solamente 15 pacientes (52 %) en el grupo de RT + HT y 12 pacientes (43 %) en el grupo de RT tuvieron lesiones radiológicas medibles y por lo tanto evaluables. Lo que supuso un posible sesgo de desgaste al presentar pérdidas durante el seguimiento de prácticamente el 50 % de los pacientes en cada grupo. Los datos sobre la respuesta local de la lesión mostraron que el tratamiento con RT + HT mejoraba de manera significativa la respuesta global u objetiva de las lesiones con una tasa del 73,4 % frente a la tasa del 25 % del tratamiento con RT sola (*p* = 0,014) (Tabla 34).

Tabla 34. Respuesta completa de la lesión en metástasis óseas a distintos tiempos de seguimiento			
Respuesta tumoral	RT n (%) n = 12	RT + HT n (%) n = 15	p*
RC	0 (0)	1 (6,7)	-
RP	3 (25)	10 (66,7)	0,031
EE	4 (33,3)	4 (26,7)	0,706
PE	5 (41,7)	0 (0)	-
RG	3 (25)	11 (73,4)	0,014
DCR	7 (58,3)	15 (100)	-
RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: estabilización de la enfermedad; PE: progresión de la enfermedad; RG: respuesta global u objetiva * Valor <i>p</i> estimado por los autores de este informe. Mediante Epidat (módulo: inferencia sobre parámetros, dos poblaciones, comparación de proporciones independientes con contraste bilateral)			

Calidad de vida

La evaluación de la calidad de vida mostró una mejora significativa en el primer mes para los pacientes que recibieron RT + HT. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas después del tercer mes de tratamiento. En esta variable los pacientes evaluados a los 3 meses eran muy escasos, 18 en el grupo RT + HT y 2 en RT sola.

En resumen: la evidencia de la eficacia HT coadyuvante con RT en el tratamiento de metástasis ósea procede de un único ECA. El estudio ha mostrado que:

- El tratamiento coadyuvante de RT con HT mejoraba a los 3 meses en un 30 % la respuesta completa al dolor y esta mejora era significativa ($p = 0,006$). Sin embargo, la HT no mejoraba las tasas de RC acumulada al dolor.
- El control del dolor duró significativamente más en el grupo de RT + HT que en el grupo de RT sola.
- El tratamiento con RT + HT mejoraba de manera significativa la respuesta global u objetiva de las lesiones con una tasa del 73,4 % frente al 25 % del tratamiento con RT sola ($p = 0,014$).
- La calidad de vida mejoró de forma significativa en el primer mes para los pacientes que recibieron RT + HT, aunque esta mejoría no se mantuvo después del tercer mes de tratamiento.

Resultados en melanoma

Las estrategias de búsqueda identificaron un total de 1 ECA con información del tratamiento de RT coadyuvante con hipertermia en melanoma (Overgaard *et al.*, 1995-1996).

Descripción y calidad de los artículos

El único estudio identificado se resume en la Tabla 35. Se trataba de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico en el que participaron instituciones de 8 países europeos: Dinamarca, Países Bajos, Italia, Noruega, Polonia, Francia, Gran Bretaña y Alemania. El reclutamiento de pacientes se llevó a cabo entre enero de 1986 y mayo de 1992. Las características principales del estudio, así como las termometrías llevadas a cabo se han resumido en el material complementario (M5_melanoma).

Tabla 35. Estudio de melanoma incluido en el informe

Estudio	País	n	Nº lesiones	Tratamiento referencia	Tipo de HT
Overgaard, 1995-1996	Europa	68	128	RT con electrones o fotones de alto voltaje a través de uno o múltiples portales	Microondas o Radiofrecuencia

La población constaba de 68 pacientes con un total de 128 lesiones. Se aleatorizaron las lesiones, no los pacientes. Los autores teniendo en consideración que, dado que muchos pacientes con este trastorno presentaban múltiples lesiones y que el tratamiento aplicado era local, diseñaron un protocolo para permitir la inclusión de múltiples lesiones en el mismo paciente. Se estimó que el tamaño de muestra necesario para detectar una diferencia significativa ($p < 0,05$) entre los tratamientos sería de 120 lesiones evaluables. Por lo tanto, el ensayo se diseñó para cerrarse después de que 120 lesiones evaluables hubieran alcanzado los 3 meses de seguimiento. De las 128 lesiones aleatorizadas 65 recibieron el tratamiento de referencia (RT) y 63 recibieron el tratamiento de referencia combinado con HT. Las características clínicas de los pacientes de cada grupo de tratamiento se han recogido en la Tabla 36.

Tabla 36. Características de los 128 tumores evaluables de los pacientes con melanoma

Características	Grupo control (RT)	Grupo intervención (RT + HT)
Nº lesiones	65	63
Edad (años)		
Mediana (rango)	57 (32 – 88)	59 (19 – 88)
Nº tumores en pacientes femeninas	26	26
Tamaño tumor		
Mediana (rango)	3 (1 – 14)	3 (1 – 13)
≤ 4 cm	41	40
> 4 cm	24	23
Profundidad (cm)		
Mediana (rango)	2 (1 – 7)	2 (1 – 7)
Radiación recibida		
24 Gy (3 fracciones de 8 Gy)	31	29
27 Gy (3 fracciones de 9 Gy)	34	34
Nº tumores por paciente		
Únicos	15	22
Múltiples mediana (rango)	2 (1 – 7)	2 (1 – 7)
Ubicación tumor		
Nódulos linfáticos	19	19
Piel/Tejido subcutáneo	49	44
Tipo		
Recurrencia local	9	7
Metástasis	56	56
Meses hasta recurrencia		
Mediana (rango)	14 (0 – 113)	13 (0 – 203)
Tiempo seguimiento (meses)		
Mediana (rango)	7 (3 – 65)	9 (3 – 73)

Las variables de resultado valoradas en el estudio fueron:

- Respuesta completa (a los 3 meses).
- El control local persistente.
- El daño tisular normal agudo y tardío.

El control local persistente, se estimó de forma actuarial mediante análisis de Kaplan-Meier. Los autores realizaron análisis multivariante tanto del control local mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox como de la respuesta completa a los 3 meses mediante análisis de regresión logística. El efecto del tratamiento se examinó mediante el principio de intención de tratar, y las lesiones evaluables se incluyeron en el grupo de aleatorización independientemente de si se había completado o no el tratamiento planificado.

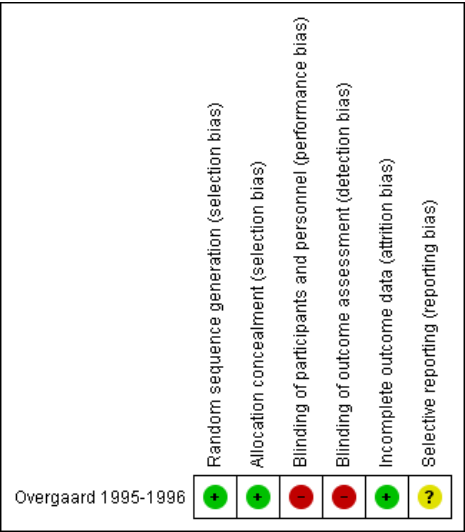
Control de sesgos y calidad de la evidencia en melanoma

La principal limitación metodológica del estudio y que podría afectar de manera significativa a la confianza en sus resultados era el riesgo de sesgo de realización, y de detección. El ECA no incluyó el cegamiento de los pacientes ni de los profesionales implicados en el tratamiento y en la evaluación de resultados. La falta de cegamiento de los evaluadores podría afectar a la interpretación y valoración de los resultados especialmente en las variables de respuesta al tratamiento. No ha sido posible localizar el protocolo del estudio por lo que no ha sido posible valorar adecuadamente la presencia o no de sesgo de información selectiva. El riesgo de sesgos del estudio se muestra en la Figura 42.

En cuanto al análisis estadístico, los autores consideraron la tendencia a que las lesiones tratadas dentro de un individuo tuvieran resultados similares, por lo que asignaron aleatoriamente los diferentes tratamientos a pares de tumores en un individuo. Esto implicaba que la suposición estándar de independencia estadística entre los tumores no es estrictamente válida. Sin embargo, debido a que más de la mitad de los pacientes tenían solo 1 tumor y a que cada lesión se siguió de forma independiente, consideraron poco probable que esta combinación de lesiones múltiples haya tenido una influencia importante en los efectos estimados del tratamiento.

Al disponer de un único estudio no se ha valorado la calidad según los criterios GRADE.

Figura 42. Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para cada estudio incluido



Principales resultados de seguridad

El cumplimiento de la radioterapia fue bueno y todos los pacientes recibieron el tratamiento planificado. La toxicidad aguda por radiación fue aceptable y no fue significativamente diferente en los dos brazos de tratamiento, tampoco se observó diferencias en la fibrosis tardía inducida por radiación.

La hipertermia fue en general bien aceptada y en el 73 % de los tratamientos no se notó dolor ni molestias. Se observó dolor leve en el 13 % de las sesiones de calor, dolor moderado en el 8 % y solo en el 6 % de los tratamientos el dolor fue tan intenso que se interrumpió o detuvo el tratamiento.

Principales resultados de eficacia

Las variables estudiadas han sido:

- Respuesta tumoral al tratamiento: determinada como respuesta completa y respuesta parcial.
- Control local persistente.
- Respuesta al tratamiento.

Los resultados de respuesta al tratamiento se muestran en la Tabla 37.

Tabla 37. Respuesta local a corto plazo (3 meses) en las 128 lesiones evaluadas			
Tipo de respuesta	RT n = 65	RT + HT n = 63	p*
Respuesta completa (RC)	23	39	0,003
Respuesta parcial (RP)	24	17	
Respuesta global u objetiva (RG)	47	56	0,02
No respuesta (NR)	18	7	

* Aportada en el estudio

El estudio mostró que el tratamiento con HT coadyuvante con RT mejoraba de forma significativa la respuesta completa al tratamiento ($p = 0,003$) y la respuesta global u objetiva ($p = 0,02$).

Control persistente de la enfermedad

El análisis del control persistente mediante análisis de Kaplan-Meier mostró que a los 2 años la probabilidad de control local en el grupo de HT + RT era del 46 % mientras que en el grupo de RT sola era de un 28 %, siendo esta diferencia entre los grupos significativa ($p = 0,00569$).

En resumen: la evidencia de la eficacia HT coadyuvante con RT en melanoma procede de un único ECA con riesgo de sesgos, lo que compromete la generalización de los resultados. El estudio ha mostrado que:

- El tratamiento coadyuvante de HT con RT mejoraba de forma significativa la respuesta completa, la respuesta global u objetiva (RC + RP) a los 3 meses de seguimiento y el control de la enfermedad a los 2 años.
- No hay evidencia sobre la supervivencia, solo se dispone de datos de variables intermedias por lo que no se conoce el efecto de la HT en el curso real de la enfermedad.

Resultados en cáncer de pulmón

Las estrategias de búsqueda identificaron un total de 3 ECA con información del tratamiento de RT/QT coadyuvante con hipertermia en cáncer de pulmón (Tabla 38).

Descripción y calidad de los artículos

Los estudios identificados se resumen en la Tabla 38. Las características principales de los estudios, así como las termometrías llevadas a cabo en cada uno de ellos se han resumido en el material complementario (M6_tumores pulmón).

Tabla 38. Estudios cáncer de pulmón incluidos en el informe

Estudio	País	n	Tratamiento referencia	Tipo de HT
Mitsumori, 2007	China, Corea, Ucrania y Japón	80	RT con haz externo	Radiofrecuencia
Shen, 2011	China	80	QT: gemcitabina + cisplatino	Radiofrecuencia
Zhou, 2019	China	136	QT: mitomicina + cisplatino	Alta frecuencia

Los tres estudios de cáncer de pulmón representaban una población total de 296 pacientes de los cuales 148 recibieron los tratamientos de referencia (RT o QT) y 148 recibieron los tratamientos de referencia combinados con HT. Los estudios fueron llevados a cabo principalmente en China, uno de ellos (Mitsumori *et al.*, 2007) reclutó pacientes en otros países, aunque su número representa una muestra muy pequeña (n = 35) en el total de la población. Las características clínicas de los pacientes de cada grupo de tratamiento reclutados en los tres estudios se han recogido en la Tabla 39 no encontrando los autores diferencias significativas entre los dos grupos de comparación en ninguna de las características clínicas iniciales valoradas en cada uno de ellos.

En general, la población analizada en este informe estaba formada por 296 pacientes con cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas (NSCLC) con una edad media > 59 años de los que el 64,5 % eran hombres y el 35,5 % mujeres. El 43 % de los NSCLC eran de tipo escamoso y 54 % de tipo adenocarcinoma; el restante 3 % era de otro tipo no especificado.

Tabla 39. Características clínico-patológicas de los pacientes con cáncer de pulmón

Características	Mitsumori, 2007		Shen, 2011		Zhou, 2019	
n	80		80		136	
Edad años	Mediana/rango		Media		Media/rango	
	GC: 62/38 – 73		GC: 59		GC: 75/65 – 87	
	GHT: 59/30 – 75		GHT: 61		GHT: 73/66 – 86	
Sexo	GC:		GC:		GC:	
	85 % hombres		75 % hombres		44 % hombres	
	15 % mujeres		25 % mujeres		56 % mujeres	
	GHT:		GHT:		GHT:	
	80 % hombres		80 % hombres		49 % hombres	
	20 % mujeres		20 % mujeres		51 % mujeres	
Histología	GC		GC		GC	
	Escamoso	62,5 %	Escamoso	20 %	Escamoso	41 %
	Adeno	27,5 %	Adeno	80 %	Adeno	59 %
	Otros	10,0 %				
Tamaño del tumor (cm³)	GHT		GHT		GHT	
	147,0		108,6		nd	
Estadio TNM	GC		GC		GC	
	IIB	25,0 %	IIB	40 %	II	79 %
	IIIA	42,5 %	IV	60 %	III	21 %
	IIIB	32,5 %				

GC: grupo control; GHT: grupo hipertermia

En cuanto a las intervenciones valoradas en Shen *et al.* (2011) y Zhou *et al.* (2019) el tratamiento de referencia fue quimioterapia con gemcitabina y cisplatino, mientras que en Mitsumori *et al.* (2007) el tratamiento de referencia fue radioterapia.

Por lo tanto, del total de los 296 pacientes con cáncer de pulmón analizados 80 (27 %) fueron tratados con RT (40 con y 40 sin HT) y 216 (73 %) con QT (108 con y 108 sin HT).

Mitsumori *et al.* (2007) y Shen *et al.* (2011) tenían como variable de resultado principal la respuesta local al tratamiento y la supervivencia. Por su parte, el estudio de Zhou *et al.* (2019) se centró principalmente en la determinación de los niveles de sPD-L1 (ligando de proteína de muerte programada 1 soluble), de subtipos linfocitos T y del marcador tumoral CEA (antígeno carcinoembrionario) como medidas de eficacia del tratamiento. Además, aportaban la respuesta local al tratamiento a los tres meses y las tasas de supervivencia a los 3 años.

Control de sesgos y calidad de la evidencia en cáncer de pulmón

Los estudios presentaban serias limitaciones metodológicas que afectaban de manera significativa a la confianza en sus resultados. Entre estas limitaciones destacaban el riesgo de sesgo de selección y de realización, y de detección. Ninguno de los estudios explicitaba el método de aleatorización, por lo que no garantizaba la ocultación de la secuencia; de ahí que se haya considerado un riesgo incierto de sesgo. Sin embargo, en Mitsumori *et al.* (2007) al tratarse de un estudio multicéntrico con pacientes aleatorizados de manera estratificada por centro, estadio e histopatología, aunque no lo explicitaban, la estratificación implica un registro único y una herramienta para realizarla por lo que se ha considerado que en este caso el proceso tenía poco riesgo de sesgo.

En cuanto al riesgo de sesgo de realización y detección, ninguno de los ECA incluyó el cegamiento de los pacientes ni de los profesionales implicados en el tratamiento y en la evaluación de resultados. En estos estudios, tal y como ya se ha mencionado anteriormente, es difícil cegar a los pacientes con respecto a si se realizó o no el tratamiento de HT, pero esta falta de cegamiento no es probable que influya en las medidas de resultado clínicas. Sin embargo, la falta de cegamiento de los evaluadores sí que podrían afectar a la interpretación y valoración de los resultados especialmente en las variables de respuesta al tratamiento, no afectando tanto a variables como la supervivencia o mortalidad que son variables objetivas. En el caso de Shen *et al.* (2011) el sesgo se ha considerado incierto ya que no hay cegamiento de los evaluadores en la variable principal (respuesta al tratamiento), sin embargo, si mencionan que la valoración de la calidad de vida se hizo de forma cegada. Estas apreciaciones en el control del sesgo de evaluación han sido consideradas a la hora de valorar la calidad

de la evidencia según GRADE ya que dicha calidad se ajusta por variables de resultado.

El estudio de Mutsimori *et al.* (2007) presentaba resultados incompletos, con pérdida de pacientes a lo largo del estudio (sesgo de desgaste). Así, al final del tratamiento 29 de los 80 pacientes (36,3 %) no fueron evaluables o estaban perdidos; observándose que estas pérdidas estaban balanceadas entre los dos grupos (14 en RT y 15 en RT + HT); y a los 3 meses de seguimiento 34 pacientes (42,5 %) no eran evaluables o estaban perdidos, aunque seguían siendo similares en cada grupo (16 en RT y 18 RT + HT). Estos datos incompletos, pérdida de pacientes de más del 20 %, no permite garantizar el control de sesgo de desgaste; por lo que en este caso se ha considerado incierto dicho control. De igual manera, en Zhou *et al.* (2019) aunque no comunicaban pérdidas de pacientes, solo aportaban datos de 40 pacientes de los 68 que habían sido aleatorizados a cada grupo, al menos en la variable de respuesta al tratamiento. No sabemos por lo tanto si los resultados de las demás variables eran de 68 o 40 pacientes por grupo (sesgo de desgaste). Por otra parte, no ha sido posible localizar el protocolo de ninguno de los estudios por lo que no ha sido posible valorar adecuadamente la presencia o no de sesgo de información selectiva. Sin embargo, en el caso de Zhou *et al.* (2019) aunque informaban de las medidas de resultado esperadas la presentación de los datos ha sido incompleta y confusa. Por ejemplo, en la variable OS daban las tasas, pero la p que aportaban era la del *long-rank* ($p = 0,043$ rozando la no significación, pero $< 0,05$); sin embargo, al calcular los autores de este informe la p de las tasas de supervivencia se observó que no había diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,121$). Igualmente, en la variable de respuesta local al tratamiento los autores aportaban la respuesta global u objetiva que resultaba más favorables al tratamiento con HT que la DCR (sesgo de notificación selectiva).

El riesgo de sesgos global y el de cada estudio concreto se muestran en las figuras 43 y 44, respectivamente. Como muestran las figuras los estudios no presentaban en general un buen control de sesgos con importantes deficiencias en su diseño.

La calidad de la evidencia según los criterios GRADE para las variables principales del informe se muestra en la Tabla 40 y su evaluación se ha resumido en el material complementario (M6_tumores pulmón). En el sistema GRADE la calidad de la evidencia refleja el grado en el que estamos seguros que el efecto estimado es correcto (Schünemann *et al.*, 2017). En general, la calidad de la evidencia de la hipertermia en cáncer de pulmón de células no pequeñas era baja o muy baja debido a que el cuerpo de la evidencia tiene importantes deficiencias metodológicas en el control de sesgos y a la falta de información óptima que afectaba a la imprecisión de los resultados. Por consiguiente, se necesitan más estudios antes de obtener conclusiones reales.

Figura 43. Gráfico de riesgo de sesgo: cada elemento de riesgo de sesgo presentado como porcentajes en todos los estudios incluidos

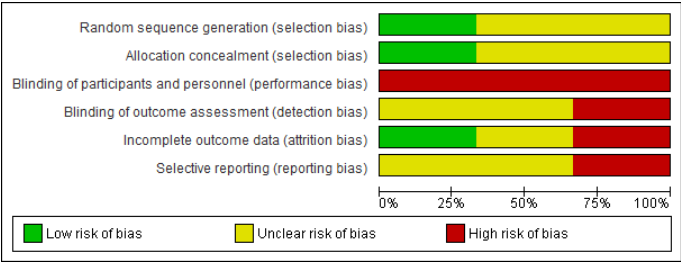


Figura 44. Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para cada estudio incluido

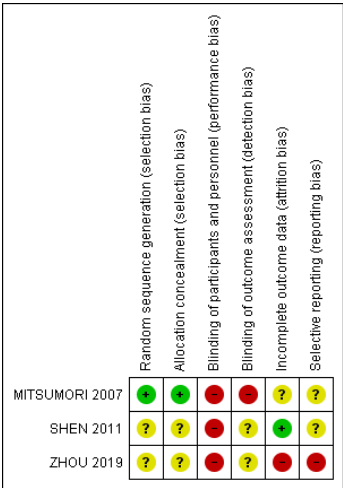


Tabla 40. Valoración la calidad de la evidencia en cáncer de pulmón según criterios GRADE	
	S I El Im
Respuesta completa	MUY BAJA (-2 + + -1)
Respuesta global u objetiva	BAJA (-2 + + +)
Control local de la enfermedad (DCR)	MUY BAJA (-2 + + -1)
Supervivencia global (OS)	MUY BAJA (-2 + + -1)
S: sesgos; I: inconsistencia; El: evidencia indirecta; Im: imprecisión	
Alta: alta confianza en los resultados. El cuerpo de la evidencia tiene pocas o ninguna deficiencia. Creemos que los resultados son concluyentes y más estudios no alteraran los mismos	
Moderada: moderada confianza en los resultados. El cuerpo de la evidencia tiene alguna deficiencia. Creemos que los resultados probablemente son concluyentes, pero quedan algunas dudas	
Baja: confianza limitada en los resultados. El cuerpo de la evidencia tiene importantes deficiencias. Se necesitan más estudios antes de obtener conclusiones reales	
Muy baja: sin confianza en los resultados. No es apropiado establecer conclusiones, bien porque no hay evidencia o porque la evidencia disponible presenta deficiencias inaceptables	

Principales resultados de seguridad

De los tres estudios incluidos solamente dos aportaban datos sobre la seguridad de la tecnología centrados fundamentalmente en la descripción de la toxicidad y los efectos adversos encontrados en los grupos de comparación (Mitsumeori *et al.*, 2007; Shen *et al.*, 2011). Si bien solo Shen *et al.* (2011) explicita los criterios utilizados para la toxicidad [National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTCAE, v.2.0)].

El grado de las toxicidades descritas en los estudios en cada uno de los dos grupos de tratamiento (Control vs. HT) se han resumido en la Tabla 41.

Tabla 41. Toxicidades descritas en los estudios		
Estudio	Grupo control (nº eventos/nº pacientes)	Grupo HT (nº eventos/nº pacientes)
Mitsumeori <i>et al.</i> , 2007	Toxicidad aguda: 9/40 Grado 2: 8/40 Grado 3: 1/40	Toxicidad aguda: 6/40 Grado 2: 4/40 Grado 3: 2/40
	Toxicidad tardía: 3/40 Grado 2: 3/40	Toxicidad tardía: 3/40 Grado 2: 3/40
Shen <i>et al.</i> , 2011	Toxicidad: 115/40 Grado 1:64/40 Grado 2: 33/40 Grado 3: 16/40 Grado 4: 2/40	Toxicidad: 114/40 Grado 1:60/40 Grado 2: 34/40 Grado 3: 20/40 Grado 4: 0/40

Las toxicidades encontradas en los dos estudios son diferentes y están más relacionadas con el tratamiento de referencia que con la hipertermia. En el estudio de Mitsumori *et al.* (2007) donde el tratamiento de referencia era RT, las toxicidades agudas descritas han sido dermatitis, necrosis grasa, esofagitis y neumonitis y las toxicidades tardías han sido 3 casos en cada grupo de neumonitis/fibrosis pulmonar. Por el contrario, en Shen *et al.* (2011) donde el tratamiento de referencia era la QT las toxicidades de grado ≥ 3 descritas fueron: afectación de hemoglobina, de neutrófilos, de plaquetas, náuseas y vómitos, diarrea y disfunción renal.

En general los estudios consideraban que la tecnología era bien tolerada y sin toxicidades adicionales a las del tratamiento de referencia, no encontrando diferencias significativas entre los grupos de comparación.

Principales resultados de eficacia

Las variables estudiadas en los ensayos clínicos han sido:

- Respuesta al tratamiento: determinada como respuesta completa, respuesta parcial, estabilización de la enfermedad y progresión de la enfermedad.
- Supervivencia.
- Respuesta inmune: determinada por los niveles de sPD-L1, de los subtipos de linfocitos T y del marcador tumoral CEA.

Respuesta al tratamiento

Los resultados de respuesta al tratamiento encontrados en los tres estudios se muestran en la Tabla 42.

Tabla 42. Respuesta local a corto plazo al tratamiento de los estudios de cáncer de pulmón (NSCLC)												
Estudio	Grupo control (n)						Grupo intervención (HT) (n)					
	nc	RCc	RPc	EEc	RGc	DC	ni	RCi	RPi	EEi	RGi	DC
A término de tratamiento												
Mitsumeori <i>et al.</i> , 2007	40	1	14	11	15	26	40	3	15	7	18	25
Shen <i>et al.</i> , 2011	40	0	17	19	17	36	40	1	18	18	19	37
A 3 meses de seguimiento												
Mitsumeori <i>et al.</i> , 2007	40	2	13	6	15	21	40	2	15	4	17	21
Zhou <i>et al.</i> , 2019	68	nd	nd	nd	46	nd	68	nd	nd	nd	59	nd
n: número de pacientes; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: estabilización de la enfermedad; RG: respuesta global u objetiva (RC + RP); DC: control de la enfermedad (RC + RP + EE); nd: no descrito												

Los estudios proporcionaban datos de respuesta local al tratamiento a distintos tiempos de seguimiento, aunque en todos los casos se trató de un seguimiento a corto plazo. Los datos de Shen *et al.* (2011) corresponden al final de tratamiento, mientras que los de Zhou *et al.* (2019) se refieren a los 3 meses; por su parte Mitsumori *et al.* (2007) aportaba datos en ambos tiempos.

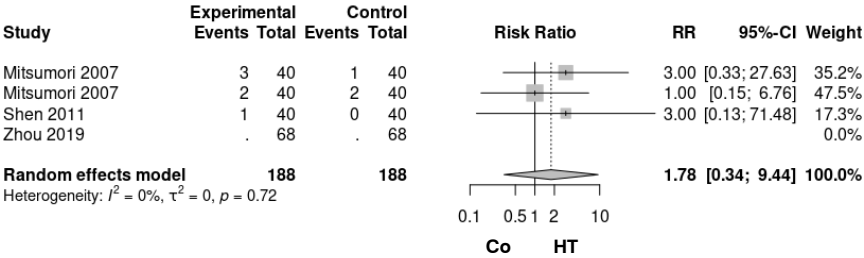
El estudio de Zhou *et al.* (2019), aunque según los autores aleatorizaron 136 pacientes en dos grupos de 68, solamente daban datos de tratamiento de 40 pacientes en cada grupo, sin explicar a qué se debieron las pérdidas de pacientes. Los datos de la tabla muestran los resultados por intención de tratar, tal y como lo hicieron Mitsumori *et al.* (2007) al dar sus resultados.

Respuesta completa

La respuesta completa (RC) local al tratamiento se ha resumido en la Figura 45.

El metanálisis resultante de la combinación de todos los resultados disponibles no encontró heterogeneidad entre los estudios incluidos ($Q = 0,67$; $p = 0,72$; con una $I^2 = 0,0 \%$); aunque el número de estudios y de casos es muy escaso. Tampoco se han detectado diferencias significativas en la RC al tratamiento entre los grupos control y el grupo con HT, aunque el efecto del tratamiento en los estudios es a favor de la HT el posible beneficio no es significativo estadísticamente ($RR = 1,78$; IC 95 % 0,34 – 9,44; $p = 0,276$).

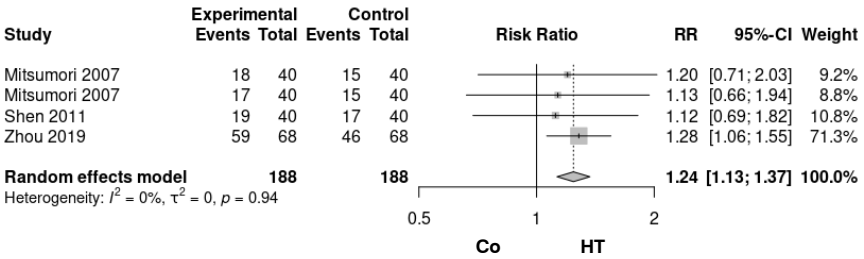
Figura 45. Análisis de la respuesta completa (RC) en cáncer de pulmón (NSCLC)



Respuesta global u objetiva

La variable respuesta global u objetiva considerada como la suma de RC y RP, ha sido valorada en los 3 estudios (Figura 46).

Figura 46. Análisis de la respuesta global u objetiva (RG) en cáncer de pulmón (NSCLC)



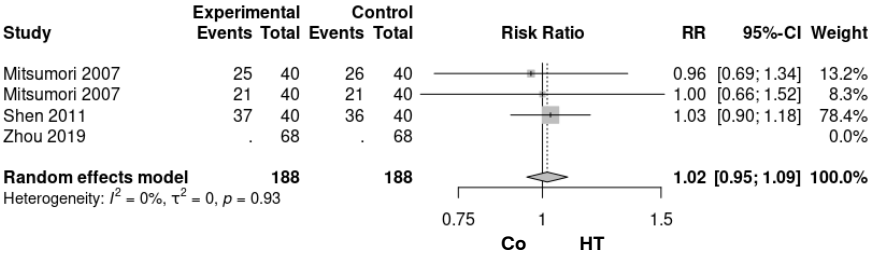
Al contrario que pasa con la respuesta completa el tratamiento con HT parecía mejorar de forma significativa la respuesta global frente al tratamiento de referencia (RR = 1,24; IC 95 % 1,13 – 1,37; $p = 0,006$). Además, no se detectó heterogeneidad entre los estudios ($Q = 0,42$; $p = 0,94$; con una $I^2 = 0,0 \%$).

Control local de la enfermedad (DC)

Solamente dos estudios proporcionaban datos de control de la enfermedad, el análisis de esta variable se muestra en la Figura 47.

El tratamiento con HT no parece mejorar de forma significativa el control de la enfermedad (DC), el análisis estimó un RR = 1,02 (IC 95 % 0,95 – 1,09; $p = 0,421$). Al igual que en los casos de las variables anteriores (RC y RG) en el DC no se observó heterogeneidad entre los estudios incluidos ($Q = 0,14$; $p = 0,93$ y una $I^2 = 0 \%$).

Figura 47. Análisis del control de la enfermedad (DC) en cáncer de pulmón (NSCLC)



Los datos mostrados por los dos estudios analizados Mitsumori *et al.* (2007) y Shen *et al.* (2011) son similares a los mostrados en el estudio de Zhou *et al.* (2019). Este último estudio, aunque no aportaba explícitamente los resultados de esta variable, en la figura 1 de su artículo mostraba que las diferencias en la DCR entre los dos grupos de tratamiento eran menores que las observadas en la respuesta global u objetiva. La extracción de los datos de pacientes de dicha figura sugiere que la DCR en el grupo de QT sola sería de 35 pacientes y la DCR en el grupo QT + HT el número de pacientes con control de la enfermedad sería de 38.

Supervivencia

Supervivencia global

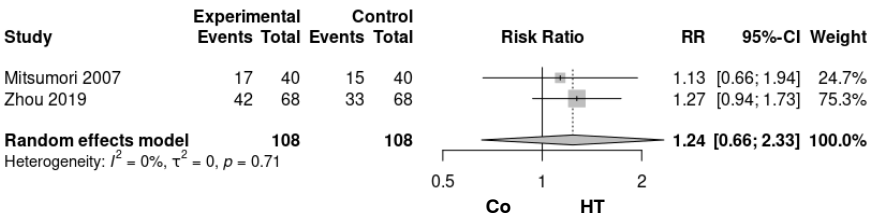
Solamente 2 ECA de los tres disponibles mostraron datos sobre supervivencia global, aunque el tiempo de supervivencia variaba de uno a otro; Mitsumori *et al.* (2007) daba datos de OS a un año y Zhou *et al.* (2019) a tres años. Los datos aportados por los estudios eran las tasas de supervivencia y también presentaban las curvas de supervivencia con la *p* correspondiente al HR (Tabla 43).

Tabla 43. Tasa de supervivencia global (OS) en cáncer de pulmón (NSCLC)								
Estudio	nc	Sc (%)	Vc	ni	Si (%)	Vi	Tiempo (años)	p (HR)
Mitsumori <i>et al.</i> , 2007	40	38,1	15	40	43,0	17	1	0,868
Zhou <i>et al.</i> , 2019	68	48,5	33	68	61,7	42	3	0,045

n: número de pacientes; Sc: tasa supervivencia grupo control; Si: tasa supervivencia grupo intervención; Vc: pacientes vivos grupo control; Vi: pacientes vivos grupo intervención; p: valor aportado por los estudios correspondientes a la HR de las curvas de supervivencia, no se corresponden a la p de las tasas de supervivencia

La combinación de los datos de OS proporcionados por los estudios indicaba que el tratamiento coadyuvante con HT no mejoraba de forma significativa la tasa de supervivencia global (RR = 1,24; IC 95 % 0,66 – 2,33; *p* = 0,147); no observándose heterogeneidad entre los estudios (*Q* = 0,13; *p* = 0,71 y una *I*² = 0 %) (Figura 48).

Figura 48. Análisis de la combinación de los datos de supervivencia global en cáncer de pulmón (NSCLC) tratados con y sin HT



Otras variables de resultado

Supervivencia libre de progresión local

Solamente Mitsumori *et al.* (2007) valoraron la supervivencia libre de progresión local a 1 año (Tabla 44). Los autores encontraron diferencias significativas en esta variable entre los pacientes tratados con y sin HT coadyuvante con RT a favor del tratamiento con HT.

Tabla 44. Tasa de Supervivencia libre de progresión en cáncer de pulmón (NSCLC)						
Estudio	Grupo Control		Grupo HT		p	Tiempo (años)
	nc	n (%)	ni	n (%)		
Mitsumori 2007	40	12 (29 %)	40	27 (67,5 %)	0,036	1

nc: pacientes del grupo control; ni: pacientes del grupo intervención (HT)

Calidad de vida

El estudio de Shen *et al.* (2011) valoraba la calidad de vida de los pacientes mediante el índice CBR (*Clinical Benefit Response*) para tumores incurables. El CBR es un índice clínico para tumores incurables y ha sido el utilizado para evaluar la mejora de la calidad de vida.

Los autores encontraron que el tratamiento con HT mejoraba la calidad de vida a corto plazo (seguimiento 4 semanas), con una tasa de mejora en el 82,5 % (33/40 pacientes) frente al tratamiento estándar (19/40 pacientes); siendo esta diferencia significativa ($p < 0,05$). Sin embargo, al analizar el impacto de la HT en los componentes individuales del índice (reducción de analgésico, alivio del dolor, aumento de peso y estado funcional de Karnofsky) no encontraron diferencias significativas entre los pacientes con y sin HT en ninguno de ellos.

Niveles de sPD-L1, CEA y subtipos de linfocitos T

Por su parte, el estudio de Zhou *et al.* (2019) valoraba como medida de eficacia de la HT los niveles de sPD-L1, de CEA y los subtipos de linfocitos T; para ello realizaron medidas antes y después del tratamiento. Los resultados encontrados mostraron que:

- Los niveles de sPD-L1 pretratamiento no eran significativamente diferente entre los dos grupos. Después de los respectivos tratamientos, los niveles de sPD-L1 en ambos grupos disminuyeron, disminución que fue más evidente en el grupo de combinación con HT ($p = 0,008$).
- Los niveles séricos de CEA fueron significativamente más bajos en ambos grupos después del tratamiento. El nivel de CEA en el grupo de combinación fue significativamente menor que en el grupo de tratamiento individual sin HT ($p = 0,036$).
- No se encontraron diferencias notables en los niveles preterapéuticos de CD4+, CD3+, CD8+ y CD29+ entre los dos grupos. Después de 3 meses de tratamiento, el nivel de CD8+ disminuyó, mientras que los niveles de CD4+, CD3+ y CD29+ aumentaron en ambos grupos ($p < 0,05$). Se encontraron niveles más bajos de CD8+ y más altos de CD4+, CD3+ y CD29+ en el grupo de combinación que en los del grupo de tratamiento individual ($p < 0,05$).

En resumen: la evidencia de la eficacia HT coadyuvante con RT y/o QT en cáncer de pulmón NSCLC era muy escasa, y de calidad muy baja, lo que compromete la fiabilidad de los resultados.

- No parece que el tratamiento coadyuvante con HT mejore de forma significativa la respuesta completa del tumor ni el control local de la enfermedad (DC). Aunque, parece mejorar de manera significativa la respuesta global u objetiva al tratamiento (RC + RP).
- HT no parece mejorar de forma significativa la tasa de supervivencia global (RR = 1,24; IC 95 % 0,66 – 2,33; $p = 0,147$); no observándose heterogeneidad entre los estudios.

Resultados en sarcoma

Las estrategias de búsqueda identificaron un total de 3 referencias todas ellas correspondientes a 1 ECA que valoraba la eficacia del tratamiento neoadyuvante de QT con y sin hipertermia coadyuvante en sarcoma de partes blandas localizados de alto riesgo (Issels *et al.*, 2010, 2018; Angele *et al.*, 2014). Las referencias presentaban resultados a corto y largo plazo, así como varios análisis estadísticos de los mismos.

- Issels *et al.* (2010): resultados primarios del estudio.
- Issels *et al.* (2018): resultados a largo plazo.
- Angele *et al.* (2014): resultados de un subgrupo de pacientes con resección R0/R1 de sarcoma abdominal y retroperitoneal.

Descripción y calidad de los artículos

El único estudio identificado se resume en la Tabla 45. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico en fase III realizado en nueve instituciones de Europa y Estados Unidos (seis centros en Alemania, uno en Noruega, uno en Austria, uno en Estados Unidos). El reclutamiento de pacientes se llevó a cabo entre julio 1997-noviembre 2006.

Tabla 45. Estudio de sarcoma incluido en el informe				
Estudio	País	n	Tratamiento referencia	Tipo de HT
Issels <i>et al.</i> , 2010, 2018	Europa (Alemania, Noruega, Austria)	341	QT de inducción y posterior con: etopósido, ifosfamida y doxorubicina	Radiofrecuencia
Angele <i>et al.</i> , 2014	Estados Unidos			Sistema de hipertermia locorregional BSD-2000

La población adulta con sarcoma de partes blandas localizados de alto riesgo reclutada en el estudio estaba formada por 341 pacientes aleatorizados a los dos grupos de tratamiento, 172 pacientes recibieron el tratamiento de referencia (QT) y 169 el tratamiento combinado de QT + HT.

Las características clínicas de los pacientes de cada grupo de tratamiento se han recogido en la Tabla 46.

Tabla 46. Características de los pacientes con sarcoma

Características	QT	QT + HT
n	172	169
Edad (años)		
Mediana (rango)	52 (19 – 70)	51 (18 – 70)
Sexo (mujeres/hombres): n	78/94	74/95
Tamaño tumor: n (%)		
5,0 – 7,9 cm	50(29,1)	46 (27,2)
8,0 – 12,0 cm	58 (33,7)	51 (30,2)
> 12,0 cm	64 (37,2)	72 (42,6)
Tamaño del tumor (cm)		
Mediana	11,0	11,3
Rango	5,0 – 36,9	5,0 – 40,0
Estado funcional de la OMS: n (%)		
0	115 (66,9)	110 (65,1)
1	50 (29,1)	51 (30,2)
2	7 (4,1)	8 (4,7)
Ubicación del tumor: n (%)		
No en extremidades	96 (55,8)	96 (56,8)
En extremidades	76 (44,2)	73 (43,2)
Grado histológico: n (%)		
G2	77 (44,8)	84 (50)
G3	94 (54,7)	84 (59)
Patología: n (%)		
Liposarcoma	30 (17,4)	31 (18,3)
Leiomyosarcoma	27 (15,7)	27 (16,0)
Sarcoma sinovial	20 (11,6)	25 (14,8)
Sarcoma NOS	38 (22,1)	35 (20,7)
Otros sarcomas*	39 (23,7)	38 (22,5)
Sarcomas de tejidos no blandos**	5 (2,9)	2 (1,2)
Sarcomas sin examinar	13 (7,6)	11 (6,5)
Presentación del tumor. n (%)		
Primario	84 (48,8)	78 (46,2)
Recurrente	18 (10,5)	19 (11,2)
Cirugía previa	70 (40,7)	72 (42,6)

NOS: su localización se encuentra en los huesos y tejidos blandos

* Angiosarcoma, rhabdoidosarcoma, fibrosarcoma, mixofibrosarcoma, tumores de la vaina nerviosa, tumores del estroma gastrointestinal, sarcoma epiteloide, sarcoma alveolar de partes blandas, condrosarcoma mixoide extraesquelético, NOS miogénico, hemangiopericitoma o tumor fibroso solitario maligno, sarcoma de Ewing, miofibrosarcoma

** Linfoma anaplásico de células grandes, neoplasia sólida pseudopapilar de páncreas, linfoma pleomórfico de células T, carcinoma neuroendocrino, linfoma de Burkitt atípico, tumor de células gigantes de la vaina del tendón, condrosarcoma (no mesenquimatoso)

No se observaron diferencias significativas en las características clínicas iniciales entre los dos grupos de estudio. Todos los pacientes recibieron QT de inducción con varios ciclos de etopósido, ifosfamida y doxorubicina con y sin HT según el grupo al que fueron asignados aleatoriamente. A continuación, se realizó una evaluación de la respuesta tumoral mediante imágenes y se les administró de terapia local posible la considerada como más adecuada (cirugía y/o radioterapia). Se fomentó la extirpación definitiva de los tumores en todos los pacientes dentro de las 4 a 6 semanas posteriores a la terapia de inducción, incluida la resección repetida si estaba indicada. En aquellos casos de progresión temprana, se consideró a los pacientes para la resección inmediata del tumor (incluida la amputación). En los pacientes en los que estaba indicada la radioterapia la dosis establecida fue de 50 – 60 Gy totales, con fracciones diarias de 1,8 – 2,0 Gy, y un refuerzo de hasta 66 Gy a las

4 – 6 semanas después de la cirugía. Las dosis recomendadas se ajustaron en función de la situación individual y de la sensibilidad del tejido adyacente a la RT. Finalmente, se administraron otros cuatro ciclos del tratamiento asignado (QT o QT + HT) como terapia posterior a la inducción. Los tratamientos recibidos en cada grupo se resumen en la Tabla 47.

Tabla 47. Tratamientos recibidos en cada grupo de comparación			
Tratamiento	QT	QT + HT	p
n	172	169	
Tratamiento completo QT de inducción	146 (84,9 %)	151 (89,3 %)	0,219
7 – 8 sesiones de HT	-	129 (76,3 %)	-
1 – 6 sesiones de HT	-	33 (19,5 %)	-
0 sesiones de HT	-	7 (4,1 %)	-
Cirugía	154 (89,5 %)	155 (91,7 %)	0,490
Intervalo entre tratamiento inducción y cirugía en semanas [mediana (rango)]	5,7 (4,3 – 7,9)	5,9 (4,9 – 7,7)	-
Resección total tras inducción	102 (66,2 %)	104 (67,1 %)	0,872
Márgenes de Resección R0	42/101 (41,6 %)	53/104 (51,0 %)	0,178
Márgenes de Resección R1	36/101 (35,6 %)	35/104 (33,6 %)	0,765
Márgenes de Resección R2	14/101 (13,9 %)	9/104 (8,6 %)	0,238
Amputación	9/101 (8,9 %)	7/104 (6,7 %)	0,561
Radioterapia	106/172 (61,6 %)	108/169 (63,9 %)	0,664
Dosis media de radioterapia	52,7 Gy	53,2 Gy	-
Tratamiento completo QT post-inducción	71/172 (41,3 %)	89/169 (52,7 %)	0,02*
7-8 sesiones de HT	-	60/169 (35,5 %)	-
1-6 sesiones de HT	-	28/169 (16,6 %)	-
0 sesiones de HT	-	66/169 (39,0 %)	-
HT: hipertermia; QT: quimioterapia			
* Valor p descrito en el estudio			

En general, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos QT y QT + HT en los tratamientos realizados en cada uno de ellos (valores *p* estimados por los autores de este informe mediante la comparación de proporciones independientes del programa Epidat 4.2, contraste bilateral) a excepción de la administración del tratamiento completo de QT post-inducción que fue más frecuente en el grupo tratado con HT (*p* = 0,02).

- Las variables de resultado valoradas en el estudio fueron:
- Variable primaria:
 - Supervivencia libre de progresión local (LPFS).
 - Variables secundarias:
 - Supervivencia libre de enfermedad (DFS).
 - Supervivencia global (OS).
 - Respuesta del tumor tras la terapia de inducción.
 - Toxicidad (según los criterios del *Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute*, 1994).
 - Complicaciones a largo plazo.

El estudio ha proporcionado 3 artículos incluidos en este informe; los datos iniciales tras un tiempo de seguimiento de mediana 34 meses fue publicado por Issels *et al.* (2010) y posteriormente Issels *et al.* (2018) publicaron los datos del estudio a largo plazo tras un tiempo de seguimiento de mediana 11,3 años. La tercera publicación, Angele *et al.* (2014), se corresponde al análisis de un subgrupo de 149 pacientes con resección macroscópica completa (R0 y R1) de sarcomas abdominales y retroperitoneales (con diámetro 10 cm, G2 48,3 %; G3 51,7 %); de los cuales 73 fueron tratados con QT y 76 con QT + HT. Este análisis no fue considerado en el cálculo inicial del tamaño de muestra por lo que sus resultados deben de considerarse con precaución.

Control de sesgos y calidad de la evidencia en sarcoma

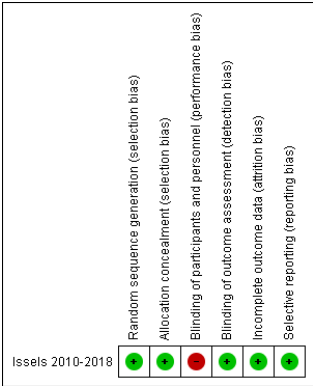
La principal limitación metodológica del estudio y que podría afectar a la confianza en sus resultados era el riesgo de sesgo de realización. El ECA no incluyó el cegamiento de los pacientes ni de los profesionales implicados en el tratamiento, aunque los autores consideraron que no era posible el cegamiento debido a la naturaleza del tratamiento asignado. Las variables valoradas eran clínicas por lo que el cegamiento de los pacientes no afectaría a su interpretación. La variable de supervivencia era objetiva y por lo tanto no sujeta a interpretación y la respuesta tumoral se evaluó después de la terapia de inducción utilizando los criterios de la OMS para pacientes que tenían una enfermedad medible al inicio del estudio. Para todos los pacientes que respondieron, los miembros de la junta de EORTC-STBSG realizaron una revisión independiente ciega. Debido a esto no se ha considerado que existiera un riesgo de sesgo de evaluación. También se ha considerado bajo el riesgo de desgaste al realizar las estimaciones por intención de tratar.

Además, no se ha detectado sesgo de información selectiva al disponer de un protocolo del estudio, con registro en el Clinicaltrial.gov (NCT 00003052), que ha permitido valorar adecuadamente la presencia o no de este tipo de sesgo.

En general, se ha considerado que el estudio presentaba un aceptable control de sesgos. El riesgo de sesgos del estudio se resume en la Figura 49.

Al disponer de un único estudio no se ha valorado la calidad según los criterios GRADE.

Figura 49. Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para cada estudio incluido



Principales resultados de seguridad

Los efectos adversos descritos en el estudio se resumen en la Tabla 48. En total en el análisis de seguridad se incluyeron 332 pacientes, 165 en el grupo de QT + HT y 167 en el de QT sola.

Tabla 48. Efectos adversos según el tratamiento			
EA relacionados con la QT	QT	QT + HT	p
Nº pacientes	167	165	-
Muertes atribuibles al tratamiento (sepsis neutropénica)	1 (0,6 %)	2 (1,2 %)	-
EA hematológicos:			
Leucemia aguda	2 (1,2 %)	3 (1,8 %)	-
Leucopenia grado 3 o 4	106 (63,5 %)	128 (77,6 %)	0,005
Trombocitopenia grado 3 o 4	23 (13,8 %)	28 (17,0 %)	0,42
EA no hematológicos grado 3 o 4:			
Náuseas	26 8 (15,6 %)	23 (13,9 %)	0,68
Vómitos	9 (5,4 %)	15 (9,1 %)	0,19
Nefrotoxicidad	2 (1,2 %)	2 (1,2 %)	0,99
Cardiotoxicidad	4 (2,4 %)	3 (1,8 %)	0,71
Neurotoxicidad	8 (4,8 %)	15 (9,1 %)	0,12
Fiebre de origen desconocido	5 (3,0 %)	1 (0,6 %)	0,10
EA relacionados con la HT	QT	QT + HT	
Nº pacientes	-	163	-
Dolor:			
Leve a moderado	-	66 (40,5 %)	-
Intenso		7 (4,3 %)	
Presión del bolo:			
Leve a moderada	-	43 (26,4 %)	-
Intensa		8 (4,9 %)	
Quemaduras en la piel:			
Leve a moderada	-	29 (17,8 %)	-
Grave		1 (0,6 %)	
Necrosis tisular:			
Leve a moderada	-	7 (4,3 %)	-
Grave		4 (2,5 %)	
Infecciones localizadas:			
Leve a moderada	-	5 (3,1 %)	-
Grave		2 (1,2 %)	
Otros*			
Leve a moderado	-	23 (14,1 %)	-
Grave		14 (8,6 %)	
EA efectos adversos			
* Claustrofobia, dolor no relacionado con la potencia, trastorno de cicatrización de heridas, náuseas			

En general, en cuanto a los efectos adversos relacionados con la QT, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento, a excepción de leucopenia de grado 3 o 4. En este caso de los 234 pacientes (70,5 %) que la desarrollaron, 128 pacientes fueron del grupo de terapia combinada y 106 pacientes del grupo de QT sola, encontrándose diferencias significativas entre los grupos (77,6 % frente a 63,5 %; $p = 0,005$). Dos muertes fueron atribuibles al tratamiento en el grupo de tratamiento

combinado y una muerte fue atribuible al tratamiento en el grupo de QT solo. Durante el seguimiento, se observaron neoplasias malignas hematológicas secundarias en tres pacientes del grupo de tratamiento combinado y en dos pacientes del grupo de QT.

Los eventos adversos no hematológicos relacionados con la QT más frecuentes fueron náuseas de grado 3 o 4 (23 en el grupo de terapia combinada frente a 26 en el grupo de QT), vómitos (15 frente a 9 pacientes) y neurotoxicidad (15 frente a 8 pacientes).

Por su parte, los eventos adversos más frecuentes relacionados con la hipertermia fueron:

- Dolor: en el 44,8 % de los pacientes.
- Presión del bolo: en el 31,3 % de los pacientes.
- Quemaduras en la piel: en el 18,4 % de los pacientes.

Principales resultados de eficacia

Las variables estudiadas han sido:

- Variable primaria:
 - Supervivencia libre de progresión local (LPFS).
- Secundarias:
 - Supervivencia libre de enfermedad (DFS).
 - Supervivencia global (OS).
 - Respuesta del tumor tras la terapia de inducción.
 - Toxicidad (según los criterios del *Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute*, 1994).
 - Complicaciones a largo plazo.

Supervivencia

Los resultados de supervivencia libre de progresión local (LPFS), libre de enfermedad (DFS) y global (OS) aportados por el estudio tras un tiempo de seguimiento con mediana de 34 meses y de 11,3 años (Issels *et al.*, 2010 e Issels *et al.*, 2018, respectivamente) se han resumido en la Tabla 49.

Tabla 49. Supervivencias estimadas en el estudio de sarcoma Issels 2010

Tipo de supervivencia	QT n = 172	QT + HT n = 169	HR (IC 95 %)	p*
LPFS			0,58 (0,41 – 0,83)	0,003
Mediana (meses)	75	> 120	-	-
Tasa 2 años	61 %	76 %	-	0,004
Tasa 4 años	55 %	66 %	-	0,037
DFS			0,70 (0,54 – 0,92)	0,011
Mediana (meses)	18	32	-	-
Tasa 2 años	44 %	58 %	-	0,011
Tasa 4 años	35 %	42 %	-	0,176
Mortalidad N (%) 34 meses seguimiento	79 (46 %)	74(44 %)	-	0,691
OS			0,88 (0,64 – 1,21)	0,43
Mediana (meses)	73	79	-	-
Tasa 2 años	72 %	78 %	-	0,199
Tasa 4 años	57 %	59 %	-	0,681

* Calculada por los autores del estudio por *log-rank* y aportada en la publicación

La estimación realizada en el estudio mostraba que la adición de HT al tratamiento con QT mejoraba de forma significativa el tiempo de supervivencia libre de progresión local ($p = 0,003$) y de supervivencia libre de enfermedad ($p = 0,011$). Sin embargo, estos beneficios no se traducían en una mejora de la supervivencia global estimada por intención de tratar ($p = 0,43$).

En Issels *et al.* (2018), los autores aportaban los resultados de supervivencia una vez que alcanzaron el número de eventos necesarios (220 recaídas incluyendo 149 eventos a distancia) según los cálculos iniciales de tamaño de muestra necesario para una potencia estadística del 80 % y una diferencia entre grupos en LPFS de HR de 0,70. Eso requería un tiempo de seguimiento de 9 años. Los datos aportados en el artículo corresponden a un tiempo de seguimiento de mediana de 11,3 años. En las estimaciones se han incluido 329 de los 341 pacientes reclutados y aleatorizados inicialmente. Los autores comentan las pérdidas que en su mayoría fueron debidas a la retirada del consentimiento por parte de los pacientes y en un caso en cada grupo por metástasis. Los resultados a largo plazo se resumen en la Tabla 50.

Tabla 50. Supervivencias a largo plazo en pacientes de sarcoma (Issels, 2018)

Tipo de supervivencia	QT n = 167	QT + HT n = 162	HR (IC 95 %)	p
Recaídas (locales y a distancia) n (%) 11,3 años seguimiento	119 (71 %)	101 (62 %)	-	0,086
LPFS			0,65 (0,49 – 0,86)	0,002
Mediana (meses)	29,2	67,3	-	-
DFS			0,71 (0,55 – 0,93)	0,01
Mediana (meses)	17,4	33,3	-	-
Mortalidad N (%) 11,3 años seguimiento	101 (60 %)	87(54 %)	-	0,214
OS			0,73 (0,54 – 0,98)	0,04
Mediana (años)	6,2	15,4	-	-
Tasa 5 años	51,3 %	62,7 %	-	0,036
Tasa 10 años	42,7 %	52,6 %	-	0,071

El NNT (número de pacientes necesario a tratar) estimado para alcanzar los beneficios de la HT a 5 y 10 años fue de 8,8 y 10,1, respectivamente.

A lo largo del tiempo de seguimiento del estudio no se ha observado diferencias significativas en el número de casos de recaída de la enfermedad entre los grupos de tratamiento 119 casos en el grupo de QT frente a 101 casos en el grupo QT + HT. Tampoco se ha observado diferencias en la mortalidad entre los dos grupos de tratamiento, a corto plazo (mediana de tiempo 34 meses) se registró una mortalidad del 46 % en el grupo QT vs el 44 % registrado en el grupo QT + HT ($p = 0,691$). De igual manera, a largo plazo (mediana de tiempo 11,3 años) la mortalidad registrada en el grupo control fue de 60 % y en el grupo de HT del 54 % ($p = 0,214$); no siendo en ningún caso esta diferencia estadísticamente significativa.

Por último, Angele *et al.* (2014) analizó el subgrupo de 149 pacientes que tuvieron una resección tumoral macroscópica completa (R0 y R1) de sarcomas abdominales y retroperitoneales (73 fueron tratados con QT y 76 con QT + HT). En este subgrupo más homogéneo observaron los mismos resultados que los obtenidos en el estudio completo. En este subgrupo la HT también mejoraba la LPFS y la DFS y esta mejoría presentaba una tendencia a ser significativa, aunque no tan clara como en el estudio global (HR = 0,63; IC 95 % 0,40 – 0,99; $p = 0,044$ y HR = 0,72; IC 95 % 0,49 – 1,05; $p = 0,040$, respectivamente). Por otra parte, durante el período de seguimiento de 8,2 años, murieron 84 pacientes (40 en el grupo de tratamiento combinado frente a 44 en el grupo de QT únicamente) y la OS no difirió significativamente entre los grupos (HR = 0,82; IC 95 % 0,53 – 1,26; $p = 0,59$).

Respuesta local a la terapia de inducción

El estudio analizó la respuesta local tras el tratamiento de inducción en aquellas lesiones que fueron medibles. De manera que en el grupo de QT de las 172 pacientes solo fueron medibles las lesiones en 126 (73,3 %) mientras que en el grupo de QT + HT de los 169 pacientes fueron medibles las lesiones de 118 (69,8 %). La respuesta al tratamiento se ha resumido en la Tabla 51.

Tabla 51. Respuesta local de las lesiones encontradas en el estudio de sarcoma tras el tratamiento de inducción

Tipo de respuesta	QT n = 172	QT + HT n = 169	p*
Lesiones no medibles n (%)	46 (26,7 %)	51 (30,2 %)	-
Lesiones medibles n (%)	126 (73,3 %)	118 (69,8 %)	
RC	1 (0,8 %)	3 (2,5 %)	0,282
RP	15 (11,9 %)	31 (26,3 %)	0,004
EE	73 (57,9 %)	66 (55,9 %)	0,752
PE	26 (20,6 %)	8 (6,8 %)	0,002
RG	16 (12,7 %)	34 (28,8 %)	0,002
DCR	89 (70,6 %)	100 (84,7 %)	0,008
No evaluadas	11 (8,7 %)	10 (8,5 %)	-

* Estimada por los autores de este informe mediante la comparación de proporciones independientes del programa Epidat 4.2 (contraste bilateral)

Se observaron diferencias significativas a favor de la HT en la tasa de la respuesta parcial ($p = 0,004$) y en la tasa de la progresión de la enfermedad ($p = 0,002$). Sin embargo, no se observaron diferencias entre los dos grupos en la tasa de respuesta completa ($p = 0,282$) ni en la tasa de estabilización de la enfermedad ($p = 0,752$).

En general, la respuesta global u objetiva (RG) al tratamiento de inducción (RC + RP) y el control de la enfermedad (DCR, como RC + RP+EE) mejoraban de forma significativa en el grupo tratado con HT frente al grupo control.

En resumen: la evidencia de la eficacia HT coadyuvante con RT en sarcoma procedía de un único ECA. El estudio ha mostrado que:

- La adición de la HT al tratamiento con QT mejoraba de forma significativa el tiempo de supervivencia libre de progresión local ($p = 0,003$) y de supervivencia libre de enfermedad ($p = 0,011$); sin embargo, estos beneficios no se traducían en una mejora de la supervivencia global estimada por intención de tratar ($p = 0,43$).
- La HT mejoraba significativamente la respuesta global u objetiva (RG) al tratamiento de inducción (RC + RP) y el control de la enfermedad (DCR, como RC + RP + EE).

En general los beneficios encontrados en las variables intermedias no indicaban cambios ni mejora en la supervivencia global de los pacientes.

Resultados en cáncer de vejiga

Las estrategias de búsqueda identificaron un total de 1 ECA de tumores superficiales que incluía información del tratamiento de RT coadyuvante con hipertermia en vejiga (van der Zee *et al.*, 2000).

Descripción y calidad de los artículos

El único estudio identificado se resume en la Tabla 52. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico y como se ha mencionado anteriormente se ha considerado un único estudio porque, aunque incluía dos ECA: el ensayo DHCC (*Daniel den Hoed Cancer Center study, Rotterdam*) y el ensayo AMC (*Academic Medical Center Study, Amsterdam*); los datos de los dos estudios se combinaron para el análisis al considerar que los criterios de inclusión, los programas de tratamiento y los objetivos eran similares. Este estudio de pacientes con tumores pélvicos localmente avanzados incluía en su población pacientes con tumores de vejiga y presentaba los resultados desagregados lo que ha permitido extraer los datos de interés. Las características clínico-patológicas de los pacientes con cáncer de vejiga se han resumido en la Tabla 53. Las características principales del estudio, así como las termometrías llevadas a cabo se han resumido en el material complementario (M8_vejiga)

Tabla 52. Estudio de vejiga incluido en el informe				
Estudio	País	n	Tratamiento referencia	Tipo de HT
van der Zee <i>et al.</i> , 2000	Países Bajos	101	RT De haz externo	Microondas o Radiofrecuencia

La población de cáncer de vejiga reclutada en el estudio estaba formada por 101 pacientes aleatorizados a los dos grupos de tratamiento, 49 pacientes recibieron el tratamiento de referencia (RT) y 52 el tratamiento combinado de RT + HT.

Las características clínicas de los pacientes de cada grupo de tratamiento se han recogido en la Tabla 53.

Tabla 53. Características de los de los pacientes con cáncer de vejiga

Características	Grupo control (RT)	Grupo intervención (RT + HT)
n	49	52
Edad (años)	69	73
mediana (rango)	(37 – 89)	(51 – 87)
Sexo (hombres/mujeres)	40/9	37/15
Tamaño tumor (diámetro máximo)		
< 60 mm	28	23
60 – 80 mm	10	14
> 80 mm	9	11
desconocido	2	4
Estado funcional de la OMS		
0	41	35
1	7	16
2	1	1
Estadio tumor		
T2	6	4
T3	19	22
T4	24	26
Estadio nodal		
N0	43	44
N1	5	7
Nx	1	1
Histología		
Carcinoma células transicionales	48	44
Carcinoma células escamosas	-	5
Otros	1	3
Diferenciación		
Moderada	3	5
Pobre	30	34
No diferenciado	2	-
Desconocida	14	13
Metástasis		
Si	0	1
No	49	51
Radioterapia*		
Mediana dosis (DE) (Gy)	64,4 (6,4)	65,9 (3,3)
Mediana (rango) tiempo tratamiento (días)	48 (21 – 90)	48 (36 – 127)
Nº tratamiento hipertermia		
0	9	49
1-3	7	0
4-6	36	0

* Estos datos están restringidos a los pacientes que recibieron una dosis total ≥ 40 Gy: n = 48 RT y n = 49 RT + HT

Las variables de resultado valoradas en el estudio fueron:

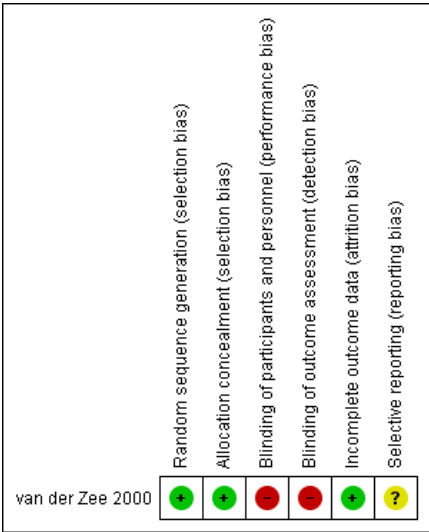
- Respuesta completa (a los 3 meses).
- El control local de la enfermedad.
- Supervivencia global.

Control de sesgos y calidad de la evidencia en cáncer de vejiga

La principal limitación metodológica del estudio y que podría afectar a la confianza en sus resultados era el riesgo de sesgo de realización, y de detección. El ECA no incluyó el cegamiento de los pacientes ni de los profesionales implicados en el tratamiento y en la evaluación de resultados. La falta de cegamiento de los evaluadores podría afectar a la interpretación y valoración de los resultados especialmente en las variables de respuesta al tratamiento. No se ha localizado el protocolo del estudio por lo que no ha sido posible valorar adecuadamente la presencia o no de sesgo de información selectiva. El riesgo de sesgos del estudio se muestra en la Figura 50.

Al disponer de un único estudio no se ha valorado la calidad según los criterios GRADE.

Figura 50. Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para cada estudio incluido



Principales resultados de seguridad

El *Ducht Deep Hyperthermia Trial* (van der Zee *et al.*, 2000) incluía cánceres en vejiga, recto y útero, y no desagregaron los efectos adversos por localización ya que todos fueron tratados con HT en la región pélvica, por lo que los efectos adversos descritos aparecieron en la población global del estudio. Los efectos adversos se clasificaron según los criterios de *Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Reasearch and Treatment of Cancer* (RTOG/EORT).

Los efectos adversos relacionados con la hipertermia fueron los siguientes:

- Quemaduras subcutáneas: aparecieron en 20 pacientes y cuyos síntomas fueron induraciones subcutáneas con molestias por lo general de menos de 2 semanas de duración y que desaparecieron espontáneamente.
- Quemaduras en la piel: aparecieron en cinco pacientes. Y consistieron en una ampolla que se curó en 2 semanas y dos quemaduras de tercer grado que se curaron después de 2 meses de tratamiento conservador.
- Quemaduras más profundas de la piel y el tejido subcutáneo, que requirieron un tratamiento conservador de mayor duración.
- Infección después de la introducción de sondas vesicales o sondas de termometría intratumoral.

La frecuencia de los efectos tóxicos agudos o tardíos de la radiación no difirió entre los grupos de tratamiento. Se observaron efectos tóxicos agudos de grado 3- 4 relacionados con la radiación en el 4 % de los pacientes (2,2 % en el brazo de radioterapia más hipertermia, 5,9 % en el brazo de radioterapia). La incidencia acumulada actuarial de los efectos tóxicos de grado 3-4 de la radiación a los 2 años fue del 12 % en cada grupo.

El tratamiento de hipertermia fue generalmente bien tolerado y no requirió ingreso hospitalario. Del tratamiento con HT los pacientes encontraron desagradables la introducción de sondas de termometría y la larga duración del tratamiento.

Principales resultados de eficacia

Las variables estudiadas han sido:

- Respuesta al tratamiento: determinada como respuesta completa.
- Tasa de control local de la enfermedad.
- Supervivencia global.

Respuesta al tratamiento y control de la enfermedad

Los resultados de respuesta al tratamiento y de control de la enfermedad se muestran en la Tabla 54.

Tabla 54. Respuesta completa y control de la enfermedad en cáncer de vejiga			
Tipo de respuesta	Grupo control (RT) n/N (%)	Grupo intervención (RT + HT) n/N (%)	p*
Respuesta completa (RC) a los 3 meses	25/49 (51 %)	38/52 (73 %)	0,01
Tasa de control de la enfermedad a los 3 años	16/49 (33 %)	22/52 (42 %)	0,32*

* Valor p estimado por los autores de este informe. Mediante Epidat (módulo: inferencia sobre parámetros, dos poblaciones, comparación de proporciones independientes con contraste bilateral)

El estudio mostró que la tasa de respuesta completa en el grupo de RT era del 51 % y en el grupo de tratamiento combinado de RT + HT del 73 %. Por lo tanto, la adición de la HT a la RT mejoraba en un 22 % la tasa de respuesta completa frente al tratamiento con RT sola; y esta diferencia era estadísticamente significativa ($p = 0,01$). Sin embargo, la adición de HT a la RT no mejoró de forma significativa la tasa de control local de la enfermedad a los 3 años ($p = 0,32$).

Supervivencia global

La tasa de supervivencia global de los pacientes con cáncer de vejiga a los 3 años de seguimiento fue del 28 % en el grupo de terapia combinada (RT + HT) frente al 22 % en el grupo de RT sola ($p = 0,33$). Por lo tanto, la HT no mejoraba de forma significativa la supervivencia global de los pacientes.

En resumen: la evidencia de la eficacia HT coadyuvante con RT en cáncer de vejiga procedía de un único ECA. El estudio ha mostrado que:

- El tratamiento de RT con HT mejoraba en un 22 % la respuesta local completa tras el tratamiento y esta mejora era significativa.
- Sin embargo, la HT no mejoraba ni la tasa de control de la enfermedad ni la supervivencia global a los tres años de seguimiento.

Valoración global de la eficacia de la hipertermia regional en oncología

Las estrategias de búsqueda y la revisión secundaria de la literatura identificaron un total de 34 ECA independientes con información del tratamiento de RT y/o QT coadyuvante con hipertermia regional en diferentes indicaciones oncológicas. Tres de los estudios incluían poblaciones con varias indicaciones que se han tratado de forma desagregada. A pesar de ser un número importante de estudios hay pocos de cada indicación lo que limita las conclusiones o una visión completa de la tecnología. Esta falta de estudios por indicación junto con la tendencia a favor de la HT y la baja /moderada heterogeneidad encontrada en los análisis realizados previamente, motivaron la realización de un metanálisis que combinara todos los estudios incluidos en el informe con la finalidad de poder obtener una visión global de la eficacia de la hipertermia en oncología.

Las variables analizadas en la mayoría de los ECA y por lo tanto valoradas en este apartado han sido:

- Respuesta local al tratamiento:
 - Respuesta local completa.
 - Respuesta local global u objetiva.
 - Control local de la enfermedad.
- Supervivencia global.

Otras variables estudiadas en algunos estudios que han sido valoradas en las indicaciones oncológicas pertinentes pero que no se recogían en más de 10 estudios independientes no se han incluido en este apartado.

Control de sesgos y calidad de la evidencia de la HT en oncología

La principal limitación metodológica de los estudios y que podría afectar a la confianza en sus resultados era el riesgo de sesgo de realización, y de detección. No ha sido posible localizar el protocolo de la mayoría de los estudios por lo que no ha sido posible valorar adecuadamente la presencia o no de sesgo de información selectiva. El riesgo de sesgos de los estudios se muestra en las Figuras 51 y 52. En general, la calidad de la evidencia era baja.

Figura 51. Gráfico de riesgo de sesgo: cada elemento de riesgo de sesgo presentado como porcentajes en todos los estudios incluidos

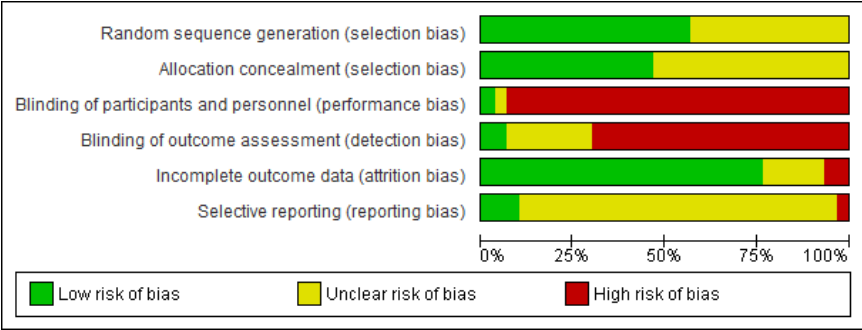


Figura 52. Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para cada estudio incluido

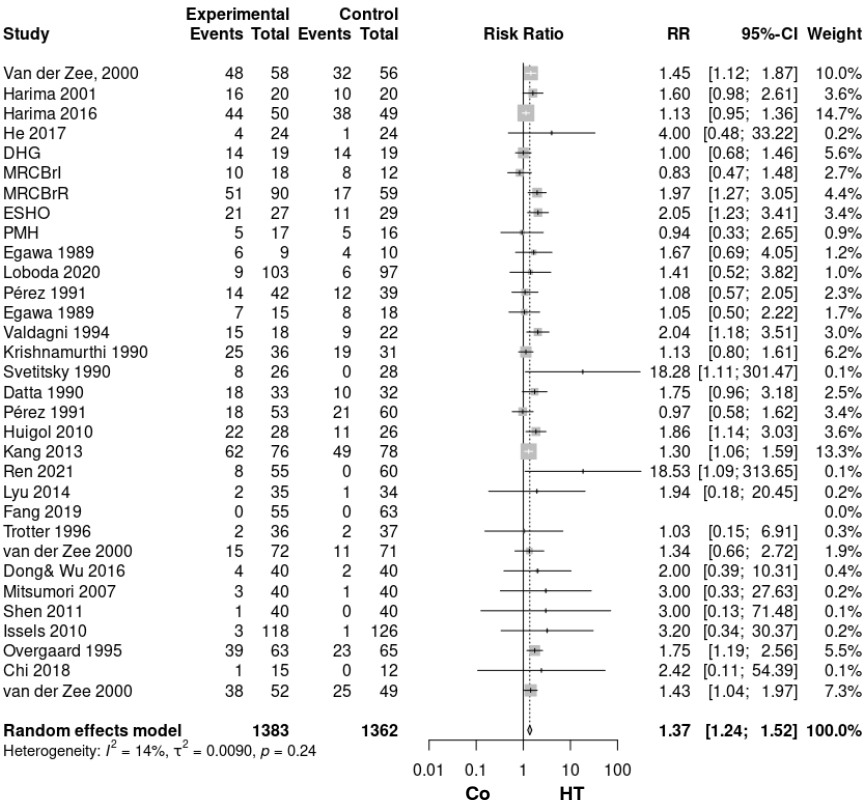
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Chi 2018	+	+	-	-	+	+
Datta 1990	?	?	-	-	+	?
Dong & Wu 2016	?	?	-	-	+	?
Egawa 1989	+	?	-	-	?	?
Fang 2019	?	?	-	-	+	?
Harima 2001	+	+	-	-	+	?
Harima 2016	+	+	-	?	+	?
He 2017	?	?	-	-	+	?
Huigol 2010	+	+	-	-	+	?
Issels 2010	+	+	-	+	+	+
Kang 2013	?	?	-	-	+	?
Krishnamurthi 1990	+	+	-	-	?	?
Lodoba 2020	?	?	-	-	+	?
Lyu 2014	+	+	-	-	+	?
Mitsumori 2007	+	+	-	-	?	?
Overgaard 1995	+	+	-	-	+	?
Perez 1991	+	+	-	-	?	?
Ren 2021	+	+	-	-	+	+
Schulze 2006	?	?	?	-	-	?
Shchepotin 1994	+	?	-	?	+	?
Shen 2011	?	?	-	?	+	?
Svetitsky 1990	+	?	-	-	+	?
Trotter 1996	?	?	-	?	+	?
Valdagni 1988	?	?	-	-	?	?
van der Zee 2000	+	+	-	-	+	?
Vasathan 2005	?	?	-	-	+	?
Vernon 1996	+	+	-	+	+	?
Wang 2020	+	+	-	?	+	?
Zhao 2014	?	?	+	?	+	?
Zhou 2019	?	?	-	?	-	-

Respuesta local al tratamiento

Respuesta completa

Todos los resultados de respuesta completa al tratamiento de los estudios de HT identificados se han resumido en la Figura 53.

Figura 53. Resultado del metanálisis y diagrama de bosque de la HT en la respuesta completa al tratamiento en indicaciones oncológicas



El análisis no encontró valores atípicos y mostró que la heterogeneidad entre los estudios era baja ($Q = 34,94$; $p = 0,245$) con una $I^2 = 14\%$ (IC 95 % 0,0 – 44,7 %), lo que indicaba que a pesar de que los datos procedían de estudios con heterogeneidad clínica (tumores en diferentes localizaciones, con poblaciones con diferentes estadios de la enfermedad, con tratamientos de referencia diferentes, con protocolos diferentes, con hipertermias aplicadas por diferentes sistemas y diferentes dosis) los resultados encontrados no mostraban mucha heterogeneidad estadística.

El análisis global de la HT en oncología mostraba el beneficio de la tecnología en la respuesta completa frente a los tratamientos de referencia y que este beneficio era significativo ($RR = 1,37$; IC 95 % 1,24 – 1,52; $p < 0,0001$). Si bien, la magnitud del mismo estadísticamente era pequeña ($RR < 2$). El grupo tratado con HT tendría un 37 % más de probabilidad de tener respuesta local completa que el grupo tratado con los tratamientos de referencia.

Aunque la heterogeneidad era baja lo que indicaba la similitud de los resultados independientemente de otros factores, al disponer de 32 datos de RC se ha realizado un análisis de subgrupos para intentar explorar las causas de esa heterogeneidad e intentar identificar poblaciones específicas que pueden beneficiarse más o menos del tratamiento de HT coadyuvante con RT y/o QT. Se ha analizado los siguientes subgrupos:

- Por localización de los tumores.
- Por tratamiento de referencia.

Los diagramas de bosque correspondientes a cada uno de estos análisis de subgrupos se muestran en la Figuras 54 y 55, respectivamente.

El primer análisis encontró diferencias significativas entre las diferentes localizaciones ($p < 0,01$). El diagrama de bosque (Figura 54) refleja que en algunas indicaciones solo había evidencia procedente de 1 o 2 estudios que además mostraban un gran efecto. Las indicaciones que tenían más estudios eran: cérvix, mama y cabeza y cuello, con 3, 8 y 9 estudios respectivamente. En estas indicaciones la heterogeneidad era aproximadamente del 40 % (moderada) y en todas ellas el efecto de la HT era beneficioso, pero no significativo. Esta falta de significación frente a la encontrada en el análisis global indicaría la falta de robustez de las estimaciones en cada indicación y la necesidad de tener un tamaño de muestra adecuado para alcanzar la robustez estadística necesaria para detectar diferencias significativas, sobre todo si la magnitud del efecto no es muy grande.

Por el contrario, no se detectaron diferencias entre los diferentes tratamientos de referencia ($p = 0,47$) (Figura 55). El grupo de QRT era el que mayor heterogeneidad mostró (36 %) frente a los otros dos grupos.

El grupo de tratamiento con RT como tratamiento de referencia es el único en el que se observaba que la HT favorece de forma significativa la respuesta completa al tratamiento, este subgrupo era el que incluía un mayor número de estudios por lo que era el de mayor tamaño muestral.

Figura 54. Representación en diagrama de bosque del análisis de subgrupos de la respuesta completa según la localización de los tumores

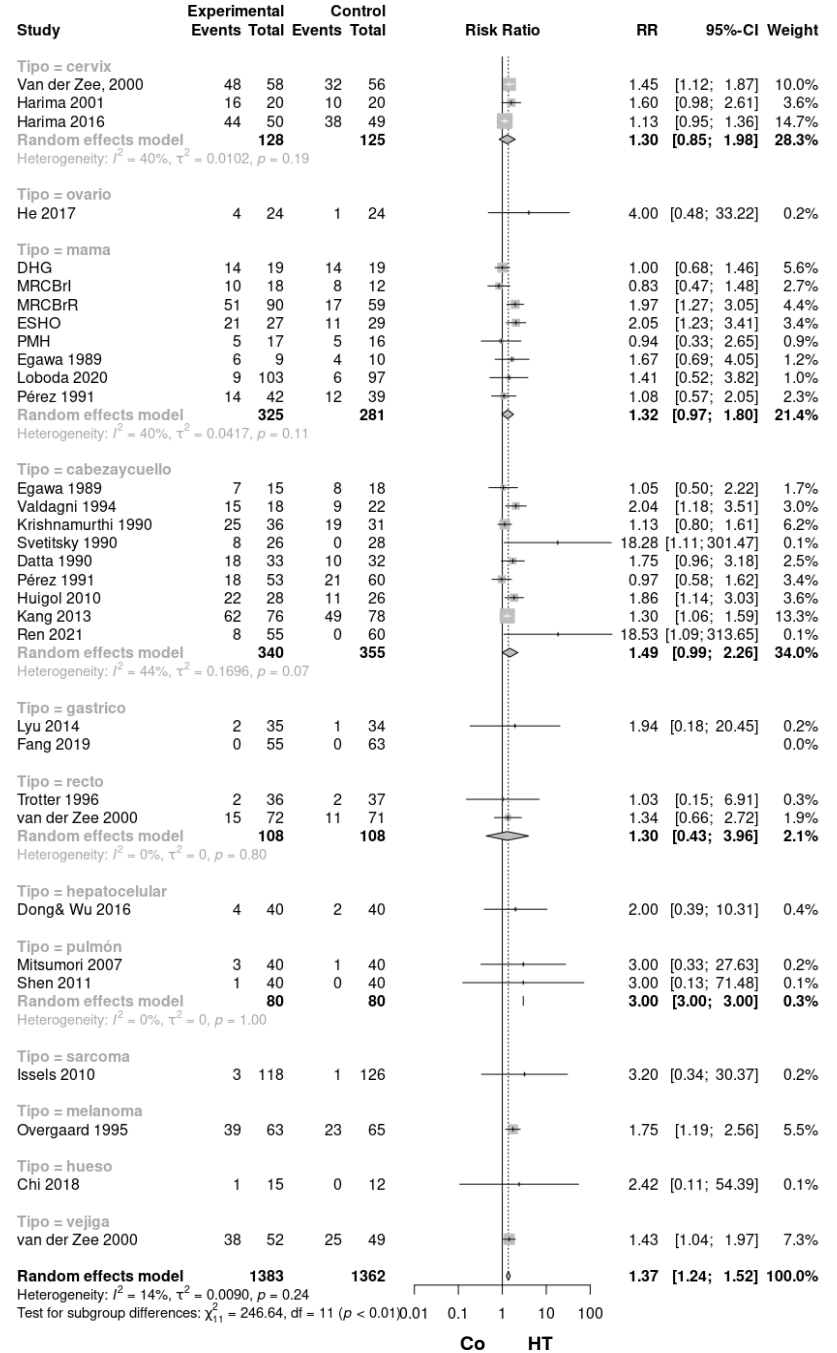
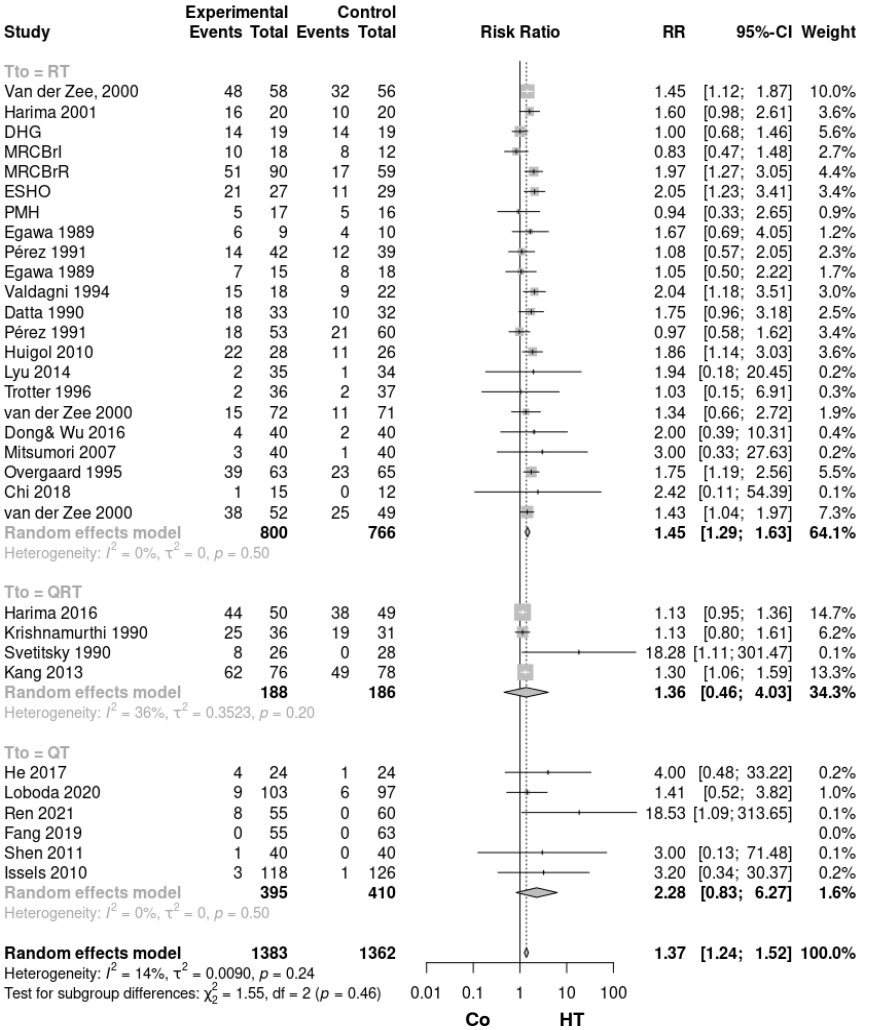


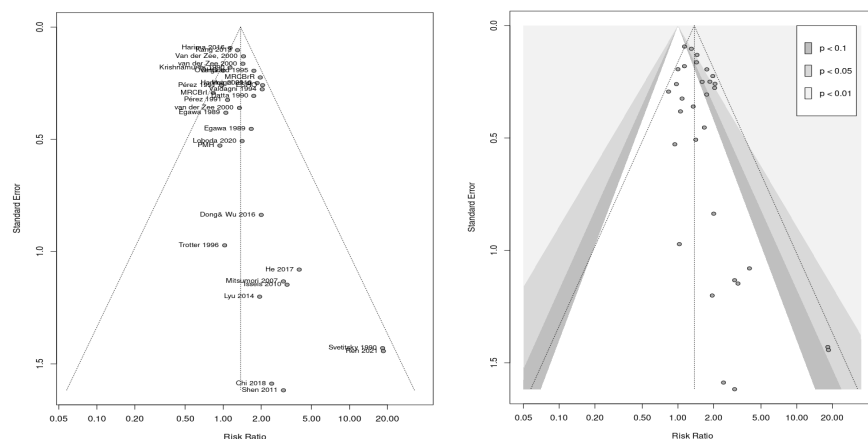
Figura 55. Representación en diagrama de bosque del análisis de subgrupos de la respuesta completa según el tratamiento de referencia



Al disponer de más de 10 estudios de la tecnología se ha valorado la posibilidad de que hubiera sesgo de publicación. En la Figura 56 se muestra el gráfico de embudo mejorado con contorno. Como se observa en la figura los estudios con errores estándar más pequeño se concentran más en torno al efecto verdadero estimado, aunque el patrón en general parece asimétrico. Esto se debe a que hay más estudios pequeños con tamaños de efecto muy altos en la parte inferior derecha del gráfico (Svetitsky, 1990; Ren, 2021), que no tienen equivalente en la esquina inferior izquierda del gráfico. No existen estudios pequeños con tamaños de efecto muy bajos o negativos para “equilibrar” los que tienen efectos muy altos.

En general, el conjunto de datos mostraba un patrón asimétrico en el gráfico en embudo que podría ser indicativo de sesgo de publicación. Se cuantificó la asimetría del gráfico de embudo mediante la prueba de regresión de Egger, confirmando que efectivamente había asimetría y por lo tanto riesgo de sesgo de publicación (prueba de Egger; $t = 2,91$; $p = 0,0067$; $intercept = 0,1405$; $se.intercept = 0,0688$).

Figura 56. Gráfico de embudo de los estudios que valoraban la respuesta completa al tratamiento

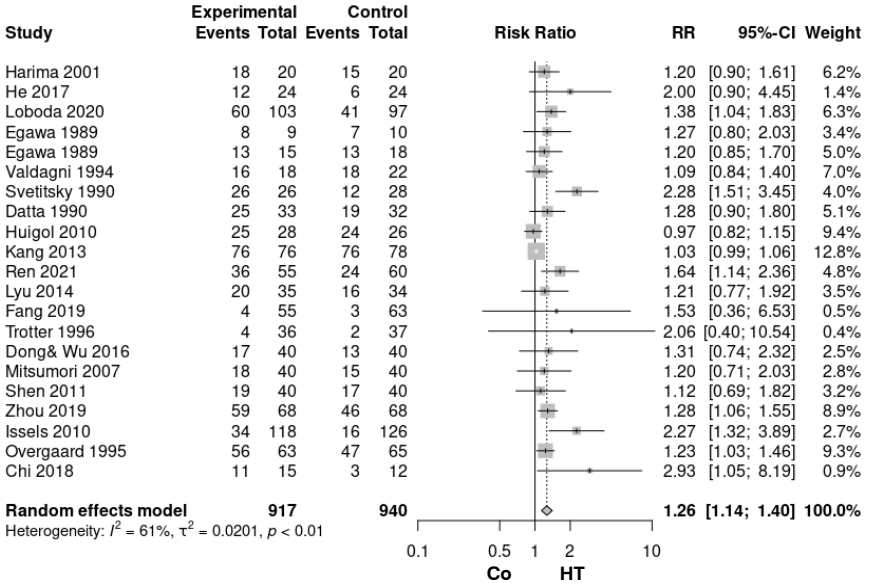


Respuesta global u objetiva

Frente a los 32 datos de respuesta completa solamente se disponía de 21 datos de respuesta objetiva (respuesta completa + respuesta parcial) (Figura 57).

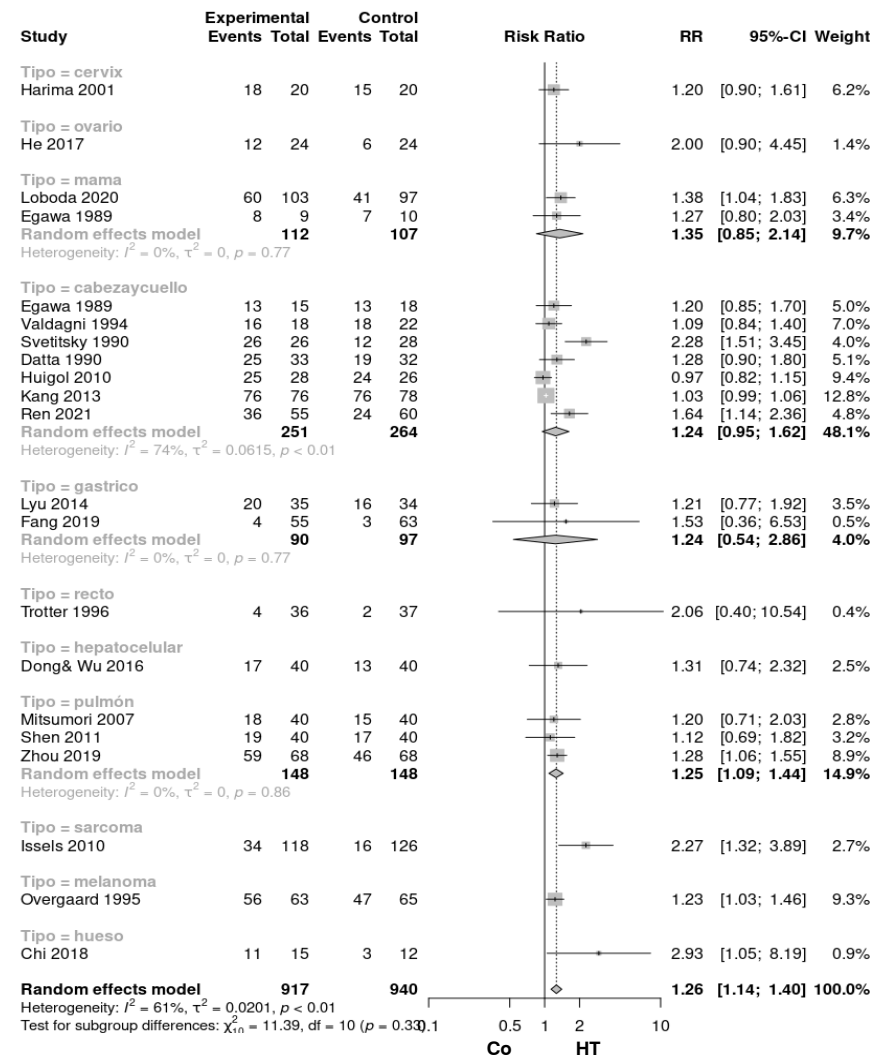
El análisis mostraba que la HT tenía un efecto beneficioso en la respuesta global u objetiva y que este efecto era significativo ($RR = 1,26$; $IC\ 95\ \% 1,14 - 1,40$; $p = 0,0002$). Sin embargo, existía una alta heterogeneidad entre los estudios con una $I^2 = 61\ \%$. Se identificaron dos estudios con valores atípicos o “outliers”: Svetitsky, 1990 y Kang, 2013. Los dos estudios son de la indicación de tumores de cabeza y cuello; Kang *et al.*, 2013 analizaba una población de pacientes todos ellos con nódulos metastásicos mostrando más gravedad; y Svetitsky (1990) no describe en absoluto las características de las poblaciones estudiadas por lo que no es posible valorar si los dos grupos de comparación eran similares o no; de hecho, la aleatorización se hizo de manera no adecuada mediante sobres (estudio de muy baja calidad).

Figura 57. Resultado del metanálisis y diagrama de bosque de la HT en la respuesta global u objetiva al tratamiento en indicaciones oncológica



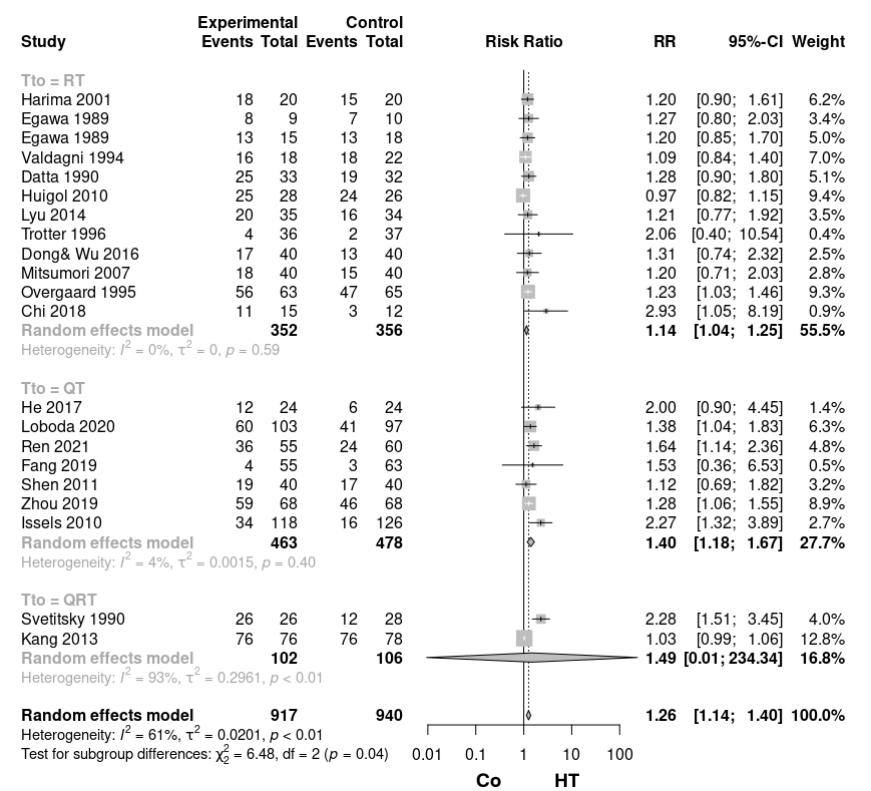
La exclusión de estos estudios del análisis reducía la heterogeneidad ($Q = 21,61$; $p = 0,250$) pasando la I^2 al 17 % y no modificaba ni el sentido ni la magnitud del efecto que seguía siendo significativo ($RR = 1,21$; IC 95 % 1,13 – 1,35; $p = 0,0001$) lo que indicaba la robustez del estimador. Esta falta de heterogeneidad, si no se consideraban los valores atípicos, indicaba que los estudios eran similares entre ellos, y por lo tanto no era necesario realizar un estudio de subgrupos, aún, así se ha realizado al igual que en el caso de la respuesta completa para visualizar los resultados en función de la localización del tumor y del tratamiento de referencia recibido (Figura 58 y 59, respectivamente).

Figura 58: Representación en diagrama de bosque del análisis de subgrupos de la respuesta global u objetiva según la localización de los tumores



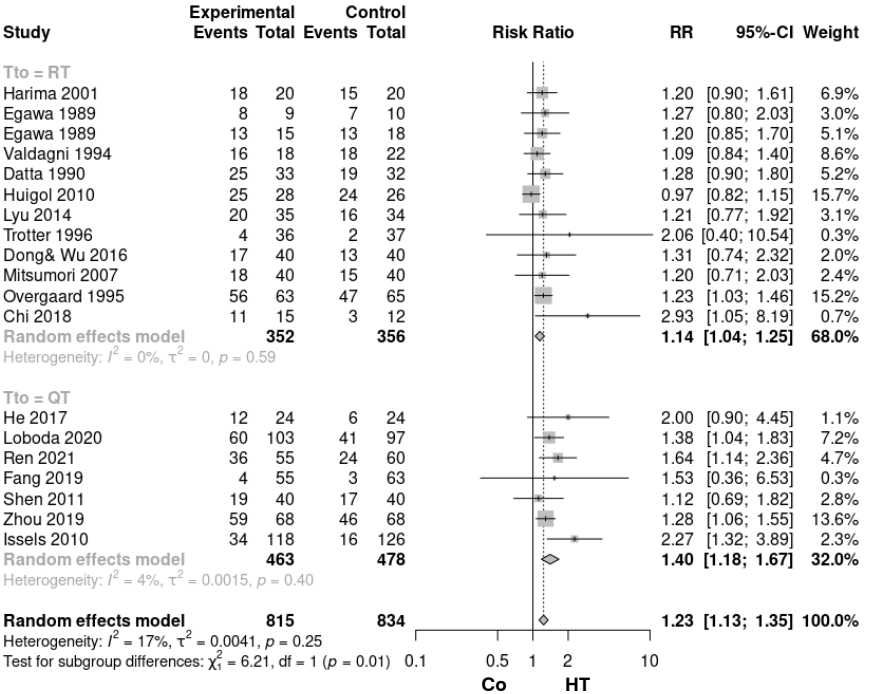
No se encontraron diferencias significativas entre los subgrupos según la localización del tumor. Las indicaciones que más estudios incluían era cabeza y cuello con 7 y pulmón con 3; mostrando en el primer caso que el efecto de la HT no era significativo mientras que en pulmón si lo era.

Figura 59: Representación en diagrama de bosque del análisis de subgrupos de la respuesta global u objetiva según el tratamiento de referencia



Se observaban diferencias entre los subgrupos de tratamiento ($p = 0,04$). Tanto en el tratamiento con RT como con QT la HT mostraba un efecto significativo beneficioso en la respuesta global. En el caso del tratamiento con QRT no se observaban diferencias significativas, aunque esta evidencia procedía de dos de los estudios que habían sido detectados como valores atípicos, de ahí que la heterogeneidad de este grupo sea muy alta $I^2 = 93\%$. Para valorar si el subgrupo de QRT era responsable de las diferencias entre los subgrupos se excluyeron del análisis (Figura 60).

Figura 60. Representación en diagrama de bosque del análisis de sensibilidad de los subgrupos de la respuesta global u objetiva según el tratamiento de referencia



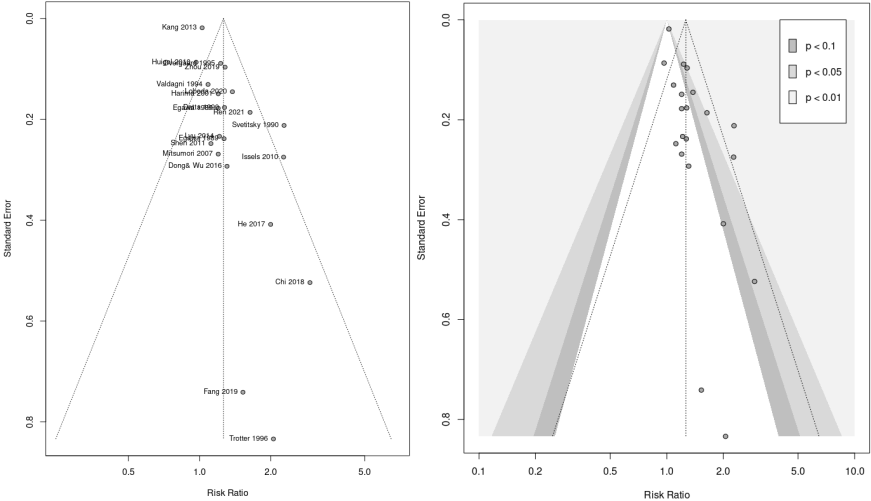
El análisis de sensibilidad siguió mostrando diferencias significativas entre los subgrupos de tratamiento. Sugiriendo que la HT tendría un efecto significativo mayor en el subgrupo de QT que en el de RT.

Se ha valorado el sesgo de publicación mediante el gráfico de embudo (Figura 61) y la prueba de Egger.

Tanto el gráfico como la prueba de Egger indicaban riesgo de sesgo de publicación.

Prueba de Egger: $t = 5,33$; $p < 0,0001$.
 $intercept = -0,004$; $se.intercept = 0,0208$.

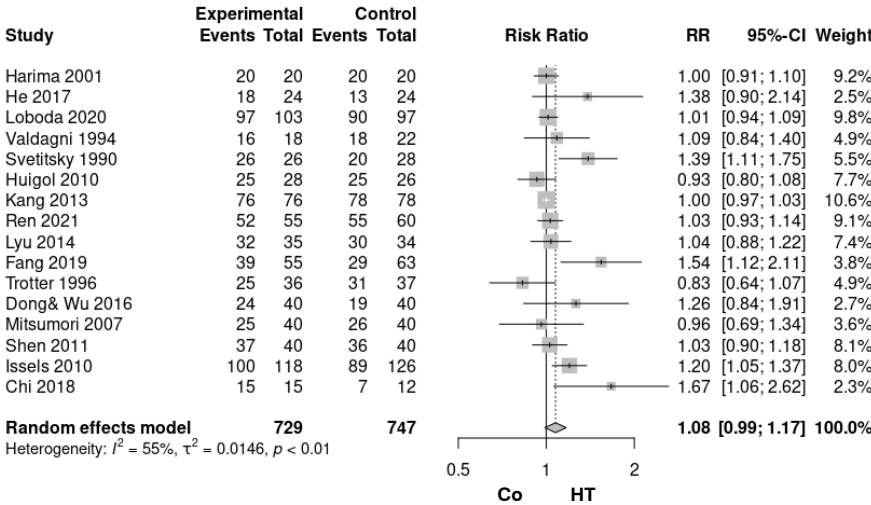
Figura 61. Gráfico de embudo de los estudios que valoraban la respuesta global u objetiva al tratamiento



Control local de la enfermedad (DCR)

Se ha dispuesto de 16 estudios que aportaban datos sobre el control local de la enfermedad (respuesta completa + respuesta parcial + estabilización local de la enfermedad). El análisis de estos datos se resume en la Figura 62.

Figura 62. Resultado del metanálisis y diagrama de bosque de la HT en el control local de la enfermedad en indicaciones oncológica



El metanálisis mostró que la adición de HT al tratamiento de referencia no mejoraba el control local de la enfermedad (RR = 1,08; IC 95 % 0,99 – 1,17; $p = 0,09$) y que existía heterogeneidad entre los estudios analizados ($Q = 33,03$; $p = 0,005$) y que esta heterogeneidad era moderada-alta con una $I^2 = 55\%$.

El estudio de la heterogeneidad no encontró valores atípicos en el análisis, aunque detectó que tres estudios eran los que más heterogeneidad introducían (Svetitsky, 1990; Fang *et al.*, 2019; Issels *et al.*, 2010). Su exclusión del análisis eliminaba prácticamente la heterogeneidad con una $I^2 = 3\%$ ($Q = 12,43$; $p = 0,41$) manteniéndose los resultados de falta de beneficio de la tecnología (RR = 1,01; IC 95 % 0,97 – 1,05; $p = 0,61$), y corroborando los resultados obtenidos en el metanálisis global.

En las Figuras 63 y 64, respectivamente, se muestran los análisis de subgrupos de la variable DCR según la localización de los tumores y según el tratamiento de referencia utilizado, respectivamente.

Figura 63. Representación en diagrama de bosque del análisis de subgrupos del control local de la enfermedad según la localización del tumor

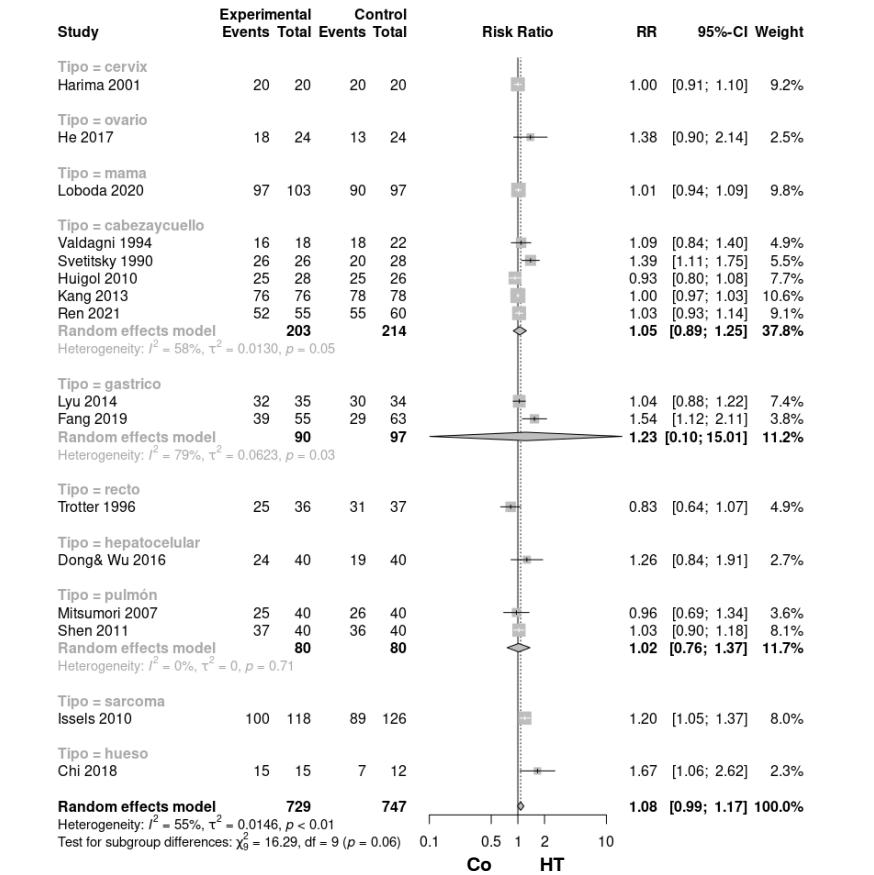
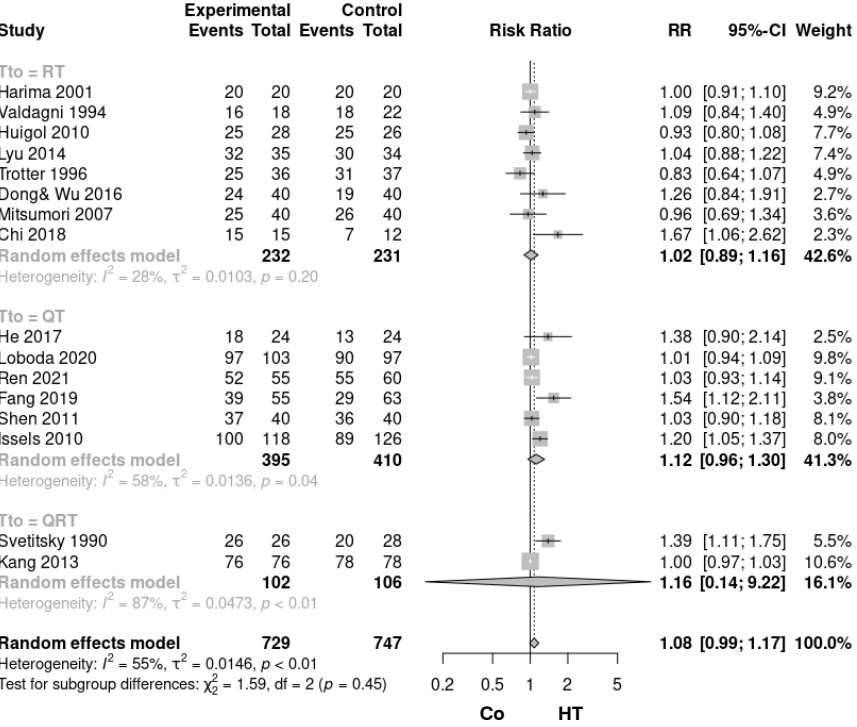


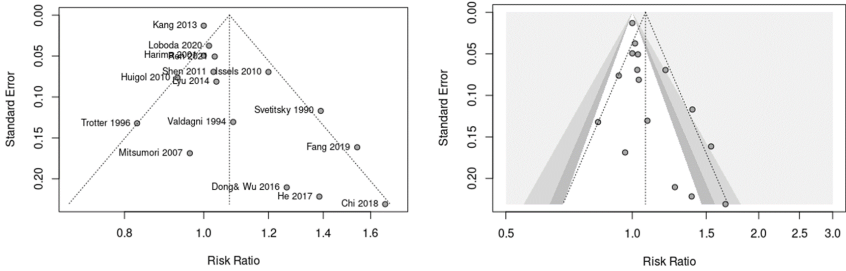
Figura 64. Representación en diagrama de bosque del análisis de subgrupos del control local de la enfermedad según el tratamiento de referencia



Los análisis de subgrupos no muestran diferencias entre los grupos analizados, ni la localización de los tumores ni el tratamiento de referencia parece afectar al efecto de la HT en el control local de la enfermedad ($p = 0,06$ y $p = 0,45$, respectivamente).

La variable control local de la enfermedad, al igual que en las otras variables de resultado local del tratamiento valoradas previamente, presentaba riesgo de sesgo de publicación tal como muestra el gráfico de embudo (Figura 65) y la prueba de Egger ($t = 2,49$; $p = 0,026$; $intercept = -0,0178$; $se.intercept = 0,0186$).

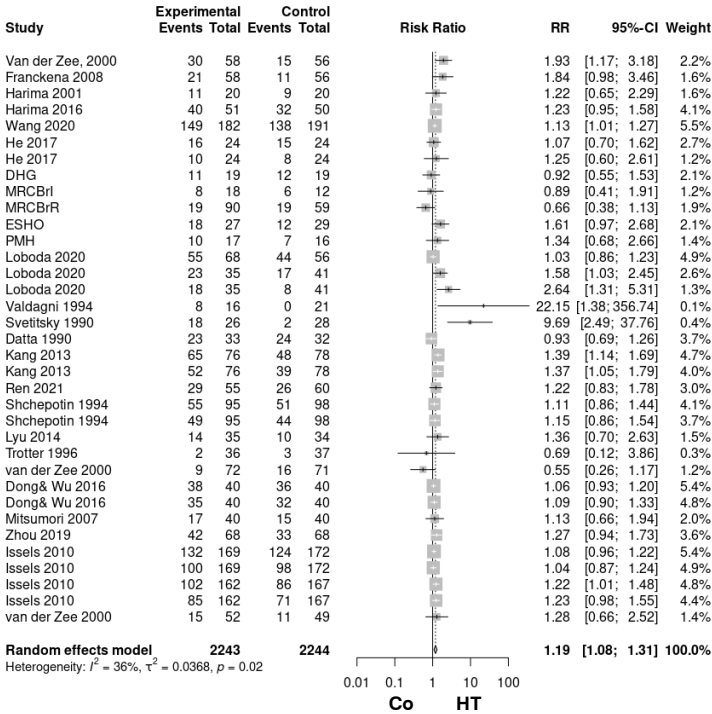
Figura 65. Gráfico de embudo de los estudios que valoraban la variable control local de la enfermedad (DCR)



Supervivencia global

El análisis de la OS de todos los estudios se muestra en la Figura 66. A pesar de combinar 35 valores, todos ellos procedían únicamente de 23 ECA independientes. Al igual que en los apartados de cabeza y cuello y tumores ginecológico se han incluido todos aquellos valores de OS disponibles procediendo algunos de ellos de un mismo estudio cuando éste estimaba la OS a diferentes tiempos de supervivencia.

Figura 66. Resultado del metanálisis y diagrama de bosque de la HT en la supervivencia global en indicaciones oncológica



El análisis de la OS mostraba que la HT coadyuvante con el tratamiento de referencia mejoraba la supervivencia global en general (RR = 1,19; IC 95 % 1,08 – 1,31; $p = 0,0008$) y que existía una heterogeneidad moderada-baja entre los estudios ($I^2 = 36\%$). El estudio de esta heterogeneidad identificó dos estudios “Valdagni, 1994” y Svetitisky, 1990” con valores atípicos. Su exclusión del análisis reducía la heterogeneidad ($I^2 = 19\%$) manteniendo el sentido del efecto a favor de la HT y manteniéndose su magnitud y su significación estadística (RR = 1,16; IC 95 % 1,09 – 1,23; $p < 0,001$). Se valoró mediante análisis de subgrupos la posibilidad de que la heterogeneidad se explicara por factores como el tratamiento de referencia, el tiempo de supervivencia y la localización de los tumores. Los resultados de estos análisis de subgrupo se muestran en las Figuras 67, 68 y 68, respectivamente.

Figura 67. Representación en diagrama de bosque del análisis de subgrupos de la OS según el tratamiento de referencia

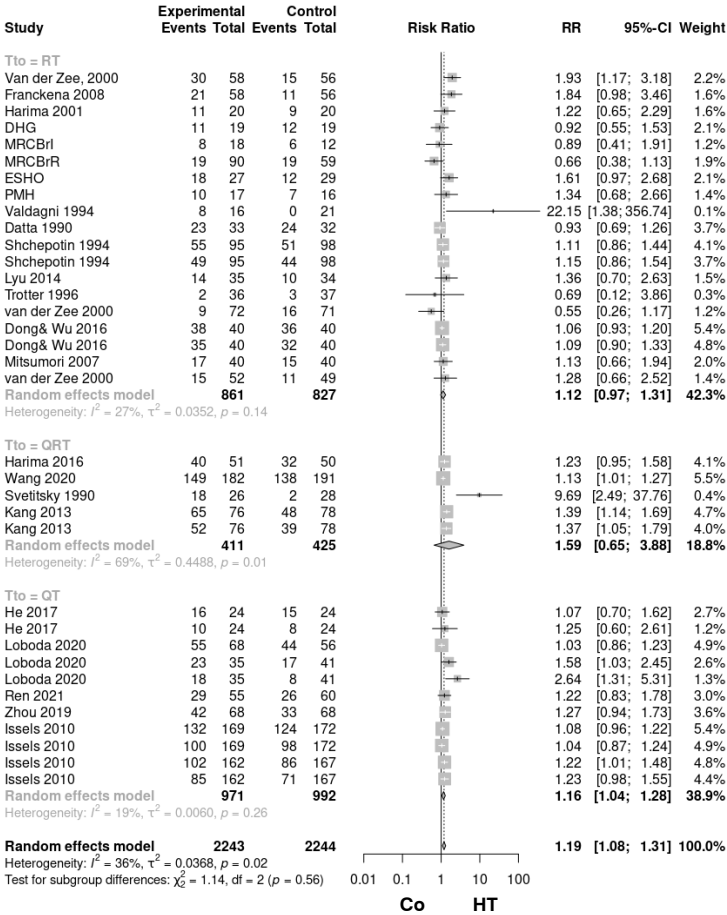


Figura 68. Representación en diagrama de bosque del análisis de subgrupos de la OS según el tiempo de supervivencia agrupado en corto, medio y largo plazo de supervivencia

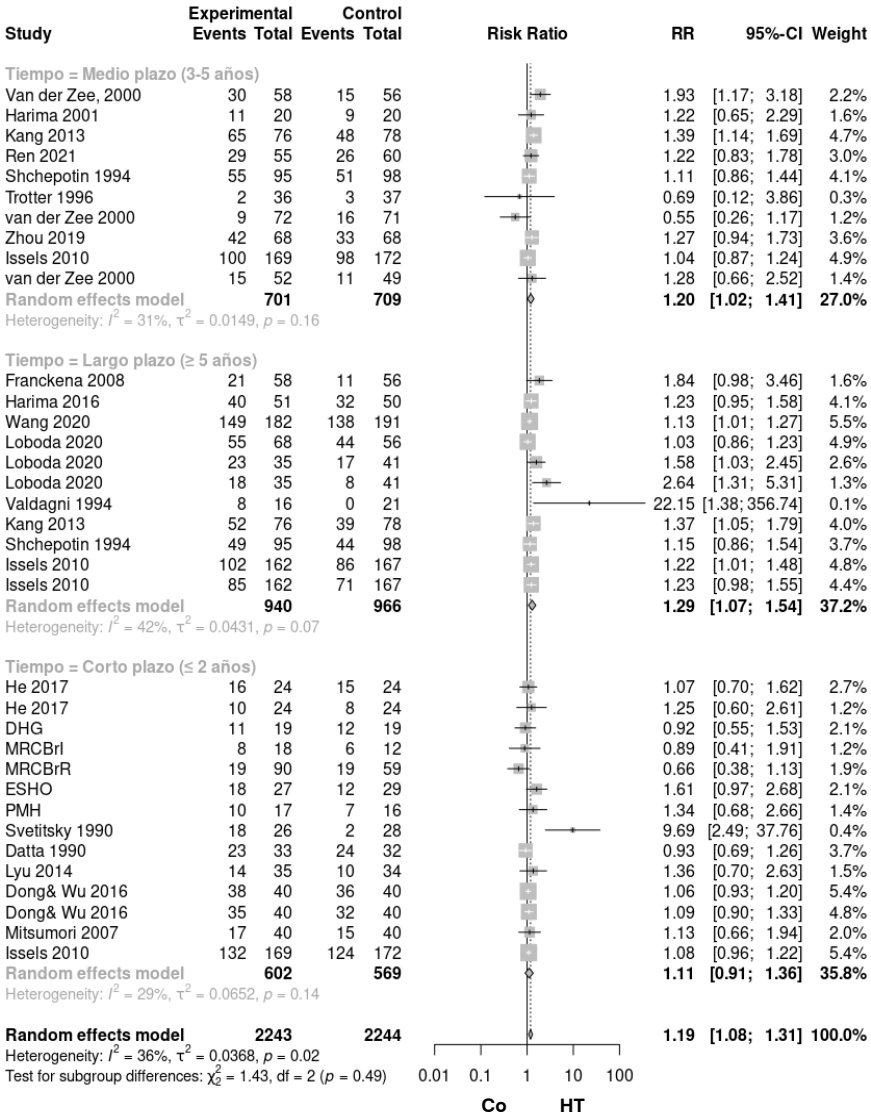
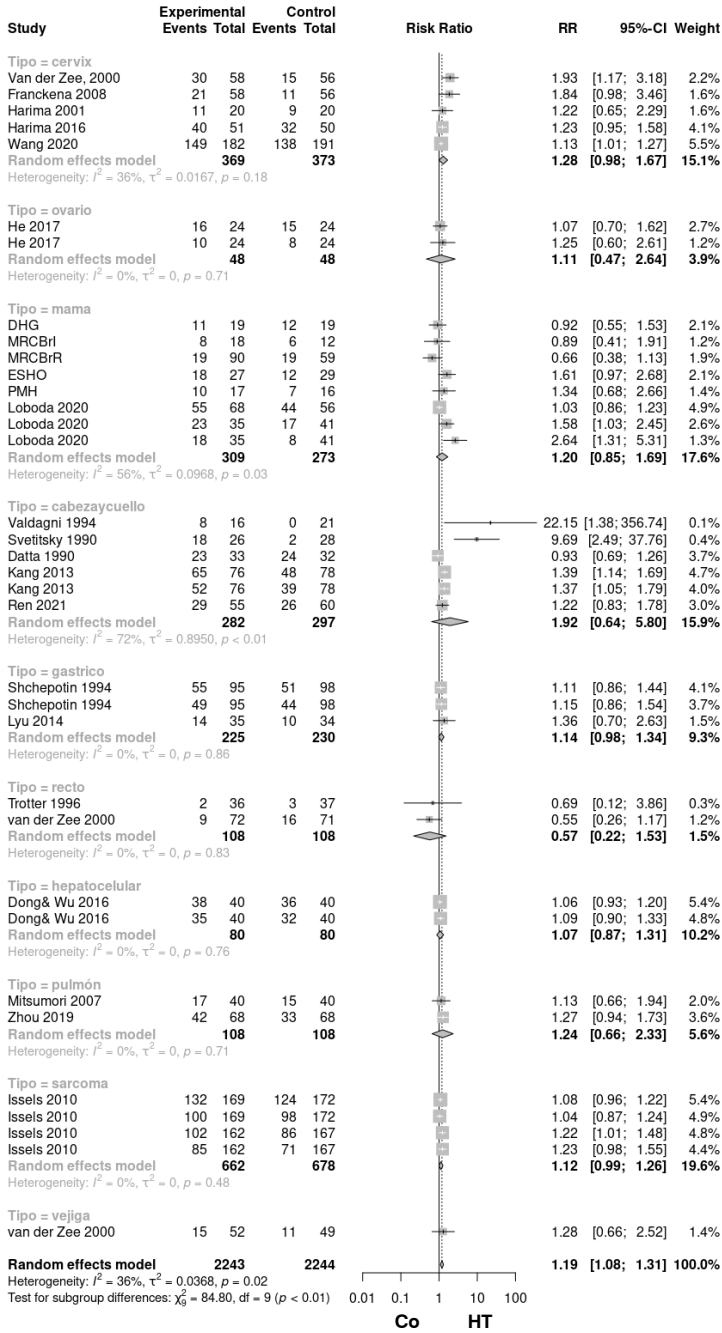


Figura 69. Representación en diagrama de bosque del análisis de subgrupos de la OS según la localización de los tumores



Los análisis de subgrupos realizados mostraron los siguientes resultados:

- Análisis de subgrupos según el tratamiento de referencia: en los subgrupos de RT y QRT no se detectó que la HT mejorara significativamente la supervivencia global, mientras que en el subgrupo de QT sí parecía que la mejorara de forma significativa.
- Análisis de subgrupos por tiempo de supervivencia: la mejora en la supervivencia global era significativa a medio y largo plazo, pero no a corto plazo.
- Análisis de subgrupos por localización de los tumores: mostró que, aunque la HT mejoraba la supervivencia global de forma significativa esta mejoría no era significativa en ninguna de las localizaciones analizadas, lo que sugiere falta de población en cada indicación. No hay suficientes estudios de cada indicación oncológica para proporcionar la robustez estadística necesaria que confirmen los resultados encontrados de forma global. Lo más destacable del análisis de subgrupos por localización es que en todos los subgrupos, independientemente del número de estudios incluidos y de la significación estadística, la HT parece tener un efecto positivo sobre la supervivencia excepto en recto donde la HT parece afectar de forma negativa. En esta indicación el tratamiento de referencia sería un factor de protección (RR = 0,57; IC 95 % 0,22 – 1,53), aunque estos resultados deben ser confirmados con más estudios y de mayor calidad metodológica.

De todas formas, estos análisis deben tomarse con mucha precaución ya que por una parte las estimaciones globales han incluido datos procedentes en varios casos de un mismo estudio (supervivencia a diferentes tiempos) lo que podría sobrevalorar su estimación y por otra parte, como muestran los gráfico de bosque el IC 95 % del estimador global aunque indica significación estadística, se encontraba cerca de incluir el valor nulo de no significación, al igual que ocurre en todas las indicaciones analizadas.

La valoración del riesgo de sesgo de publicación mediante la representación de gráfico de embudo (Figura 70) y la prueba de Egger ($t = 2,26$; $p = 0,031$; $intercept = 0,464$; $se.intercept = 0,0471$) mostró que existía riesgo de sesgo de publicación.

En resumen:

- La evidencia disponible sobre la eficacia de la HT en oncología procedía de estudios aleatorizados de baja calidad y con riesgo de sesgo de publicación lo que podría afectar a la dirección del resultado y a la magnitud real del efecto.
- La evidencia de la eficacia HT coadyuvante con RT y/o QT en cáncer requiere más estudios de calidad que confirmen sus hallazgos.
- El análisis global de la evidencia disponible ha mostrado que:
 - Se ha detectado riesgo de sesgo de publicación en las principales variables de resultado: respuesta completa, respuesta global u objetiva, control local de la enfermedad y supervivencia global.
 - En cuanto a la respuesta al tratamiento la HT favorecería de manera significativa la respuesta completa y la respuesta objetiva, no mostrando efecto significativo en el control de la enfermedad.
 - La HT parece que mejoraría de forma significativa la supervivencia global en oncología, aunque el análisis de esa variable debe tomarse con mucha precaución ya que se ha obtenido de la combinación, en varios casos, de datos procedentes de un mismo estudio (supervivencia a diferentes tiempos) lo que podría sobrevalorar su estimación; por otra parte, el IC 95 % del estimador global se encontraba cerca de incluir el valor nulo de no significación, al igual que en cada una de las indicaciones valoradas. Además, no parece que este posible beneficio ocurra en todas las indicaciones; en recto la HT podría tener un efecto negativo sobre la supervivencia.
 - No se dispone de suficiente evidencia en cada una de las indicaciones que confirme estos resultados. El efecto de la HT parece ser pequeño lo que implicaría la necesidad de disponer de cada indicación oncológica poblaciones mayores con un mayor número de eventos para detectar las posibles diferencias significativas.

Discusión

La alta morbilidad y mortalidad de las enfermedades oncológicas ha llevado a la investigación y desarrollo de nuevos tratamientos y enfoques terapéuticos con el objetivo de su reducción. Los tratamientos convencionales en estas enfermedades se basan en la administración de quimioterapia (utilizando diferentes fármacos según las características de la enfermedad) y de radioterapia (también con diferentes protocolos de administración según cada caso). El desarrollo de estos tratamientos ha supuesto un avance importante en la reducción de la mortalidad por cáncer, convirtiendo, en algunos casos, enfermedades letales en enfermedades crónicas. A partir de estos tratamientos y gracias al avance en los conocimientos moleculares de estas enfermedades se han ido desarrollado otras terapias con el fin de mejorar los resultados terapéuticos y lograr una atención más personalizada.

Históricamente, la hipertermia ya fue utilizada en medicina por los antiguos egipcios y, posteriormente por otras culturas antiguas como la romana, china, india y japonesa. A finales del siglo XIX aparecieron las primeras publicaciones sobre la hipertermia en el tratamiento del cáncer y desde entonces tanto el uso de la tecnología como la literatura publicada sobre el tema ha ido en aumento (Habash, 2018). A pesar del volumen de literatura sobre hipertermia, la evidencia sobre la eficacia de hipertermia locorregional no invasiva aportada por ensayos clínicos aleatorizados es muy escasa y de calidad moderada a baja. Solamente se han identificado ensayos clínicos aleatorizados en 12 indicaciones oncológicas. En ninguna indicación se ha encontrado más de 10 ECA, siendo el cáncer de mama y el cáncer de cabeza y cuello las indicaciones con más estudios, 8 y 10 respectivamente, y no en todos ellos se han aportado datos de todas las variables. Este limitado número de estudios por indicación oncológica no ha permitido obtener información concluyente en ninguna de ellas; aunque se observó una tendencia a favor de la HT, no se detectaron diferencias significativas entre el tratamiento con y sin HT.

En una primera aproximación, se procedió a agrupar los estudios por especialidades o regiones anatómicas con el fin de alcanzar la potencia estadística necesaria para detectar diferencias significativas entre el tratamiento estándar y el tratamiento con HT. Sin embargo, hubo indicaciones que no se pudieron agrupar y de las que solo se disponía de un único estudio. Finalmente, para obtener una visión general del posible efecto de la tecnología en oncología, se llevó a cabo un metanálisis global combinando todos los estudios disponibles. Este análisis mostró que independientemente de la localización del tumor y del tratamiento de referencia, no se detectó heterogeneidad estadística entre los estudios. Es decir, a pesar de la heterogeneidad clínica, desde el punto de vista estadístico los estudios eran combinables en una única medida (dato muy

relevante). Además, los resultados de los metanálisis para cada localización (estimadores globales) eran similares entre sí y al resultado global, lo que mostraba una congruencia de los datos de eficacia de la hipertermia en todos ellos. Esta combinación global permitió detectar una asociación entre la HT y una mejora en las variables de resultado evaluadas. Considerando que la heterogeneidad estadística de los metanálisis era asumible, el siguiente paso a valorar fue la magnitud del efecto de la HT. La colaboración Cochrane considera que un efecto es grande o importante cuando el $RR > 2$ o $RR < 0,5$ (en ausencia de posibles factores de confusión) o muy grande cuando el $RR > 5$ o $RR < 0,2$ (Higgins *et al.*, 2022). En este informe no se ha detectado en ningún caso un $RR > 2$ lo que indicaría que, en caso de que la HT aportara un beneficio, este no sería estadísticamente muy importante.

Sin embargo, además de la magnitud del efecto, debe considerarse la importancia clínica del mismo, un aspecto que la estadística no siempre puede resolver, ya que deben tenerse en cuenta otros factores que justifiquen adecuadamente el balance riesgo-beneficio, el cual será el que finalmente determinará si se mantiene la intervención habitual o se opta por la que se ve favorecida en el metanálisis.

Limitaciones del informe

Esta revisión sistemática y el metanálisis realizado presentan una serie de limitaciones importantes que obligan a tomar los resultados de la misma con precaución.

- *Número limitado de estudios por indicación oncológica:* el reducido número de estudios para cada indicación no permite tener suficiente poder estadístico para detectar posibles diferencias significativas, si las hubiera, ni obtener información concluyente en ninguna de ellas.
- *Calidad de los estudios identificados:* Los estudios disponibles a pesar de ser ensayos clínicos aleatorizados mostraban un bajo control de sesgos. Principalmente, los estudios presentaban riesgo de sesgo de realización y de evaluación, al no estar cegados los profesionales responsables del tratamiento y de la evaluación de los resultados. Esta falta de control de sesgos lleva a una evidencia de baja calidad en la mayoría de las variables estudiadas y a una baja confianza en sus resultados. Además, el análisis combinado de todos los estudios ha detectado un posible sesgo de publicación a favor de la tecnología, lo que, sumado a lo expuesto previamente, corrobora la baja confianza en los resultados obtenidos.

- *Variables de resultado estudiadas:* la mayoría de los estudios valoraban como variable principal la respuesta local al tratamiento, midiendo el efecto de la HT sobre el tamaño del tumor. Esta variable es una variable subrogada recogida en prácticamente todos los estudios al obtenerse en un periodo de tiempo corto y ser fácilmente medible tras el tratamiento, lo que proporciona una idea del efecto inicial de la HT. Sin embargo, en oncología, la variable clínica de mayor interés es la supervivencia global, ya que esta variable, considerada dura, refleja de manera más precisa el beneficio en salud. Una respuesta local al tratamiento no siempre se traduce en un beneficio en supervivencia. Por ejemplo, en los tumores de recto, los dos estudios que aportaban datos en esta indicación (Trotter *et al.*, 1996; van der Zee *et al.*, 2000), mostraron que la HT parecía mejorar la respuesta local al tratamiento (tanto la respuesta completa como la global), aunque no de forma significativa; sin embargo, la HT parecía tener un efecto negativo en la supervivencia global. Este resultado pone de manifiesto que las variables subrogadas, como la respuesta al tratamiento, no siempre están asociadas a variables duras como la supervivencia. El metanálisis de la hipertermia en oncología ha mostrado que el tratamiento combinado mejoraba significativamente la respuesta completa, la respuesta objetiva, y la supervivencia global, aunque la magnitud de los efectos iba en disminución, de manera que la HT aumentaba un 37 % la probabilidad de tener una respuesta completa, un 26 % una respuesta objetiva y un 19 % la supervivencia global. Además, se observaba que al mismo tiempo que se reducía el beneficio, aumentaba la heterogeneidad entre los estudios. Todo esto sugiere que una respuesta completa al tratamiento no garantiza un aumento de la supervivencia y que existen otros factores que intervienen en esta última.
- *Calidad de las termometrías de los estudios:* la determinación y el control de las mediciones térmicas son aspectos cruciales en los estándares de calidad establecidos. Sin embargo, los estudios hacen poco hincapié en la medida de la temperatura lograda en el tumor durante el tratamiento, lo que dificulta la valoración adecuada de la tecnología. Los parámetros térmicos y, en particular la dosis térmica, parecen ser factores importantes para la eficacia de la HT. Así, se ha asociado la dosis térmica con la respuesta completa del tumor en el tratamiento de las recurrencias superficiales del cáncer de mama (Sherar *et al.*, 1997). También en el cáncer de cérvix, una mayor dosis térmica se asoció significativamente con una mejor supervivencia libre de recaída local, tanto en análisis univariantes ($p = 0,024$) como en multivariantes ($p = 0,0097$) y, de manera similar, la dosis térmica se asoció a una mayor supervivencia libre de enfermedad y a una mayor respuesta completa. Por lo tanto, una dosis

térmica insuficiente no permitiría una sensibilización hipotérmica significativa al tratamiento con quimioradioterapia (Ohguri *et al.*, 2018). En el caso específico del cáncer de recto, donde los resultados de la HT no han sido favorables, algunos autores han justificado esta falta de eficacia debido a que el cáncer de recto es un tumor difícil de calentar en comparación con otros tumores pélvicos como el cáncer de cuello uterino, debido a las bajas densidades de energía promedio causadas por el efecto de sombra del hueso sacro. Esto sugiere la necesidad de desarrollar tecnologías más avanzadas que mejoren las condiciones técnicas (Hildebrandt *et al.*, 2000). Igualmente, Trotter *et al.*, (1996) no obtuvieron resultados que apoyaran la idea del beneficio clínico de la HT, y reconocen que no lograron medir la temperatura intratumoral durante las sesiones de HT. La calidad de los tratamientos de hipertermia es difícil de evaluar, el control de la temperatura en línea se realiza mediante sondas de temperatura mínimamente invasivas, generalmente insertadas en la vejiga, la vagina/el cuello uterino y el recto. En la práctica clínica el número de sitios de termometría es limitado, las sondas tienden a situarse cerca del centro del tumor, lo que no proporciona información sobre la dosis de hipertermia en todo el volumen tumoral. La aplicación de la termometría por resonancia magnética no invasiva para el tratamiento de tumores pélvicos profundos está en desarrollo, pero el tamaño del paciente y los artefactos de movimiento son actualmente factores limitantes para su aplicación y precisión (Ijff *et al.*, 2022). Dada la poca información sobre este punto aportada por los estudios no ha sido posible valorar el efecto de la dosis de HT con los resultados clínicos. Por lo tanto, puede que este sea un aspecto a estudiar de manera más exhaustiva para determinar si la falta de efecto de la HT o su magnitud podrían deberse a una dosis insuficiente, es decir, a la incapacidad de alcanzar la temperatura adecuada dentro del tumor para logra su efectividad. Sin embargo, las diferencias en las termometrías no han introducido una alta heterogeneidad entre los estudios, como podría esperarse, aunque pueden que haber influido en la estimación de la magnitud del efecto.

Conclusiones

- Se ha identificado evidencia procedente de ensayos clínicos aleatorizados en 12 indicaciones oncológicas: cabeza y cuello, recto, estómago, hígado, cérvix, ovario, mama, pulmón, sarcoma, melanoma, hueso (metástasis ósea) y vejiga.
- En general, la evidencia ha mostrado que la tecnología era bien tolerada y segura al estar casi libre de toxicidades adicionales a los tratamientos de referencia.
- La evidencia clínica disponible sobre la eficacia de la tecnología es escasa y de baja calidad, y muestra que podría ofrecer beneficios en ciertos escenarios, sobre todo en variables intermedias como la respuesta local al tratamiento (por ejemplo, RC); pero no está tan claro su beneficio en variables como la supervivencia global. Sin embargo, no se dispone de suficiente evidencia que confirme estos resultados en ninguna de las indicaciones concretas estudiadas. Se necesitan más ensayos clínicos aleatorizados y de mayor calidad para confirmar el beneficio de su uso y estimar con precisión la magnitud del efecto de la hipertermia.

Referencias

- Ademaj, A., Veltsista, D. P., Ghadjar, P., Marder, D., Oberacker, E., Ott, O. J., Wust, P., Puric, E., Hålg, R. A., Rogers, S., Bodis, S., Fietkau, R., Crezee, H., & Riesterer, O. (2022). Clinical Evidence for Thermometric Parameters to Guide Hyperthermia Treatment. *Cancers*, 14(3), 625. <https://doi.org/10.3390/cancers14030625>
- Aguayo-Albasini, J. L., Flores-Pastor, B., Soria-Aledo, V. (2014). Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cirugía Española*, 92(2), 82-88. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2013.08.002>
- Angele, M. K., Albertsmeier, M., Prix, N. J., Hohenberger, P., Abdel-Rahman, S., Dieterle, N., Schmidt, M., Mansmann, U., Bruns, C. J., Issels, R. D., Jauch, K. W., & Lindner, L. H. (2014). Effectiveness of regional hyperthermia with chemotherapy for high-risk retroperitoneal and abdominal soft-tissue sarcoma after complete surgical resection: a subgroup analysis of a randomized phase-III multicenter study. *Annals of surgery*, 260(5), 749–756. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000978>
- Arenas Prat, M.; Ferrer Albiach, C. (Ed.) (2021) *Libro blanco de la oncología radioterápica en España. SEOR 2021*. Madrid: Fundación Española de Oncología Radioterápica. <https://seor.es/wp-content/uploads/2022/05/LIBRO-BLANCO-DIGITAL.pdf>
- Balduzzi, S., Rücker, G., Schwarzer, G. (2019), How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial, *Evidence-Based Mental Health* 22: 153-160. <https://doi.org/10.1136/ebmental-2019-300117>
- Baskar, R., Lee, K. A., Yeo, R., & Yeoh, K. W. (2012). Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *International journal of medical sciences*, 9(3), 193–199. <https://doi.org/10.7150/ijms.3635>
- Baujat B, Mahé C, Pignon JP, Hill C. (2002). A graphical method for exploring heterogeneity in meta-analyses: application to a meta-analysis of 65 trials. *Statistics in Medicine* 21(18): 2641-52. <https://doi.org/10.1002/sim.1221>
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 10.3322/caac.21834. Advance online publication. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>

- Chi, M. S., Yang, K. L., Chang, Y. C., Ko, H. L., Lin, Y. H., Huang, S. C., Huang, Y. Y., Liao, K. W., Kondo, M., & Chi, K. H. (2018). Comparing the Effectiveness of Combined External Beam Radiation and Hyperthermia Versus External Beam Radiation Alone in Treating Patients With Painful Bony Metastases: A Phase 3 Prospective, Randomized, Controlled Trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 100(1), 78–87. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.09.030>
- Chia, B.S.H., Ho, S.Z., Tan, H.Q., Chua, M.L.K., & Tuan, J.K.L. (2023). A Review of the Current Clinical Evidence for Locoregional Moderate Hyperthermia in the Adjunct Management of Cancers. *Cancers*, 15, 346. <https://doi.org/10.3390/cancers15020346>
- Compton, C. (2020). *Local Therapy for Cancer*. In: Cancer: The Enemy from Within. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-40651-6_8
- Datta, N. R., Kok, H. P., Crezee, H., Gaipl, U. S., & Bodis, S. (2020). Integrating Locoregional Hyperthermia Into the Current Oncology Practice: SWOT and TOWS Analyses. *Frontiers in oncology*, 10, 819. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00819>
- Datta, N.R., Bose, A.K., Kapoor, H.K., Gupta, S. (1990). Head and neck cancers: results of thermoradiotherapy versus radiotherapy. *International Journal of Hyperthermia*, 6(3), 479-486. <https://doi.org/10.3109/02656739009140944>
- DerSimonian, R., & Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials*, 7(3), 177–188. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(86\)90046-2](https://doi.org/10.1016/0197-2456(86)90046-2)
- Dong, Y., & Wu, G. (2016). Analysis of short and long term therapeutic effects of radiofrequency hyperthermia combined with conformal radiotherapy in hepatocellular carcinoma. *Journal of B.U.ON.: official journal of the Balkan Union of Oncology*, 21(2), 407-411.
- Egawa, S., Tsukiyama, I., Watanabe, S., Ohno, Y., Morita, K., Tominaga, S., ... Noue, T. (1989). A randomized clinical trial of hyperthermia and radiation versus radiation alone for superficially located cancers. *Journal of Japanese Society for Radiation Oncology*, 1, 135-140
- Egger, M., Davey Smith, G., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ (Clinical research ed.)*, 315(7109), 629–634. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>
- Fang, H., Zhang, Y., Wu, Z., Wang, X., Wang, H., Wang, Y., Chai, F., Jiang, Y., Jin, Z., Wan, Y., Zhu, L., & Ma, S. (2019). Regional Hyperthermia Combined with Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer. *Open medicine (Warsaw, Poland)*, 14, 85–90. <https://doi.org/10.1515/med-2019-0012>

- Franckena, M., Stalpers, L. J., Koper, P. C., Wiggendaad, R. G., Hoogenraad, W. J., van Dijk, J. D. P., ...van der Zee, J. (2008). Long-term improvement in treatment outcome after radiotherapy and hyperthermia in locoregionally advanced cervix cancer: an update of the Dutch Deep Hyperthermia Trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 70(4): 1176-1182. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.07.2348>
- Garber, J. E., & Offit, K. (2005). Hereditary cancer predisposition syndromes. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(2), 276-292. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.10.042>
- Habash R. W. Y. (2018). Therapeutic hyperthermia. *Handbook of clinical neurology*, 157, 853-868. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64074-1.00053-7>
- Hand, J. W., Lagendijk, J. J., Bach Andersen, J., & Bolomey, J. C. (1989). Quality assurance guidelines for ESHO protocols. *International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, 5(4), 421-428. <https://doi.org/10.3109/02656738909140469>
- Hanahan D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer discovery*, 12(1), 31-46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>
- Harima, Y., Nagata, K., Harima, K., Ostapenko, V.V., Tanaka, Y., Sawada, S. (2001). A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. *International Journal of Hyperthermia*, 17(2): 97-105. <https://doi.org/10.1080/02656730010001333>
- Harima, Y., Ohguri, T., Imada, H., Sakurai, H., Ohno, T., Hiraki, Y., ... Terashima, H. (2016). A multicentre randomised clinical trial of chemoradiotherapy plus hyperthermia versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer. *International Journal of Hyperthermia*, 32(7):801-808. <https://doi.org/10.1080/02656736.2016.1213430>
- Harrer, M., Cuijpers, P., Furukawa, T.A., & Ebert, D.D. (2021). Doing Meta-Analysis with R: A Hands-On Guide. Boca Raton, FL and London: Chapman & Hall/CRC Press. ISBN 978-0-367-61007-4. https://bookdown.org/MathiasHarrer/Doing_Meta_Analysis_in_R/
- He, L., Wang, J., Chen, H., Wu, X., Tang, L., Wang, X., Lei, J. (2017). Hyperthermia as an adjuvant therapy to chemotherapy for the treatment of advanced ovarian cancer complicated by ascites. *Biomedical Research*, 28(18): 8115-8120.
- Hegy, G., Szigeti, G.P., Szász, A. (2013). Hyperthermia versus Oncothermia: Cellular Effects in Complementary Cancer Therapy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013:672873. <https://doi.org/10.1155/2013/672873>

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook

Hildebrandt, B., Wust, P., Rau, B., Schlag, P., & Riess, H. (2000). Regional hyperthermia for rectal cancer. *Lancet* (London, England), 356(9231), 771–772. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)73674-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)73674-6)

Huilgol, N.G., Gupta, S., Sridhar, C.R. (2010). Hyperthermia with radiation in the treatment of locally advanced head and neck cancer: A report of randomized trial. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 6(4):492–496. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.77101>

IJff, M., Crezee, J., Oei, A. L., Stalpers, L. J. A., & Westerveld, H. (2022). The role of hyperthermia in the treatment of locally advanced cervical cancer: a comprehensive review. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 32(3), 288–296. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-002473>

Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la Causa de Muerte – Año 2022 (datos provisionales) [último acceso el 30/04/2024]. Disponible en: https://www.ine.es/prensa/ed_cm_2022.pdf

Issels, R. D., Lindner, L. H., Verweij, J., Wessalowski, R., Reichardt, P., Wust, P., Ghadjar, P., Hohenberger, P., Angele, M., Salat, C., Vujaskovic, Z., Daugaard, S., Mella, O., Mansmann, U., Dürr, H. R., Knösel, T., Abdel-Rahman, S., Schmidt, M., Hiddemann, W., Jauch, K. W., ... European Organization for the Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group and the European Society for Hyperthermic Oncology (2018). Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Regional Hyperthermia on Long-term Outcomes Among Patients With Localized High-Risk Soft Tissue Sarcoma: The EORTC 62961-ESHO 95 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 4(4), 483–492. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4996>

Issels, R. D., Lindner, L. H., Verweij, J., Wust, P., Reichardt, P., Schem, B. C., Abdel-Rahman, S., Daugaard, S., Salat, C., Wendtner, C. M., Vujaskovic, Z., Wessalowski, R., Jauch, K. W., Dürr, H. R., Ploner, F., Baur-Melnyk, A., Mansmann, U., Hiddemann, W., Blay, J. Y., Hohenberger, P., ... European Society for Hyperthermic Oncology (ESHO) (2010). Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *The Lancet. Oncology*, 11(6), 561–570. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70071-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70071-1)

Jameson, J., & Kopp, P. Principles of human genetics. Loscalzo, J. & Fauci, A. & Kasper, D. & Hauser, S. & Longo, D., & Jameson, J. (Eds.), (2022) *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21e. McGraw-Hill Education.

Jorde, L.B., Carey, J.C., Bamshad, M.J., White, R.L. (2000). *Genética Médica*. 3ª edición. Ed. Harcourt (Madrid).

Kang, M., Liu, W.Q., Qin, Y.T., Wei, Z.X., Wang, R.S. (2013). Long-term efficacy of microwave hyperthermia combined with chemoradiotherapy in treatment of nasopharyngeal carcinoma with cervical lymph node metastases. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14(12): 7395-7400. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2013.14.12.7395>

Kanwal, R., Gupta, K., & Gupta, S. (2015). *Cancer epigenetics: an introduction*. Methods in molecular biology (Clifton, N.J.), 1238, 3–25. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1804-1_1

Kok, H. P., Cressman, E. N. K., Ceelen, W., Brace, C. L., Ivkov, R., Grüll, H., Ter Haar, G., Wust, P., & Crezee, J. (2020). Heating technology for malignant tumors: a review. *International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, 37(1), 711–741. <https://doi.org/10.1080/02656736.2020.1779357>

Krishnamurthi, S., Shanta, V., Vasanthan, A., Balakrishnan, I.S., Jayaraman, R. (1990). Radiation, pepleomycin and hyperthermia in thetherapy of locally advanced squamous cell carcinomas of the buccal mucosa. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologist Great Britain)*, 2(1), 10-3. [https://doi.org/10.1016/s0936-6555\(05\)80211-0](https://doi.org/10.1016/s0936-6555(05)80211-0)

Legendijk, J. J., Van Rhoon, G. C., Hornsleth, S. N., Wust, P., De Leeuw, A. C., Schneider, C. J., ... Gromoll, C. (1998). ESHO quality assurance guidelines for regional hyperthermia. *International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, 14(2), 125–133. <https://doi.org/10.3109/02656739809018219>

Lipsey, M. W., & Wilson, D. B. (2001). *Practical meta-analysis*. Sage Publications, Inc.

Liu, J., Peng, Y., & Wei, W. (2022). Cell cycle on the crossroad of tumorigenesis and cancer therapy. *Trends in cell biology*, 32(1), 30–44. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2021.07.001>

Loboda, A., Smolanka, I., Sr, Orel, V. E., Syvak, L., Golovko, T., Dosenko, I., Lyashenko, A., Smolanka, I., Jr, Dasyukevich, O., Tarasenko, T., Orel, V. B., Rykhalskyi, A., Ganich, O., & Mokhonko, O. (2020). Efficacy of Combination Neoadjuvant Chemotherapy and Regional Inductive Moderate Hyperthermia in the Treatment of Patients with Locally Advanced Breast Cancer. *Technology in cancer research & treatment*, 19, 1533033820963599. <https://doi.org/10.1177/1533033820963599>

Lyu, X., Zheng, D., Zhang, H., Zhang, T., Han, N., Zhang, M., & Dong, Z. (2014). Hyperthermia improves immune function and radiotherapy efficacy in patients with post-operative recurrent gastric cancer. *Hepato-gastroenterology*, 61(136), 2428–2433.

Mitin, T. (2023). Radiation therapy techniques in cancer treatment. In: UpToDate, Shih, H.A. (Ed.), UpToDate, Whaltman, MA. (Consultado abril, 2024). <https://www.uptodate.com/contents/radiation-therapy-techniques-in-cancer-treatment>

Mitsumori, M., Zeng, Z. F., Oliynychenko, P., Park, J. H., Choi, I. B., Tatsuzaki, H., Tanaka, Y., & Hiraoka, M. (2007). Regional hyperthermia combined with radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the International Atomic Energy Agency. *International journal of clinical oncology*, 12(3), 192–198. <https://doi.org/10.1007/s10147-006-0647-5>

Navarro Guirado, F., Contreras Martínez, J., Flores Sánchez, A. (2018). Hipertermia oncológica profunda conformada provocada por campos electromagnéticos no ionizantes. *Revista de Física Médica*, 19(1): 11–44. <https://revistadefisicamedica.es/index.php/rfm/article/view/255/260>

Ohguri, T., Harima, Y., Imada, H., Sakurai, H., Ohno, T., Hiraki, Y., Tuji, K., Tanaka, M., & Terashima, H. (2018). Relationships between thermal dose parameters and the efficacy of definitive chemoradiotherapy plus regional hyperthermia in the treatment of locally advanced cervical cancer: data from a multicentre randomised clinical trial. *International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, 34(4), 461–468. <https://doi.org/10.1080/02656736.2017.1352105>

Olivares-Urbano, M. A., Griñán-Lisón, C., Marchal, J. A., & Núñez, M. I. (2020). CSC Radioresistance: A Therapeutic Challenge to Improve Radiotherapy Effectiveness in Cancer. *Cells*, 9(7), 1651. <https://doi.org/10.3390/cells9071651>

Overgaard, J., Gonzalez Gonzalez, D., Hulshof, M. C., Arcangeli, G., Dahl, O., Mella, O., & Bentzen, S. M. (1995). Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. European Society for Hyperthermic Oncology. *Lancet* (London, England), 345(8949), 540–543. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)90463-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)90463-8)

Overgaard, J., Gonzalez Gonzalez, D., Hulshof, M. C., Arcangeli, G., Dahl, O., Mella, O., & Bentzen, S. M. (1996). Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. *International Journal of Hyperthermia*, 12:1, 3–20, <https://doi.org/10.3109/02656739609023685>

Paulides, M. M., Dobsicek Trefna, H., Curto, S., & Rodrigues, D. B. (2020). Recent technological advancements in radiofrequency and microwave-mediated hyperthermia for enhancing drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*, 163–164, 3–18. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.03.004>

Perez, C.A., Pajak, T., Emami, B., Hornback, N.B., Tupchong, L., Rubin, P. (1991). Randomized phase III study comparing irradiation and hyperthermia with irradiation alone in superficial measurable tumors. Final report by the Radiation Therapy Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*, 14(2), 133-141. <https://doi.org/10.1097/00000421-199104000-00008>

Peeken, J. C., Vaupel, P., & Combs, S. E. (2017). Integrating Hyperthermia into Modern Radiation Oncology: What Evidence Is Necessary? *Frontiers in oncology*, 7, 132. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00132>

Ren, G., Ju, H., Wu, Y., Song, H., Ma, X., Ge, M., ... Guo, W. (2021). A multicentre randomized phase II trial of hyperthermia combined with TPF induction chemotherapy compared with TPF induction chemotherapy in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma. *International Journal of Hyperthermia*, 38:1, 939-947. <https://doi.org/10.1080/02656736.2021.1937714>

Sausville E.A. & Longo D.L. (2018). *Principles of cancer treatment*. Jameson J, & Fauci A.S., & Kasper D.L., & Hauser S.L., & Longo D.L., & Loscalzo J. (Eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e. McGraw Hill. <https://accessmedicine-mhmedical-com.bvsspa.idm.oclc.org/content.aspx?bookid=2129§ionid=192014984>

Shen, H., Li, X. D., Wu, C. P., Yin, Y. M., Wang, R. S., & Shu, Y. Q. (2011). The regimen of gemcitabine and cisplatin combined with radio frequency hyperthermia for advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. *International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, 27(1), 27–32. <https://doi.org/10.3109/02656736.2010.500645>

Sherar, M., Liu, F. F., Pintilie, M., Levin, W., Hunt, J., Hill, R., Hand, J., Vernon, C., van Rhoon, G., van der Zee, J., Gonzalez, D. G., van Dijk, J., Whaley, J., & Machin, D. (1997). Relationship between thermal dose and outcome in thermoradiotherapy treatments for superficial recurrences of breast cancer: data from a phase III trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 39(2), 371–380. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(97\)00333-7](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(97)00333-7)

Smith, C. E. P., & Prasad, V. (2021). Targeted Cancer Therapies. *American family physician*, 103(3), 155–163. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2021/0201/p155.pdf>

Schulze, T., Wust, P., Gellermann, J., Hildebrandt, B., Riess, H., Felix, R., & Rau, B. (2006). Influence of neoadjuvant radiochemotherapy combined with hyperthermia on the quality of life in rectum cancer patients. *International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, 22(4), 301–318. <https://doi.org/10.1080/02656730600665504>

Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. (2013). *Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación* (1ª Ed. en español). P.A Orrego & M.X. Rojas (Trans.) Mar 2017. Publicación Original: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>

Shchepotin, I. B., Evans, S. R., Chorny, V., Osinsky, S., Buras, R. R., Maligonov, P., ..., Nauta, R. J. (1994). Intensive preoperative radiotherapy with local hyperthermia for the treatment of gastric carcinoma. *Surgical oncology*, 3(1), 37–44. [https://doi.org/10.1016/0960-7404\(94\)90022-1](https://doi.org/10.1016/0960-7404(94)90022-1)

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (2023). *Las cifras del cáncer en España 2023*. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf

Spitzer, W. O., Dobson, A. J., Hall, J., Chesterman, E., Levi, J., Shepherd, R., Battista, R. N., & Catchlove, B. R. (1981). Measuring the quality of life of cancer patients: a concise QL-index for use by physicians. *Journal of chronic diseases*, 34(12), 585–597. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(81\)90058-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(81)90058-8)

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

Svetitsky, P.V. (1990). Effect of microwave and ionizing radiation in patients with recurrent laryngeal carcinoma. *The Journal of Laryngology and otology*, 104(9), 704–705. <https://doi.org/10.1017/s0022215100113672>

Trefná, H. D., Crezee, H., Schmidt, M., Marder, D., Lamprecht, U., Ehmann, M., ... van Rhoon, G. C. (2017). Quality assurance guidelines for superficial hyperthermia clinical trials: I. Clinical requirements. *International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, 33(4), 471–482. <https://doi.org/10.1080/02656736.2016.1277791>

Trefná, H.D., Schmidt, M., van Rhoon, G. C., Kok, H. P., Gordeyev, S. S., Lamprecht, U., Marder, D., Nadobny, J., Ghadjar, P., Abdel-Rahman, S., Kukielka, A. M., Strnad, V., Hurwitz, M. D., Vujaskovic, Z., Diederich, C. J., Stauffer, P. R., & Crezee, J. (2019). Quality assurance guidelines for interstitial hyperthermia. *International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, 36(1), 277–294. <https://doi.org/10.1080/02656736.2018.1564155>

Trotter, J. M., Edis, A. J., Blackwell, J. B., Lamb, M. H., Bayliss, E. J., Shepherd, J. M., & Cassidy, B. (1996). Adjuvant VHF therapy in locally recurrent and primary unresectable rectal cancer. *Australasian radiology*, 40(3), 298–305. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1673.1996.tb00407.x>

Ulm, M., Ramesh, A. V., McNamara, K. M., Ponnusamy, S., Sasano, H., & Narayanan, R. (2019). Therapeutic advances in hormone-dependent cancers: focus on prostate, breast and ovarian cancers. *Endocrine connections*, 8(2), R10–R26. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0425>

Urrutia, G. & Bonfill, X. (2010). Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. *Medicina Clínica*, 135, 507-511.

Valdagni, R., Amichetti, M. (1994). Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymph nodes in stage IV head and neck patients. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 28(1):163-169. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)90154-6](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)90154-6)

Valdagni, R., Amichetti, M., & Pani, G. (1988). Radical radiation alone versus radical radiation plus microwave hyperthermia for N3 (TNM-UICC) neck nodes: a prospective randomized clinical trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 15(1), 13–24. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(88\)90341-0](https://doi.org/10.1016/0360-3016(88)90341-0)

van der Zee, J., González González, D. (2002). The Dutch Deep Hyperthermia Trial: results in cervical cancer. *International Journal of Hyperthermia*, 18(1): 1-12. <https://doi.org/10.1080/02656730110091919>

van der Zee, J., González González, D., van Rhoon, G. C., van Dijk, J. D., van Putten, W.L., Hart, A. A. (2000). Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. *Lancet*, 355(9210), 1119-1125. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02059-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02059-6)

Vasanthan, A., Mitsumori, M., Park, J. H., Zhi-Fan, Z., Yu-Bin, Z., Oliynychenko, P., ... Hiraoka, M. (2005). Regional hyperthermia combined with radiotherapy for uterine cervical cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the international atomic energy agency. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 61(1), 145–153. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.04.057>

Vernon, C. C., Hand, J. W., Field, S. B., Machin, D., Whaley, J. B., van der Zee, J., ... Sherar, M. (1996). Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 35(4), 731–744. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(96\)00154-X](https://doi.org/10.1016/0360-3016(96)00154-X)

Viechtbauer, W., & Cheung, M. W. (2010). Outlier and influence diagnostics for meta-analysis. *Research synthesis methods*, 1(2), 112–125. <https://doi.org/10.1002/jrsm.11>

Wang, Y., Hong, W., Che, S., Zhang, Y., Meng, D., Shi, F., ... Chen, H. (2020). Outcomes for Hyperthermia Combined with Concurrent Radiochemotherapy for Patients with Cervical Cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 107(3), 499–511. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.03.006>

Zeman, E.M. (2021). *The biological basis of radiation oncology*. L. L. Gunderson & J.E. Tepper (Eds.). Clinical Radiation Oncology (Fifth Edition) Elsevier.

Zhao, C., Chen, J., Yu, B., & Chen, X. (2014). Improvement in quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with non-invasive extracorporeal radiofrequency in combination with chemoradiotherapy. *International journal of radiation biology*, 90(10), 853–858. <https://doi.org/10.3109/09553002.2014.91657>

Zhou, L., Zhang, T., Sun, Y., Fan, R., Xu, L., Yue, S., & Yao, R. (2019). Effect of preoperative infusion chemotherapy combined with hyperthermia on sPD-L1 and CEA levels and overall survival of elderly patients undergoing radical resection of lung cancer. *Journal of B.U.ON.: official journal of the Balkan Union of Oncology*, 24(2), 572–577. <https://www.jbuon.com/archive/24-2-572.pdf>

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Medline

Database: Ovid MEDLINE (R<1946 to june week1 2022>

Fecha de búsqueda: 9 de junio de 2022

Search Strategy:

1. exp Neoplasms/dt, rt, th [Drug Therapy, Radiotherapy, Therapy]
2. (cancer? or neoplasm? or malign* or tumor? or tumour?).m_titl
3. hyperthermia, induced/ or *"Hot Temperature"/tu
4. Combined Modality Therapy/
5. exp Chemotherapy, Adjuvant/
6. Chemoradiotherapy, Adjuvant/ or "Chemoradiotherapy"/
7. Radiotherapy, Adjuvant/
8. Neoadjuvant Therapy/
9. (hyperthermi? or chemo-hiperthermi?).m_titl.
10. (adjuvant or coadjuvant or neoadjuvant or combined).m_titl.
11. (chemotherap* or radiotherap* or chemoradiation or chemoradiotherapy or antineoplastic).m_titl.
12. 1 or 2
13. 3 and (4 or 5 or 6 or 7 or 8)
14. 12 and 9 and (10 or 11)
15. 12 and 13
16. 14 or 15
17. limit 16 to (controlled clinical trial or multicenter study or randomized controlled trial)
18. Randomized Controlled Trials as Topic/ or Clinical Trials as Topic/
19. randomized controlled trial/
20. Random Allocation/
21. Double Blind Method/ or Single Blind Method/
22. clinical trial/ or clinical trial, phase i.pt. or clinical trial, phase ii.pt. or clinical trial, phase iii.pt. or clinical trial, phase iv.pt.

23. (controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or exp Clinical Trials as topic/
24. (clinical adj3 trial\$).ti,ab
25. ((single or double or treble or triple) adj3 (blind\$3 or mask\$3)).ti,ab.
26. placebos/
27. placebo?.ti,ab.
28. (allocat* adj3 random*).ti,ab.
29. 18 or 19 or 20 or 21 or ((clinical trial/ or clinical trial, phase i.pt. or clinical trial, phase ii.pt. or clinical trial, phase iii.pt. or clinical trial, phase iv.pt. or ((controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or exp Clinical Trials as topic/) or (clinical adj3 trial\$).ti,ab.) adj (((single or double or treble or triple) adj3 (blind\$3 or mask\$3)).ti,ab. or placebos/ or placebo?.ti,ab. or (allocat* adj3 random*).ti,ab.))
30. 16 and 29
31. 17 or 30
32. limit 31 to humans
33. limit 32 to (editorial or letter)
34. 32 not 33
35. "Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy"/
36. ("Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy" or "HIPEC").m_titl.
37. 35 or 36
38. 34 not 37 (384)

EMBASE

Fecha de búsqueda: 13 de junio de 2022

- #1. 'neoplasm'/exp/dm_dt,dm_rt,dm_th
- #2. cancer?:ti OR neoplasm?:ti OR malign*:ti OR tumor?:ti OR tumour?:ti
- #3. 'thermotherapy'/exp OR 'high temperature'/exp/mj
- #4. 'multimodality cancer therapy'/exp
- #5. 'adjuvant chemotherapy'/exp
- #6. 'chemoradiotherapy'/exp
- #7. 'adjuvant radiotherapy'/exp

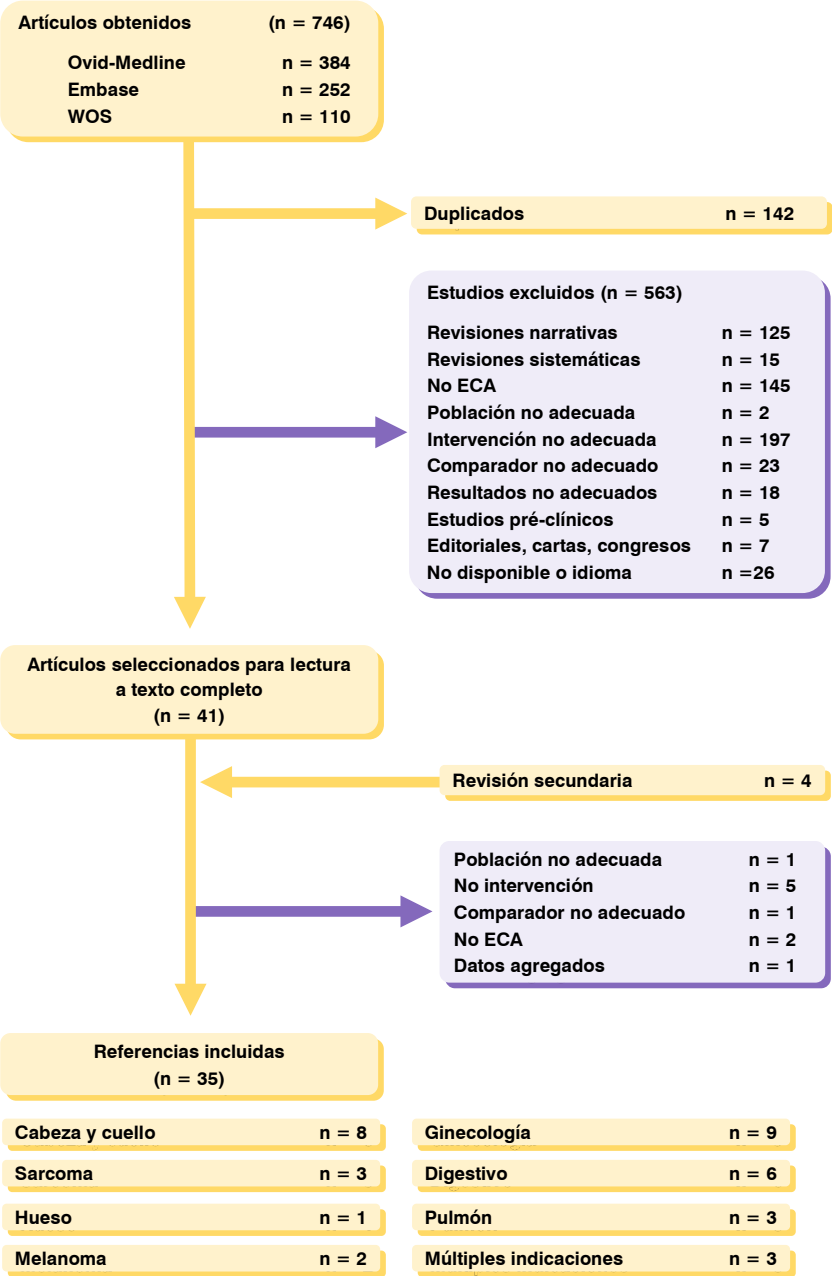
- #8. 'neoadjuvant therapy'/de
- #9. hyperthermi?:ti OR 'chemo hiperthermi?':ti
- #10. adjuvant:ti OR coadjuvant:ti OR neoadjuvant:ti OR combined:ti
- #11. chemotherap*:ti OR radiotherap*:ti OR chemoradiation:ti OR chemoradiotherapy:ti OR antineoplastic:ti
- #12. #1 OR #2
- #13. #3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8)
- #14. #12 AND #9 AND (#10 OR #11)
- #15. #12 AND #13
- #16. #14 OR #15
- #17. #16 AND ([randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de)
- #18. 'clinical trial (topic)'/exp
- #19. 'randomized controlled trial'/de
- #20. 'randomization'/de
- #21. 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de
- #22. 'clinical trial'/exp
- #23. #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
- #24. #16 AND #23
- #25. #17 OR #24
- #26. (#17 OR #24) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)
- #27. 'hyperthermic intraperitoneal chemotherapy'/de OR hipec:ti OR 'hyperthermic intraperitoneal chemotherapy':ti
- #28. #26 NOT #27
- #29. #28 AND [embase]/lim AND 'human'/de AND 'Article'/it

Web of Science

Fecha de búsqueda: 13 de junio 2022

- #1. TI=(hyperthermi? or chemohy\$perthermi?)
- #2. TI=(adjuvant OR coadjuvant OR neoadjuvant OR combined)
- #3. #2 AND #1
- #4. #2 AND #1 and Clinical Trial (Document Types)
- #5. TS=(intraperitoneal chemotherapy)
- #6. #4 not #5

Anexo 2. Diagrama de flujo



Anexo 3. Estudios excluidos a texto completo

Ensayos clínicos aleatorizados	
Causas de exclusión	Referencia
Población distinta a la de interés	1. Song L, He J, Wang X, Ma H, Zhang S, Dai Z, et al. (2011). High power focused-beam microwave hyperthermia combined with intrapleural injection of Shapellin in the treatment of patients with malignant hydrothorax. Chinese-German Journal of Clinical Oncology,10 (2):77-80. https://doi.org/10.1007/s10330-011-0743-5
Intervención distinta a la de interés	2. Berdov BA, Menteshashvili GZ. (1990). Thermoradiotherapy of patients with locally advanced carcinoma of the rectum. International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group 6(5):881-90. 3. Desjardins, L., Lumbroso-Le Rouic, L., Levy-Gabriel, C., Dendale, R., Delacroix, S., Nauraye, C., Estève, M., Plancher, C., & Asselain, B. (2006). Combined proton beam radiotherapy and transpupillary thermotherapy for large uveal melanomas: a randomized study of 151 patients. Ophthalmic research, 38(5), 255–260. https://doi.org/10.1159/000094834 4. Sugimachi, K., Kuwano, H., Ide, H., Toge, T., Saku, M., & Oshiumi, Y. (1994). Chemotherapy combined with or without hyperthermia for patients with oesophageal carcinoma: a prospective randomized trial. International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group, 10(4), 485–493. https://doi.org/10.3109/02656739409009352 5. Sugimachi, K., Kitamura, K., Baba, K., Ikebe, M., Morita, M., Matsuda, H., & Kuwano, H. (1992). Hyperthermia combined with chemotherapy and irradiation for patients with carcinoma of the oesophagus--a prospective randomized trial. International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group, 8(3), 289–295. https://doi.org/10.3109/02656739209021783 6. Kitamura, K., Kuwano, H., Watanabe, M., Nozoe, T., Yasuda, M., Sumiyoshi, K., Saku, M., & Sugimachi, K. (1995). Prospective randomized study of hyperthermia combined with chemoradiotherapy for esophageal carcinoma. Journal of surgical oncology, 60(1), 55–58. https://doi.org/10.1002/jso.2930600111
Comparador no adecuado	7. Ohguri, T., Harima, Y., Imada, H., Sakurai, H., Ohno, T., Hiraki, Y., Tuji, K., Tanaka, M., & Terashima, H. (2018). Relationships between thermal dose parameters and the efficacy of definitive chemoradiotherapy plus regional hyperthermia in the treatment of locally advanced cervical cancer: data from a multicentre randomised clinical trial. International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group, 34(4), 461–468. https://doi.org/10.1080/02656736.2017.1352105
NO ECA	8. Kakehi, M., Ueda, K., Mukojima, T., Hiraoka, M., Seto, O., Akanuma, A., & Nakatsugawa, S. (1990). Multi-institutional clinical studies on hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy in advanced cancer of deep-seated organs. International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group, 6(4), 719–740. https://doi.org/10.3109/02656739009140820 9. Datta, N. R., Pestalozzi, B., Clavien, P. A., Siebenhüner, A., Puric, E., Khan, S., Mamot, C., Riesterer, O., Kruchel, J., Reiner, C. S., Bodis, S., & members of the HEATPAC Trial Group (2017). "HEATPAC" a phase II randomized study of concurrent thermochemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in locally advanced pancreatic cancer. Radiation oncology (London, England), 12(1), 183. https://doi.org/10.1186/s13014-017-0923-8
Estudios con datos agregados	10. Jones, E. L., Oleson, J. R., Prosnitz, L. R., Samulski, T. V., Vujaskovic, Z., Yu, D., Sanders, L. L., & Dewhirst, M. W. (2005). Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 23(13), 3079–3085. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.520

