

Electro-hipertermia modulada en pacientes con cáncer de páncreas, cáncer colorrectal avanzado y gliomas malignos

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS NUEVAS Y EMERGENTES
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRODUCTOS DE SANIDAD NUEVA Y SALUD



Junta de Andalucía
Consejería de Salud y Familias
Fundación Progreso y Salud

AETSA
Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Electro-hipertermia modulada en pacientes con cáncer de páncreas, cáncer colorrectal avanzado y gliomas malignos

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS NUEVAS Y EMERGENTES
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Martínez F3rez, Isabel M

Electro-hipertermia modulada en pacientes con c3ncer de p3ncreas, c3ncer colorrectal avanzado y gliomas malignos / Isabel M Mart3nez F3rez. -- Sevilla: AETSA, Evaluaci3n de Tecnolog3as Sanitarias de Andaluc3a; Madrid: Ministerio de Sanidad; 2022.

106 p; 24 cm. (Colecci3n: Informes, estudios e investigaci3n. Ministerio de Sanidad).

1. Hipertermia 2. Oncolog3a 3. C3ncer de p3ncreas 4. C3ncer colorrectal I. Andaluc3a. AETSA, Evaluaci3n de Tecnolog3as Sanitarias. II. Espa3a. Ministerio de Sanidad

Autores: Isabel M. Mart3nez F3rez

Este documento ha sido realizado por AETSA, Evaluaci3n de Tecnolog3as Sanitarias de Andaluc3a en el marco de la financiaci3n del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Espa3ola de Agencias de Evaluaci3n de Tecnolog3as Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 28 de octubre de 2020 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 9 de diciembre de 2020).

Edita: AETSA, Evaluaci3n de Tecnolog3as Sanitarias de Andaluc3a
Consejer3a de Salud y Familias

Junta de Andaluc3a

Avda. de la Innovaci3n s/n, Edificio Arena 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla

Ministerio de Sanidad

Paseo del Prado 18-20. 28014 Madrid

Espa3a – Spain

Web: www.aetsa.org

Dep3sito Legal: SE 834-2022

NIPO: en tramite

DOI: <http://doi.org/10.52766/JBNO5903>



Cita sugerida: Mart3nez F3rez IM. Electro-hipertermia modulada en pacientes con c3ncer de p3ncreas, c3ncer colorrectal avanzado y gliomas malignos. Sevilla: AETSA, Evaluaci3n de Tecnolog3as Sanitarias de Andaluc3a. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2022.

Electro-hipertermia modulada en pacientes con cáncer de páncreas, cáncer colorrectal avanzado y gliomas malignos

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS NUEVAS Y EMERGENTES
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Este documento es una ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes. Su objetivo es proporcionar la información disponible que permita que la evaluación pueda llevarse a cabo en una fase temprana de la aparición de una técnica, tecnología o procedimiento, que se prevé va a tener impacto en la calidad de vida y en el sistema sanitario. Se contribuye así a facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de las tecnologías nuevas y emergentes en el sistema sanitario, cuando corresponda llevarla a cabo.

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.

Contribución de los autores

- Planificación y diseño de la investigación: Dra. Isabel M. Martínez Férrez.
- Documentación: Dra. Isabel M. Martínez Férrez
- Obtención de los datos: Dra. Isabel M. Martínez Férrez.
- Análisis y presentación de resultados: Dra. Isabel M. Martínez Férrez.
- Elaboración del manuscrito: Dra. Isabel M. Martínez Férrez.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones de los siguientes expertos:

Dr. David Vicente Baz, Jefe de Sección de Oncología Médica del Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla y Coordinador del Plan Integral de Oncología de Andalucía.

Dr. Jorge Contreras Martínez, Facultativo Especialista de Área de Oncología Radioterápica del Hospital Regional de Málaga.

Sergio Márquez Peláez, economista del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Consejería de Salud y Familias. Junta de Andalucía.

AETSA Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen al revisor 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

Lista de tablas y figuras	11
Datos generales	13
Nombre de la tecnología	13
Compañía comercial o elaboradora del producto	13
Breve descripción de la tecnología	13
Población diana	16
Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología.....	16
Área de especialización/abordaje.....	23
Documentos publicados por otras agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias	23
Desarrollo y uso de la tecnología	25
Grado de desarrollo de la tecnología	25
Tipo y uso de la tecnología.....	25
Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología.....	25
Relación con tecnologías previas.....	25
Tecnología alternativa en uso actual	25
Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual.....	28
Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones	28
Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica	29
Incidencia/prevalencia	29
Carga de la enfermedad	31
Requerimientos para usar la tecnología.....	35
Requerimiento de infraestructura y formación	35
Coste y precio unitario.....	35
Riesgos y seguridad	37
Eficacia/efectividad	43
Evaluación económica	71
Impactos.....	75
Impacto en salud	75
Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología.....	77
Impacto económico de la tecnología	78
Difusión e introducción esperada de la tecnología	81

Recomendaciones e investigaciones en curso	83
Investigación en curso	83
Guías y directrices	83
Puntos clave.....	85
Bibliografía	89
Anexos.....	93
Anexo 1. Metodología empleada para la realización de la ficha técnica.....	93
Anexo 2. Estrategia de búsqueda	94
Anexo 3. Diagrama de flujo	96
Anexo 4. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios	97

Índice de tablas y figuras

Figura 1. Equipo de oncotermia modelo EHY2000 y esquema simplificado de su uso en el paciente	14
Figura 2. Equipo de oncotermia modelo EHY2030	15
Figura 3. Algoritmo para la clasificación de los gliomas difusos de la OMS.....	21
Figura 4. Incidencia estimada para 2020 de los diferentes tipos de cáncer en España.....	30
Figura 5. Evaluación de riesgo de sesgo según la herramienta ROBINS-I de los estudios de cáncer de páncreas.....	46
Figura 6. Evaluación de riesgo de sesgo según la herramienta ROBINS-I de los estudios de CCR.....	55
Figura 7. Evaluación de riesgo de sesgo según la herramienta ROBINS-I de los estudios de gliomas malignos	66
Tabla 1. Características de la hipertermia convencional y la electro-hipertermia modulada	27
Tabla 2. Incidencia, mortalidad y prevalencia del cáncer de páncreas, colorrectal y del sistema nervioso central	29
Tabla 3. Toxicidad relacionada con mEHT en CCR avanzado.....	38
Tabla 4. Efectos adversos relacionados con mEHT en gliomas malignos descritos en Roussakow, 2017; Fiorentini <i>et al.</i> , 2019 ^b	39
Tabla 5. Efectos adversos relacionados con mEHT en gliomas malignos descritos en Wismeth <i>et al.</i> , 2010	41
Tabla 6. Descripción de los estudios de mEHT en cáncer de páncreas.....	44
Tabla 7. Respuesta al tratamiento en cáncer de páncreas (análisis por protocolo)	48
Tabla 8. Supervivencia global en cáncer de páncreas (análisis por protocolo)	49
Tabla 9. Descripción de la población e intervención y medidas de resultado de los estudios que valoran la mEHT en CCR.	52
Tabla 10. Distribución de los grados de tumor y de afectación ganglionar posoperatorios en relación con los estados iniciales (You & Kim, 2020)	56
Tabla 11. Grado de regresión del tumor (You & Kim, 2020)	56
Tabla 12. Respuesta al tratamiento (quimioterapia+mEHT) en CCR metastásico.....	57

Tabla 13. Descripción de la población e intervención y medidas de resultado de los estudios de gliomas malignos	61
Tabla 14. Respuesta al tratamiento (quimioterapia+mEHT) por paciente en los estudios sin grupo comparador.....	67
Tabla 15. Respuesta al tratamiento mEHT vs BSC* en pacientes con glioblastoma y astrocitoma	67
Tabla 16. Resultados de los análisis de supervivencia por tipo de gliomas malignos de la mEHT frente a terapias paliativas.....	68
Tabla 17. Resultados de los análisis de supervivencia tratamiento ddTMZ+mEHT (Roussakow, 2017).....	69
Tabla 18. Resultados de ETR “análisis del efecto de tratamiento” (Roussakow, 2017)	70
Tabla 19. Resultados del análisis de coste-efectividad de ddTMZ vs ddTMZ+mEHT en gliomas malignos	74
Tabla 20. Estudios en curso recuperados de mEHT en cáncer de páncreas (<i>Clinicaltrial.gov</i>).....	83

Datos generales

Nombre de la tecnología

Electro-hipertermia modulada (Oncotherm™), también denominada oncothermia o nanothermia, para el tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas, cáncer colorrectal avanzado y gliomas malignos.

Compañía comercial elaboradora del producto

Oncothermia™ es un tratamiento desarrollado por la empresa OncoTherm Ltd., Germany.

Breve descripción de la tecnología

La Oncothermia™ (electro-hipertermia modulada -mEHT-) es una variación de la hipertermia convencional que fue propuesta por Szasz y colaboradores en 2001 centrada en el calentamiento selectivo de la matriz extracelular y las membranas celulares del tejido maligno (Szasz *et al.*, 2019). Esta tecnología aplica un campo electromagnético de alta frecuencia (13,56 MHz), modulado por oscilaciones armónicas fractales de 0-5 kHz, con electrodos funcionalmente asimétricos y utilizando una técnica de acoplamiento capacitivo que mantiene la superficie de la piel a 26°C. La mEHT es considerada un calentamiento microscópico que actúa sobre dianas nanoscópicas; es decir, la energía de calentamiento no se libera en un solo paso repentino, sino que consiste en la liberación de energía microscópica pequeña y regulada que es dirigida a la membrana celular de las células tumorales ya que la membrana de las mismas difiere de la de las células sanas en sus características electroquímicas, en su contenido de lípidos y esterol, en su permeabilidad y en su potencial de membrana, lo que las convierten en más sensibles al tratamiento (Hegyi, Szigeti & Szäs, 2013). La mEHT, por consiguiente, tiene en consideración la heterogeneidad de los tejidos, la estructura del tumor y las diferencias biofísicas entre los tejidos que afectan y determinan la absorción de energía (Minnaar *et al.*, 2020) logrando que la administración de calor se centre de forma selectiva en la matriz extracelular y las membranas celulares del tejido tumoral en lugar de producir un calentamiento homogéneo como el producido por las técnicas de calentamiento convencionales (Szasz *et al.*, 2019). Este método genera un calentamiento heterogéneo, dando lugar a un gradiente de temperatura

entre los líquidos intra y extracelulares que cambia los procesos de la membrana y activa las rutas de activación de la apoptosis o muerte celular programada, evitando los efectos tóxicos de la necrosis simple (Hegyí, Szigeti & Szás, 2013). Además, parece aumentar la sensibilidad a agentes químicos y radiación (Szasz *et al.*, 2019).

El primer equipo comercializado fue el modelo EHY-2000+ (Figura 1). Básicamente el equipo genera un campo electromagnético fractal (no emite radiación) mediante dos electrodos, uno de ellos se encuentra en el área de la cama donde se acuesta el paciente y el otro electrodo está situado en un brazo móvil que se coloca en el lugar donde se localiza el tumor primario.

Figura 1. Equipo de oncothermia modelo EHY2000 y esquema simplificado de su uso en el paciente. (Fuente: <https://www.clinicacheca.com/oncothermia/>).



Recientemente la compañía ha desarrollado un nuevo modelo más actualizado denominado EYH 2030 (*OncoTherm Ltd., Germany*) que presenta las siguientes modificaciones (<https://oncotherm.com/products/ehy-2030>):

- Nueva forma y diseño
- Pantalla táctil fácil de usar con control total del sistema
- Nuevo sistema de ajuste de motor paso a paso controlado automático para una rápida adaptación de impedancia que logra tiempos de ajuste más rápidos
- Generador de radiofrecuencia de nuevo desarrollo con mayor potencia
- Brazo de electrodo controlado robóticamente con retroalimentación del médico para colocar con facilidad y precisión el electrodo inteligente
- Electrodo textil de estiramiento intercambiable para el sistema de electrodos inteligentes y la cama
- Parada de emergencia portátil para pacientes

Figura 2. Equipo de oncothermia modelo EHY2030. (Fuente: <https://www.clinicacheca.com/oncothermia/>).



Población diana

La tecnología está indicada para el tratamiento de pacientes con tumores sólidos, evolucionados e inoperables.

Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

En concreto en esta ficha las indicaciones de interés son tres: cáncer de páncreas, cáncer colorrectal avanzado y gliomas malignos.

Cáncer de páncreas

En el páncreas desde el punto de vista funcional se diferencian dos tipos de elementos: los denominados endocrinos (correspondientes a los islotes de Langerhans) encargados de la secreción de hormonas, y los denominados elementos exocrinos (células acinares, células ductales y células centroacinares) encargados de la síntesis y secreción de enzimas digestivos y de electrolitos. El 90 % de las neoplasias malignas del páncreas ocurren en los elementos exocrinos y se conocen como cánceres pancreáticos exocrinos.

El término comúnmente conocido como “cáncer de páncreas (CP)” suele hacer referencia concretamente al adenocarcinoma ductal del páncreas (incluidos sus subtipos) ya que representa más del 90% de las neoplasias malignas del páncreas. Por su localización anatómica, los cánceres de páncreas son más frecuentes en la cabeza (aproximadamente 70% de los casos) que en el cuerpo (20%) o la cola (10%) de la glándula (Von Hoff, 2018).

El cáncer de páncreas se caracteriza por su agresividad biológica, su mal pronóstico oncológico y un diagnóstico tardío (López Penza & Ruso Martínez, 2017). Actualmente tiene la peor tasa de supervivencia de todos los cánceres con una supervivencia general a 5 años de ~ 8,2% (independientemente del estadio). Sin embargo, esa situación está cambiando gracias a algunos avances que han mejorado la supervivencia a 5 años. En particular, el conocimiento sobre subconjuntos moleculares específicos de la enfermedad se ha vuelto crucial para brindar la mejor atención posible a los pacientes con cáncer de páncreas (Von Hoff, 2018).

La mayoría de los síntomas son inespecíficos lo que retrasa el diagnóstico diferencial de la enfermedad. Entre los síntomas más frecuentes se encuentran: la ictericia, la alteración de glucosa en sangre, las digestiones pesadas, el dolor abdominal y la pérdida de apetito y de peso sin causa aparente (Fernández-del Castillo, 2020).

La edad es el factor de riesgo más importante en el desarrollo del cáncer de páncreas, es típicamente una enfermedad de las personas mayores, el 90% de los pacientes recién diagnosticados tienen más de 55 años, concentrándose la mayoría de los diagnósticos en las décadas de los 70 y 80 años. Otros factores de riesgo asociados con el cáncer de páncreas son: el tabaquismo, la diabetes y la obesidad (GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators, 2019).

Se ha estimado que el 10-15% de los cánceres pancreáticos son atribuibles a causas genéticas; distinguiendo dos categorías de riesgo hereditario (Canto, 2021):

- Síndromes de predisposición genética asociados al CP (síndrome de cáncer hereditario de mama y ovario, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Lynch, ataxia-telangiectasia...)
- Cáncer de páncreas familiar (CPF), que se define como una familia con un par de parientes de primer grado afectados (FDR; par de padres e hijos o hermanos) que no cumplen con los criterios para un síndrome de predisposición genética asociado a CP conocido.

El adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP) tiene uno de los mayores cocientes de incidencia-mortalidad de toda la patología. Esto en parte es debido a que la resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo para el cáncer de páncreas exocrino, pero debido a la presentación tardía de la enfermedad, solo del 15 al 20 % de los pacientes son candidatos para la pancreatomectomía. Además, el pronóstico del cáncer de páncreas es malo incluso en aquellos con enfermedad potencialmente resecable. La supervivencia a cinco años después de la duodenopancreatectomía es solo aproximadamente del 25 al 30 % para los tumores con ganglios negativos

y del 10 % para los tumores con ganglios positivos (Fernández-del Castillo & Jimenez, 2020). La baja tasa de reseccabilidad y por consiguiente el mal pronóstico de la enfermedad hace que la finalidad principal de los tratamientos terapéuticos sea controlar y paliar los síntomas (López Penza & Ruso Martínez, 2017). El inicio temprano de los cuidados paliativos, ha mostrado que mejora los resultados clínicos, la calidad de la atención y la supervivencia. Varios estudios han demostrado que los servicios de cuidados paliativos mejoraban los síntomas de los pacientes y, además, evitaban la hospitalización permitiendo a los pacientes permanecer atendidos de manera segura y adecuada en el hogar. Esto repercutía en una mayor satisfacción del paciente y de la familia reduciendo significativamente el trastorno por estrés postraumático y el dolor prolongado en los miembros de la familia. Los cuidados paliativos también reducen los costos y las tasas de hospitalizaciones innecesarias, intervenciones de diagnóstico y tratamiento y cuidados intensivos no beneficiosos cuando los pacientes están cerca del final de la vida. Un estudio de cohorte poblacional retrospectivo de datos administrativos de 5381 pacientes diagnosticados entre 2005 y 2010 en Ontario (Canadá) mostró que la consulta de cuidados paliativos estaba asociada a una reducción significativa en el uso de quimioterapia cerca de la muerte (OR 0,34; IC del 95%: 0,25-0,46) y de un riesgo significativamente menor de ingreso en la UCI (OR 0,12; IC del 95%: 0,08-0,18), de visitas al servicio de urgencias (OR 0,19, IC del 95%: 0,16-0,23) y de hospitalizaciones cercanas a la muerte (OR 0,24, IC del 95%: 0,19-0,31) (Fernández-del Castillo, Jiménez & Murphy, 2021).

Cáncer colorrectal avanzado

La mayoría de los cánceres colorrectales (CCR) (más del 90%) son adenocarcinomas, una neoplasia maligna que se desarrolla a partir de células epiteliales glandulares del colon y el recto; otros tipos raros incluyen carcinoma de células escamosas, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células fusiformes y carcinoma indiferenciado. El CCR representa una enfermedad etiológicamente heterogénea según la subtipificación por localización anatómica del tumor o alteraciones moleculares globales (Keum & Giovannucci, 2019). Tradicionalmente, los subtipos de CCR se han definido por la localización anatómica del tumor en tres segmentos del colon recto: colon proximal (ciego, colon ascendente, ángulo hepático y colon transversal), colon distal (ángulo esplénico, colon descendente y colon sigmoide) y recto. Se ha observado que los CCR en diferentes subsitios anatómicos tienen distintos factores de riesgo (por ejemplo, fumar se asoció con un mayor riesgo de cáncer de colon proximal y cáncer de recto, pero no con cáncer de colon distal). La heterogeneidad etiológica del CCR en las ubicaciones de los tumores podría relacionarse, en parte, con variaciones en

las características microbianas y del huésped del intestino grueso. A lo largo del eje colorrectal desde el colon proximal hasta el recto, hay un aumento progresivo del pH, las cargas microbianas y la abundancia de ácidos grasos de cadena corta (es decir, metabolitos microbianos), que podrían tener implicaciones divergentes para la carcinogénesis colorrectal.

Los factores genéticos, como las mutaciones de la línea germinal MLH1 y APC, tienen un papel etiológico y predisponen a los individuos al CCR. Sin embargo, la mayoría de los CCR son esporádicos y en gran parte atribuible a varios factores de riesgo ambientales relacionados con el tipo de vida y la nutrición (Keum & Giovannucci, 2019). Se ha estimado que aproximadamente el 80 % de los CCR son esporádicos y un 20% tienen un carácter hereditario.

La identificación de pacientes con cáncer colorrectal (CCR) suele realizarse mediante tres vías diferentes:

- pacientes con síntomas y / o signos sospechosos,
- individuos asintomáticos detectados mediante exámenes de detección de rutina (cribados) o
- ingreso de emergencia con obstrucción intestinal, peritonitis o, en raras ocasiones, hemorragia gastrointestinal aguda.

Con la finalidad de detectar la enfermedad en pacientes asintomáticos con riesgo medio de CCR se han propuesto diferentes estrategias de cribado basadas en diferentes pruebas e intervalos de tiempo de su realización que los médicos pueden seleccionar teniendo en consideración el balance riesgo-beneficio, disponibilidad, frecuencia y preferencias del paciente; entre las pruebas de cribado se encuentran (Qaseerm *et al.*, 2019):

- Colonoscopia
- Examen de sangre oculta en materia fecal
- Sigmoidoscopia flexible
- Colonografía por TC
- Prueba de DNA fecal

Aunque el aumento de cribados para la detección del CCR ha llevado a un aumento del diagnóstico de la enfermedad en una etapa asintomática, la mayoría de los CCR se diagnostican después de la aparición de los síntomas. Los síntomas más comunes son sangrado rectal, dolor abdominal, anemia por deficiencia de hierro inexplicable y / o un cambio en hábitos intestinales. Estos síntomas suelen deberse al crecimiento del tumor en la luz del tubo digestivo o en las estructuras adyacentes; como resultado, la presentación sintomática suele reflejar un CCR relativamente avanzado. Uno de cada

cinco pacientes con CCR presenta enfermedad metastásica, el cáncer se disemina por extensión directa a través de la pared intestinal o a través del sistema circulatorio o linfático. Los sitios más comunes donde se localizan las metástasis son los ganglios linfáticos regionales, el hígado, los pulmones y el peritoneo (Macrae & Bendell, 2021).

La resección quirúrgica es el tratamiento principal para el CCR en estadio temprano (estadio I a III) y la herramienta más poderosa para evaluar el pronóstico después de una cirugía es el análisis patológico de la muestra resecada. Aunque los parámetros que determinan el estadio patológico son los predictores más fuertes del resultado posoperatorio, otras características clínicas, moleculares e histológicas pueden influir en el pronóstico independientemente del estadio; como por ejemplo la presencia de depósitos tumorales extramurales, invasión linfovascular y perineural, grado de diferenciación histológica, nivel preoperatorio de antígeno carcinoembrionario (CEA) sérico, inestabilidad de microsatélites (MSI) y mutaciones en los genes BRAF y RAS. Entre los pacientes con enfermedad en estadio IV, el pronóstico está más relacionado con la ubicación y la extensión de la metástasis (Compton, 2021).

La terapia para el cáncer colorrectal avanzado se puede dividir en componentes de cáncer de colon y de cáncer de recto, siendo la cirugía el componente principal de la terapia para ambos subtipos. La mayoría de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) no se pueden curar, por lo que el tratamiento quimioterápico en estos pacientes sería paliativo con la finalidad de prolongar la supervivencia global y mantener la calidad de vida de los pacientes durante el mayor tiempo posible. Sin embargo, algunos pacientes con enfermedad en estadio IV y metástasis aisladas en hígado y/o pulmón (especialmente aquellos con metástasis limitadas al hígado) pueden curarse quirúrgicamente de su enfermedad. Incluso pacientes seleccionados con metástasis hepáticas inicialmente irresecables pueden ser candidatos para la resección si la respuesta a la quimioterapia es suficiente. En tales casos, la finalidad para seleccionar un régimen específico de quimioterapia no es la supervivencia o la mejora de la calidad de vida, sino la tasa de respuesta (es decir, la capacidad del régimen para reducir las metástasis) (Clark & Grothey, 2020). Para otros pacientes con CCRm, la resección quirúrgica también es una opción para paliar los síntomas de obstrucción y sangrado del tumor primario en pacientes que no son candidatos para una resección curativa (Rodríguez-Bigas, 2021).

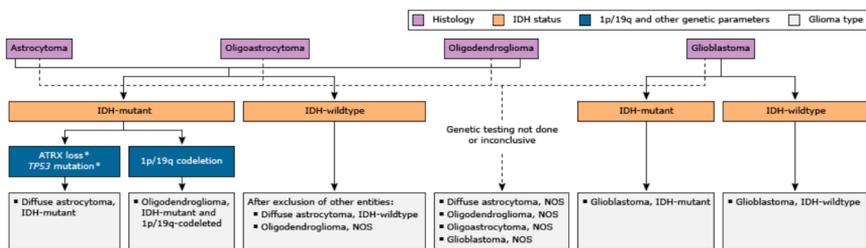
Durante décadas, en el tratamiento quimioterápico para el cáncer colorrectal avanzado (CCR) el único agente activo fue el fluorouracilo (FU); aunque esto ha cambiado notablemente desde el año 2000, con la aprobación de nuevos agentes como el irinotecan, oxaliplatino, trifludine-tipiracil, capecitabine... y las terapias biológicas sistémicas como los anticuerpos

monoclonales humanizados (bevacizumab, ramucirumab, cetuximab y panitumumab), aflibercept y regorafenib. Aún no se ha establecido la mejor forma de combinar y secuenciar estos agentes, disponiendo actualmente de diversos protocolos de quimioterapia de uso común para el CCR (Clark & Grothey, 2020).

Gliomas malignos

Los gliomas representan la gran mayoría de los tumores primarios que surgen dentro del parénquima cerebral. El término “glioma” se refiere a tumores que tienen características histológicas similares a las células gliales normales (es decir, astrocitos, oligodendrocitos y células ependimarias). Para cada uno de estos tipos de gliomas, existen neoplasias que abarcan un amplio espectro de agresividad biológica. El sistema de clasificación más ampliamente utilizado es el de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Históricamente, los gliomas se han clasificado en cuatro grados basados en su histología; los grados I y II corresponderían a las lesiones de crecimiento más lento y se han denominado comúnmente gliomas de grado bajo, mientras que los grados III y IV corresponderían a los tumores de progresión más rápida y se conocen como gliomas de grado alto. Esta discriminación de bajo y alto grado agrupa en cada grupo tumores muy heterogéneos, muchos de los cuales tienen propiedades biológicas, pronósticos y enfoques de tratamiento significativamente diferentes. A partir de 2016 en la clasificación de la OMS se incorporaron parámetros moleculares para el diagnóstico y clasificación de los tumores del sistema nervioso central (SNC). La incorporación de las características moleculares tuvo un mayor impacto en la clasificación de los tumores astrocíticos y oligodendrogliales, que desde entonces se agruparon dentro del término de gliomas difusos, basados en el patrón de crecimiento, el comportamiento y el estado genético (mutado vs silvestre) de la isocitrato deshidrogenasa (IDH) (Figura 3). Además, a esta clasificación genética e histológica la incorporación de los perfiles de metilación para valorar la epigenética de los tumores cerebrales ha permitido afinar la clasificación de estos tumores y valorar su pronóstico y respuesta a tratamiento (Louis, Schiff & Batchelor, 2020). Recientemente se ha publicado de una actualización de la clasificación de la OMS que incorpora enfoques moleculares adicionales (Louis *et al.*, 2021).

Figura 3. Algoritmo para la clasificación de los gliomas difusos de la OMS



IDH: isocitrate dehydrogenase; ATRX: alpha-thalassemia/mental retardation syndrome X-linked; NOS: not otherwise specified.* Characteristic, but not required for diagnosis. Algorithm courtesy of David Louis, MD. (Fuente: https://www.uptodate.com/contents/image?topicKey=ONC%2F5211&view=machineLearning&search=gliomas§ionRank=2&usage_type=default&imageKey=NEURO%2F109836&rank=1-150&source=machineLearning&display_rank=1)

Los síntomas y signos de la presencia de tumores cerebrales suelen aparecer como consecuencia de una invasión cerebral local, de una compresión de estructuras adyacentes y/o por un aumento de la presión intracraneal. Además de la histología del tumor, las manifestaciones clínicas vienen determinadas por la función de las áreas afectadas del cerebro. La evaluación adecuada de un paciente con sospecha de tumor cerebral requiere una historia detallada, un examen neurológico completo y estudios de neuroimagen de diagnóstico apropiados (Wong & Wu, 2020).

Dentro de los tumores del SNC, los gliomas de grado alto son tumores cerebrales malignos, a menudo de progresión rápida, que se dividen en gliomas anaplásicos (astrocitoma anaplásico, oligodendrogloma anaplásico) y glioblastoma según sus características histopatológicas y moleculares. Los pacientes con glioma de alto grado y metástasis suelen presentar signos y síntomas neurológicos subagudos que progresan en días o semanas y varían según la ubicación del tumor dentro del cerebro. Las pruebas de resonancia magnética (MRI) proporcionan evidencia confirmatoria de una lesión masiva, pero en última instancia se requiere un diagnóstico de tejido para distinguir los gliomas de alto grado de otros tumores cerebrales primarios y metastásicos.

Los síntomas más comunes de la presencia de gliomas de alto grado dependen de la ubicación y el tamaño de la lesión y son similares a los producidos por los metastásicos. Estos síntomas incluyen:

- Dolor de cabeza (50 a 60 %)
- Convulsiones (20 a 50 %)
- Síntomas neurológicos focales como pérdida de memoria, debilidad motora, síntomas visuales, déficit del lenguaje y cambios cognitivos y de personalidad (10 a 40 %)

Los tumores de gran tamaño pueden llevar asociada la aparición de edemas como resultado de la masa del tumor y el aumento de la presión intracraneal. En raras ocasiones, los gliomas de grado alto pueden presentarse con diseminación meníngea (Dietrich, 2020).

La gran mayoría de los pacientes con glioma de alto grado no tienen antecedentes familiares de tumores cerebrales ni factores de riesgo identificables para el glioma. En casos raros, el glioblastoma y otros gliomas de alto grado son una manifestación de un síndrome de predisposición tumoral como el síndrome de Li-Fraumeni, el síndrome de Lynch (cáncer colorrectal hereditario sin poliposis) o el síndrome de deficiencia de reparación de desajustes constitucionales. Aparte de los factores genéticos, el único factor de riesgo establecido para el glioblastoma y otros gliomas de alto grado es la exposición a radiación ionizante, como ocurre con la radioterapia terapéutica para los tumores cerebrales infantiles o la leucemia. La latencia entre la irradiación y el desarrollo de un glioma varía de cinco años a varias décadas. Los datos sobre otras exposiciones ambientales, incluida la radiación electromagnética, la radiación de radiofrecuencia de los teléfonos celulares y los traumatismos craneales no son concluyentes (Dietrich, 2020).

El glioma de alto grado es difícil de tratar con éxito. Para el tratamiento adecuado de pacientes con gliomas es necesario disponer de un diagnóstico histológico. Esto se puede lograr mediante resección quirúrgica o con una biopsia estereotáxica. La biopsia se utiliza en situaciones en las que la lesión no es susceptible de resección, no se puede extirpar una cantidad significativa de tejido tumoral o la condición clínica general del paciente no permite una cirugía más agresiva (Shih, 2019). Aunque los gliomas son tumores invasivos con una fuerte propensión de las células de glioma a migrar, la diseminación tumoral permanece limitada al sistema nervioso central y las metástasis a distancia son prácticamente inexistentes; por lo tanto, la estadificación se centra en la obtención de imágenes del cerebro, idealmente mediante imágenes por resonancia magnética (MRI). La columna y el líquido cefalorraquídeo no se evalúan de forma rutinaria en ausencia de síntomas clínicos (Stupp *et al.*, 2014).

El tratamiento estándar de los gliomas de alto grado localizados en zonas accesibles es la resección. Por lo general, estos tumores no se pueden resecar completamente debido a su infiltración en el tejido adyacente por lo que se recomienda la resección quirúrgica de la mayor cantidad de tumor que sea compatible con la preservación de la función neurológica; seguida de radioterapia adyuvante que, aunque no es curativa, mejora el control local y la supervivencia después de la resección (Shih, 2019). La selección de la terapia posoperatoria apropiada para pacientes con glioblastoma y otros

gliomas infiltrantes va a depender de la caracterización molecular del tumor (Batchelor, 2021).

Área de especialización/abordaje

Dispositivo para uso en el área de oncología.

Documentos publicados por otras agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

No se han localizado informes de evaluación sobre esta tecnología ni en las agencias de evaluación nacionales (RedETS), ni en las internacionales. Únicamente se ha localizado una respuesta rápida en la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) titulada “*Combination Therapy for the Treatment of Central Nervous System Malignancies: Clinical Effectiveness and Guidelines*” y publicada en febrero de 2019. El documento recogía varias intervenciones para el tratamiento de tumores malignos en el sistema nervioso central y entre ellas mencionaba la mEHT. Esta respuesta rápida consistía en un breve resumen de los documentos identificados, sin valoración crítica de su calidad. Con respecto a la mEHT la respuesta rápida incluía solamente el estudio de Roussakow, 2017 estudio que ha sido incluido y valorado en esta ficha de tecnologías emergentes (Hafizi y Grobelna, 2019).

Desarrollo y uso de la tecnología

Grado de desarrollo de la tecnología

Tecnología autorizada y disponible para su venta y utilización fuera de ensayos clínicos dentro del territorio nacional.

Tipo y uso de la tecnología

La oncotermia o mEHT, generalmente, es un tratamiento oncológico complementario al tratamiento estándar de cada una de las indicaciones de interés. Normalmente se utiliza de forma concomitante con otros tratamientos como quimioterapia o radioterapia. En ocasiones puede ser utilizado como tratamiento único en aquellos casos donde no sea posible la administración de otros tratamientos oncológicos.

Lugar y ámbito de aplicación de la tecnología

Está indicado para su uso en el ámbito hospitalario especializado.

Relación con tecnologías previas

Terapia complementaria que se utiliza en combinación con las actualmente establecidas: quimioterapia, radioterapia, cirugía o inmunoterapia.

Tecnología alternativa en uso actual

La mEHT es una terapia complementaria que se administra en combinación con las terapias oncológicas establecidas en pacientes con estadios avanzados donde las alternativas terapéuticas son escasas, por lo que no hay una tecnología que sea una clara alternativa a ella. En todo caso la tecnología alternativa podría ser la hipertermia convencional.

Hipertermia convencional

En oncología, el término “hipertermia” se refiere al tratamiento de enfermedades malignas mediante la administración de calor. Dicha administración puede realizarse de varias formas para conseguir una temperatura comprendida entre los 40-46 °C. La hipertermia, el procedimiento de elevar

la temperatura de una parte o de todo el cuerpo por encima de lo normal durante un período de tiempo definido, se aplica sola o como complemento de varias modalidades de tratamiento del cáncer establecidas, como la radioterapia y la quimioterapia. Sin embargo, la hipertermia no se acepta generalmente como terapia convencional. Desafortunadamente, una exposición prolongada del tejido normal y sano a temperaturas elevadas puede tener efectos perjudiciales (Heygi *et al.*, 2019).

Este tratamiento se caracteriza por la administración de calor de forma homogénea en la zona a tratar, por lo que el factor determinante de esta tecnología es la temperatura. La eficacia del tratamiento viene determinada por la pérdida de energía fuera del tejido tumoral, esta pérdida de calor se debe a que la energía es absorbida por (Heygi *et al.*, 2019):

- los tejidos que transfieren el calor al tumor profundo
- el flujo sanguíneo
- los tejidos del entorno del tumor

Estos factores disipadores de calor modifican el rendimiento general del tratamiento y hacen incontrolado el proceso de calentamiento completo del tejido tumoral. La mayoría de los tratamientos de hipertermia se aplican utilizando dispositivos externos (aplicadores), que transfieren la energía al tejido.

Las diferencias entre la hipertermia convencional y la electrohipertermia modulada (mEHT) se resumen en la tabla 1.

Los datos sugieren, a pesar de las limitaciones metodológicas de los estudios disponibles, que la adición de hipertermia en pacientes con carcinoma de cuello de útero localmente avanzado mejora el control del tumor local y la supervivencia general sin afectar la toxicidad aguda o tardía de grado 3 a 4 relacionada con el tratamiento (Lutgens *et al.*, 2010). En pacientes con cáncer rectal avanzado la hipertermia parece tener un efecto adicional cuando se agrega a la radioterapia en el tratamiento, aunque no es posible establecer si este efecto es tan fuerte como la combinación de quimioterapia y radioterapia. Se necesitan más estudios bien realizados para sacar conclusiones firmes por lo que la evidencia no permite aconsejar la hipertermia de forma rutinaria en el cáncer de recto localmente avanzado y recidivante (De Haas-Kock *et al.*, 2009).

Tabla 1. Características de la hipertermia convencional y la electro-hipertermia modulada (Heygi, Szigeti y Szász, 2019)

Hipertermia convencional	Oncoterapia (mEHT)
Destruye indiscriminadamente células cancerosas y células sanas.	Es selectiva sobre las células cancerosas. La energía se transmite de tal manera, que una vez en el interior se modula para alcanzar la máxima eficacia al seleccionar las células malignas de una manera "fractal" (en función de las diferencias que estas presentan respecto a las células benignas, reciben diferentes frecuencias de energía lo cual potencia la destrucción de células malignas de una manera mucho más eficaz que si estas se trataran todas con la misma frecuencia de energía).
Administra calor desde "fuera" con el riesgo de efectos secundarios (quemaduras, dolor...).	No requiere administrar una alta temperatura, genera calor en el interior del tumor a través de ondas electromagnéticas.
Destruye por necrosis (genera inflamación)	Destruye las células malignas por apoptosis, por lo tanto, no genera inflamación. Además, parece activar el sistema inmunitario para detectar esas mismas células cancerosas en otros puntos del organismo y destruirlas (denominado efecto abscopal).
Produce una vasodilatación en la periferia del tumor que se ha postulado que puede ser "peligrosa" por: el riesgo de que aumente la posibilidad de metástasis por diseminación de células cancerosas por el torrente sanguíneo y riesgo de aumentar el crecimiento del tumor por aportar una mayor cantidad de nutrientes. Esta vasodilatación "generalizada" podría explicar por qué en los estudios sobre hipertermia en el tratamiento del cáncer se haya observado una mejora en la respuesta del tumor (disminución del tamaño tumoral) que no va acompañada de un aumento de supervivencia en los pacientes tratados con hipertermia "convencional" frente a los que no reciben este tratamiento debido a un incremento de las metástasis a distancias en los primeros.	Produce un mayor aporte sanguíneo al interior el tumor y con ello una mayor oxigenación lo que hace al tumor más sensible a los tratamientos oncológicos, pero sin producir una vasodilatación en la periferia del tumor. Al no producir vasodilatación periférica no aumenta el riesgo de metástasis a distancia.
Actúa a una profundidad determinada, ya que, al administrar calor desde fuera, este tiene que atravesar los tejidos sanos hasta que el calor alcance las células malignas con la suficiente temperatura como para destruirlas y sin provocar además una necrosis masiva en los tejidos sanos. Esto hace que la hipertermia "convencional" sólo pueda utilizarse en algunos tipos de cáncer y esté contraindicada en otros como el de cerebro, por el riesgo de efectos secundarios.	La oncoterapia actúa "independientemente" de la profundidad a la que se encuentre el tumor, ya que al no administrar calor desde fuera sino ondas electromagnéticas esto hace que pueda actuar a cualquier profundidad que esté el tumor y que sea posible aplicarla en cualquier tipo de enfermedad oncológica incluyendo tumores cerebrales.

Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual

Esta prueba podría ayudar en la estrategia terapéutica más adecuada en cada paciente.

Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

El primer modelo de Oncotherm comercializado, el EHY2000, obtuvo el certificado CE en 1998 y su fabricación cumplía con las normas ISO 9001 e ISO 13458. El nuevo modelo EHY2030 ha recibido su certificación CE en 2019 (Minnaar *et al.*, 2020).

Actualmente, no se tiene información de que esta tecnología esté financiada en el ámbito del SNS.

Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica

Incidencia/prevalencia

En 2018 se diagnosticaron en el mundo 18,1 millones de nuevos casos de cáncer y se estima que para el año 2040 el número de casos aumente hasta los 29,5 millones de casos (SEOM, 2020). Los análisis de incidencia y prevalencia de algunos tipos de cáncer han ido cambiando a lo largo del tiempo, en algunos casos se han estabilizado, en otros han disminuido; estos cambios se achacan a la efectividad de las políticas de prevención y a las mejoras terapéuticas (Red Española de Registros de Cáncer [REDECAN], 2020).

Un resumen de la incidencia y prevalencia a nivel mundial y nacional de los tres tipos de cáncer de interés en este documento se presenta en la Tabla 2 y sus incidencias en España con respecto al del resto de neoplasmas se representan en la Figura 4.

Tabla 2. Incidencia y prevalencia del cáncer de páncreas, colorrectal y del sistema nervioso central

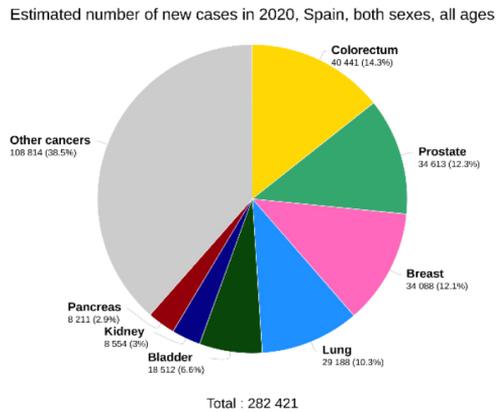
	Mundo		España	
	I	P	I	P
Cáncer páncreas	495.773	379.958	8.211	5.940
Cáncer colorrectal	1.931.590	5.253.335	40.441	48.052
Cáncer en el sistema nervioso central	308.102	837.152	4.420	6.685

I: incidencia: números de casos en 2020 en ambos sexos y todas las edades

P: prevalencia a 5 años en 2020 en ambos sexos y todas las edades

Fuente: <https://gco.iarc.fr/today>

Figura 4. Incidencia estimada para 2020 de los diferentes tipos de cáncer en España (fuente: Globocan 2020. <https://gco.iarc.fr>)



Cáncer de páncreas

A nivel mundial el cáncer de páncreas representa el 2,5% de todos los tipos de cáncer (SEOM, 2020). En general, el cáncer de páncreas tiene una incidencia más alta en los países occidentales e industrializados del mundo; encontrándose las mayores incidencias en América del Norte, en los países con mayores ingresos de la región Asia Pacífico y en Europa occidental y central; mientras que la incidencia más baja se encuentra en Asia meridional y en la región subsahariana oriental y central de África (GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators, 2019). La incidencia del cáncer de páncreas aumentó 2,3 veces desde 1990 a 2017, pasando de 195.000 casos incidentes en 1990 a 448.000 casos en 2017. La tasa de incidencia global estandarizada por edad fue de 5,0 por 100.000 personas-año en 1990, y aumentó a 5,7 por 100.000 personas-año en 2017. En los países de la Europa Occidental también se ha observado un aumento en la incidencia del cáncer de páncreas en ambos sexos en este periodo, aunque algo inferior a la mundial (de 1,76 veces) (GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators, 2019). En España los datos correspondientes al periodo entre 1990 y 2017 muestran la misma tendencia de aumento en la incidencia en ambos sexos, en este periodo se ha pasado de 3.626 a 7.149 casos lo que ha supuesto un incremento de prácticamente el doble (GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators, 2019).

Para 2020 se han calculado un total de 495.773 nuevos casos a nivel mundial, de los cuales 140.116 casos corresponderían a Europa (28,2 % de los casos) y 8.211 (3.944 casos en mujeres y 4.267 en hombres) corresponderían a España. Esta incidencia sitúa al cáncer de páncreas entre los 10 tipos de cáncer más frecuentes en nuestro país. Además, se estima que para 2040

aumentará un 39,7 % la incidencia del cáncer de páncreas en España (GLOBOCAN, 2020).

Cáncer colorrectal

En el año 2020 se ha estimado que el número de nuevos casos el cáncer colorrectal en el mundo, considerando ambos sexos, ha sido de 1.931.590 y esta cifra representaría el 10 % de todos los nuevos casos de cáncer, por lo que esta incidencia lo sitúa como el tercer tipo de cáncer más frecuente. Del total de estos casos de CCR, 519.820 corresponderían a Europa (el 26,6% CCR mundiales) y 40.441 casos a España (el 7,8 % de CCR en Europa) (GLOBOCAN, 2020).

El CCR es el cáncer diagnosticado más frecuentemente en España y el segundo más diagnosticado tanto en hombres como en mujeres por detrás del cáncer de próstata y de mama, respectivamente (SEOM, 2020). Además, se estima que para 2040 en España la incidencia del cáncer de colon aumentará un 39,78% y la del cáncer de recto un 34,7% (GLOBOCAN, 2020).

Gliomas malignos

La incidencia global de neoplasias en el sistema nervioso central (SNC) en el mundo en 2020 se ha estimado en 308.102 casos. En ese mismo año en Europa se estimaron un total de 67.114 nuevos casos, de los cuales 4.420 casos se diagnosticaron en España (6,6 % de los casos europeos). Se estima que para 2040 aumentará en España un 19,8 % la incidencia de las neoplasias del SNC (GLOBOCAN, 2020).

En EEUU se diagnostican cada año aproximadamente 78.000 personas con tumores cerebrales primarios, de los cuales, al menos 25.000 son tumores malignos y la mayoría de ellos son gliomas (DeAngelis & Wen, 2018).

Carga de enfermedad

La valoración del alcance de la carga del cáncer en relación con otras enfermedades se suele realizar atendiendo a dos medidas:

- el número de muertes por cáncer en comparación con el número total de muertes
- el número de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)

En la población general el cáncer es la segunda causa de mortalidad por detrás de las enfermedades cardiovasculares, y constituye uno de los grupos de enfermedades de gran importancia en el ámbito de la salud pública. En Europa más de una de cada cuatro muertes (26%) se debe al cáncer. Pero

además de ser la segunda causa de muerte, el cáncer también es el grupo de enfermedades que causa la segunda mayor carga de morbilidad (20% medido en AVAD) después de las enfermedades cardiovasculares. En varios países europeos (Dinamarca, Francia, los Países Bajos y el Reino Unido), el cáncer ya ha pasado a convertirse en la principal causa de muerte y carga de enfermedad, y se prevé que esta situación se traslade a otros países europeos (Hofmarcher, Brådvik, Svedman, Lindgren, Jönsson & Wilking, 2019).

Cáncer de páncreas

El cáncer de páncreas es una de las principales causas de mortalidad por cáncer y una de las neoplasias malignas más letales del mundo con una tasa entre mortalidad / incidencia del 98%. La tasa global de supervivencia a cinco años es de aproximadamente el 6% (oscila entre el 2% y el 9%), y las tasas de supervivencia varían muy poco entre los países desarrollados y los países en desarrollo (Ilic & Ilic, 2016). A nivel mundial entre 1990 y 2017 la cantidad de muertes y AVAD causados por el cáncer de páncreas se han incrementado 2,3 y 2,1 veces, respectivamente; y es la séptima causa principal de muerte por cáncer tanto en hombres como en mujeres (GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators, 2019).

Los datos más recientes de mortalidad global del cáncer de páncreas estimados en 2020 calculan un total de 466.003 casos en el mundo de los cuales 132.134 casos se producirían en Europa y 7.568 concretamente en España (GLOBOCAN, 2020).

En España la mortalidad por cáncer de páncreas ha aumentado. Se ha producido un incremento de un 12,9% en la tasa de mortalidad estandarizada por edad, pasando la tasa de 6,3 por 100.000 persona-año en 1990 a 7,1 por 100.000 persona-año en 2017 (GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators, 2019).

Por otra parte, la supervivencia neta a 5 años de los pacientes diagnosticados con cáncer pancreático en el periodo 2008-2013 en España fue de 7,2 % en hombres y 10,0 % en mujeres (SEOM, 2020). Los datos correspondientes a 2020 muestran una tasa de prevalencia a 5 años por cada 100.000 personas a nivel mundial del 4,9; en Europa del 13,8 y en España del 12,7 (GLOBOCAN, 2020).

En 1990 los AVAD debidos al cáncer de páncreas fueron de 71.468 (tasa estandarizada por edad de 130,7) pasando en 2017 a 124.312 (tasa estandarizada por edad de 146,2). Lo que supuso un incremento de un 11,9 en la tasa estandarizada por edad (GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators, 2019).

Además, se estima que para 2040 la mortalidad del cáncer de páncreas aumentará un 41,1% en España (GLOBOCAN, 2020).

Cáncer colorrectal

Globalmente, el CCR es el tercer cáncer más diagnosticado y el segundo en causa de mortalidad. La mayoría de los CCR, como se ha mencionado, son esporádicos y en gran parte atribuible a factores de riesgo ambientales que son característicos de la occidentalización y por lo tanto modificables (por ejemplo, la obesidad, la inactividad física, consumo de alcohol y tabaquismo). Como tal, la carga de esta enfermedad está aumentando en aquellos países de ingresos bajos y medios a medida que se van occidentalizando (Keum & Giovannucci, 2019).

En 2018 en España se observó que el número de muertes por CCR en hombres experimentó un incremento del 1,3% respecto al año 2017 mientras que en mujeres por el contrario se redujo el 3,8% (SEOM, 2020).

En 2020 la mortalidad global del CCR en el mundo se ha estimado en 935.173 casos de los cuales 244.824 se estimaron en Europa y 16.470 en España (GLOBOCAN, 2020). Además, se estima que en España para 2040 aumentará un 47,7 % la mortalidad del cáncer de colon y un 44,5% la mortalidad del cáncer de recto (GLOBOCAN, 2020).

Las estimaciones de supervivencia para 2020 muestran una tasa por cada 100.000 personas de 67,4 en el mundo, de 205,1 en Europa y de 258,1 en España. En cuanto a la supervivencia, los datos correspondientes al sexenio 2008-2013 proporcionados por 13 registros de cáncer de población de España mostraron que en hombres la supervivencia neta al cáncer de colon y al cáncer de recto fue del 63,1% y 60,4%, respectivamente; mientras que esa misma supervivencia neta en mujeres fue del 63,9% y 62,7% (SEOM, 2020).

Gliomas malignos

En 2020 la mortalidad global de las neoplasias del SNC en el mundo se ha estimado en 251.329 casos de los cuales 53.680 se estimaron en Europa y 3.283 en España. Además, se espera que para 2040 se produzca un incremento del 26,7% en la mortalidad por este tipo de neoplasias en España (GLOBOCAN, 2020).

En cuanto a la prevalencia a 5 años, las estimaciones para 2020 muestran una tasa por cada 100.000 personas de 10,7 en el mundo, de 26,4 en Europa y de 28,2 en España (GLOBOCAN, 2020). El glioblastoma es el tumor cerebral primario maligno más común en adultos, con una mediana de edad de aparición de aproximadamente 55 a 60 años. La mayoría de los pacientes se tratan con un enfoque de modalidad combinada, que incorpora radioterapia posoperatoria adyuvante y quimioterapia adyuvante después de la cirugía inicial. Incluso con la terapia máxima, el glioblastoma tiene una alta tasa de recurrencia y una supervivencia general deficiente que varía de uno a dos años en la mayoría de los pacientes (Batchelor, 2021).

Requerimientos para usar la tecnología

Requerimiento de infraestructura y formación

No se ha obtenido información sobre el requerimiento de infraestructura necesaria aparte de la adquisición de los equipos.

La introducción de la tecnología implicaría la formación del personal sanitario para realizar un uso adecuado de la misma.

Coste y precio unitario

El coste de adquisición del modelo EHY 2000, utilizado en los estudios identificados, ha sido de 67885 € (<https://es.bimedix.com/oncotherm-ehy-2000-plus-m35853>).

No se dispone información sobre el coste del nuevo modelo EYH 2030, ni sobre los costes de su implantación, puesta en marcha y mantenimiento.

Riesgos y Seguridad

La metodología utilizada (Anexo 1), las estrategias de búsquedas diseñadas (Anexo 2) y el flujo de referencias identificadas e incluidas en la revisión sistemática (Anexo 3) para valorar la mEHT permitió identificar 7 artículos:

- 2 artículos de cáncer de páncreas: Volovat, Volovat, Scripcaru, Miron, 2014 y Fiorentini, Sarti, Casadei, Milandri, Dentico, Mambrini *et al.*, 2019^a
- 2 artículos de CCR: You & Kim, 2020 y Ranieri, Laface, Laforgia, deSumma, Porcelli, Macina *et al.*, 2020
- 3 artículos de gliomas malignos: Wismeth, Dudel, Pascher, Ramm, Pietsch, Hirschmann *et al.*, 2010; Roussakow, 2017 y Fiorentini, Sarti, Milandri, Dentico, Mambrini, Fiorentini *et al.*, 2019^b.

Los 7 estudios aportaban información sobre la seguridad de la tecnología. En general la información sobre seguridad se limitó al registro de los efectos adversos asociados con la mEHT. Solamente se identificó un ensayo de seguridad en fase I en pacientes con gliomas malignos centrado en la determinación de la mayor dosis tolerable y segura de mEHT que se pudiese administrar sin causar efectos secundarios graves (Wismeth *et al.*, 2010).

Los resultados de seguridad se han presentado desagregados por cada una de las tres indicaciones de interés, ya que los efectos adversos encontrados podrían estar condicionados por el órgano tratado.

Cáncer de páncreas

Los efectos adversos asociados con la mEHT en pacientes con cáncer de páncreas fueron clasificados de Grado 1 y Grado 2 según los criterios CTCAE (*Commun Terminology Criteria for Adverse Events*) (Volovat *et al.*, 2014 y Fiorentini *et al.*, 2019^a). Los efectos adversos se cuantificaron en función del número de sesiones administradas.

En el estudio de Fiorentini *et al.*, 2019^a cada paciente recibió un promedio de 12,8 (rango = 2-23) sesiones de mEHT. De un total de 499 sesiones de mEHT administradas, registraron un número limitado de eventos adversos 20/499 (4%), la toxicidad por mEHT consistió principalmente en dolor cutáneo en 12 (2%) sesiones. El estudio también recogía las quemaduras producidas por la mEHT, siendo de grado 1 en 6 pacientes (1%) y de grado 2 en 2 pacientes (0,5%). Todos los pacientes fueron evaluados antes de la mEHT con electrocardiograma y ecografía cardíaca y en ningún caso se

observó toxicidad cardíaca, ni incremento de la presión arterial ni cambios en el ritmo cardiaco durante los tratamientos con mEHT. Todos los efectos adversos descritos se resolvieron con medicamentos locales y la interrupción del tratamiento durante 1 semana.

En el estudio de Volovat *et al.*, 2014 se realizaron un total de 229 sesiones con una mediana de 5 sesiones por pacientes (rango 5-17). La toxicidad asociada a la mEHT recogida fue: 2% de molestias debidas a molestias por presión del electrodo en bolo, 12 % de dolor postural y 2% de dolor relacionado con la potencia administrada durante la sesión. En seis casos se finalizaron de manera prematura debido a dolor de espalda (1 caso), molestias por presión del electrodo en bolo (1 caso), molestias (2 casos) y por deseo del paciente (2 casos).

Todos los efectos secundarios descritos fueron de intensidad Grado 1 y Grado 2 y se resolvieron con medicamentos locales y/o la interrupción del tratamiento.

Cáncer colorrectal avanzado

Los dos estudios identificados en CCR valoraron los efectos adversos producidos por la mEHT en combinación con quimioterapia (Ranieri *et al.*, 2020) o con radioquimioterapia (You & Kim, 2020). Los autores describen todos los efectos adversos encontrados y diferenciaron los debidos a los tratamientos quimioterápicos y los relacionados con la mEHT. Los efectos adversos asociados a la mEHT se registraron por paciente y se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Toxicidad relacionada con mEHT en CCR avanzado		
Efecto adverso	You & Kim, 2020	Ranieri <i>et al.</i>, 2020
	n/N (%)	n/N (%)
Eritema	-	3/40 (7,5%)
Dolor postural durante la sesión		4/40 (10%)
Dolor asociado a la potencia de mEHT	-	2/40 (5,0%)
Toxicidad asociada al calor Grado 0	0	-
Toxicidad asociada al calor Grado 1	0	-
Toxicidad asociada al calor Grado 2	1/60 (1,6%)	-
Toxicidad asociada al calor Grado 3/4	0	-

En general, se consideró la toxicidad de la tecnología como tolerable y sin efectos adversos de consideración adicionales a los de la quimioterapia o radioquimioterapia y de una intensidad máxima de Grado 2.

Gliomas malignos

Todos estudios seleccionados al igual que en las indicaciones anteriores recogían los efectos adversos relacionados con la mEHT. Dos de ellos (Roussakow, 2017; Fiorentini *et al.*, 2019^b) tenían como objetivo principal estudiar la eficacia/efectividad de la mEHT y se limitaban a describir los efectos adversos encontrados en las condiciones de tratamiento estudiadas. Los efectos adversos descritos en estos dos estudios se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Efectos adversos relacionados con mEHT en gliomas malignos descritos en Roussakow, 2017; Fiorentini *et al.*, 2019^b

Efecto adverso	Roussakow 2017	Fiorentini 2019 ^b
Astenia < 2h	9 %	
Enrojecimiento local de la piel	8 %	
Fibrosis subcutánea de tejido graso	1 %	
Quemaduras (<1,5 cm) Grado I-II	2 %	
Dolor de cabeza y vómitos (<2 h)	12%	
Dolor de cabeza		2 %
Quemaduras		2 %
Convulsiones		10 %

El tercer estudio (Wismeth *et al.*, 2010) consistió en un ensayo clínico prospectivo en fase I centrado en la seguridad de la mEHT. El estudio valoró la toxicidad de la combinación de mEHT con quimioterapia (nimustina) en pacientes con gliomas recurrentes grado III-IV, de edad comprendida entre 18-70 años y con una puntuación de Karnofsky ≥ 70 . Las variables de seguridad principales del estudio fueron dos:

- 1) Toxicidad limitante de la dosis (DLT): definida como la aparición de un evento adverso que llevara a la discontinuación del tratamiento combinado en el paciente que lo presente, que no podían atribuirse a los eventos adversos conocidos de la quimioterapia con nimustina, que se prolongaron a pesar de las medidas apropiada y que, al menos, tenían probabilidades de estar correlacionados con la hipertermia. De acuerdo con eso, los efectos secundarios bien tratables o claramente asociados con la nimustina no se consideraron como limitantes de la dosis. Los eventos que incluyeron síntomas de aumento de la presión intracraneal que probablemente estaban relacionados con la progresión de la enfermedad subyacente y que no se resolvieron después de las medidas adecuadas no se informaron como DLT.

- 2) Dosis máxima tolerada (MTD): La MTD se alcanzaría si ocurrían al menos dos DLT dentro de un grupo, independientemente del número de pacientes dentro del grupo.

La quimioterapia alquilante (nimustina) se administró a una dosis de 90 mg / m² BS en el día 1 de un ciclo de 42 días durante un máximo de seis ciclos o hasta que se produjo la progresión del tumor (PD) o DLT. La mEHT se administró en un esquema de escalada de dosis intrapaciente e interpaciente con un dispositivo EHY2000 (Oncotherm). Se reclutaron 15 pacientes que se distribuyeron en 4 grupos de tratamiento de mEHT:

- Grupo 1: 4 pacientes tratados con una sesión diaria 2 veces / semana.
- Grupo 2: 4 pacientes tratados con una sesión diaria 3 veces / semana.
- Grupo 3: 4 pacientes tratados con una sesión diaria 4 veces / semana.
- Grupo 4: 3 pacientes tratados con una sesión diaria 5 veces / semana.

La dosis de EHT se aumentó de un máximo de 50 W en la sesión 1 a un máximo de 140 W en la sesión 6, independientemente del grupo de tratamiento. Además, el tiempo de la sesión aumentó de 20 minutos en la sesión 1 a 60 minutos a partir de la sesión 5. Si ocurría una DLT dentro de un grupo, se incorporaban otros tres o cuatro pacientes a ese grupo. Si ocurría una DLT más en el mismo grupo, el estudio se detendría y la dosis por debajo de ese grupo se definiría como MTD. El siguiente grupo de dosificación se abriría si no se producía DLT en el primer ciclo de nimustina (seis semanas) del último paciente del grupo anterior. Se reemplazaron los pacientes que terminaron el tratamiento antes del final del primer ciclo de nimustina y los pacientes que no alcanzaron la dosis mínima de mEHT de 100 W después de tres intentos de escalada por razones distintas a las definidas en las DLT. Las reglas de interrupción para pacientes individuales fueron la progresión del tumor de acuerdo con los criterios de MRI de Macdonald (más del 25% de agrandamiento del tumor); aparición de un segundo tumor independiente; DLT u otra toxicidad intolerable; deseo paciente; o decisión del investigador.

Finalmente, la mediana de ciclos de mEHT y de quimioterapia administrados fue de 2 (rango 1-5) con una mediana de número de sesiones de mEHT de 20 (rango 11-77). De los 15 pacientes incluidos en el estudio solo 4 pacientes del grupo 1 y 2 realizaron el esquema de escalada previsto, en los demás casos se tuvieron que reducir las dosis (W) debido a causas como demasiado calor, náuseas, dolor de cuello o cabeza. Dos pacientes (13,3%) abandonaron el tratamiento, uno del grupo 2 y otro del grupo 3. Se observó una tendencia a tener una menor tolerancia en los grupos conforme se aumentaba el número de sesiones a la semana, así en los grupos con cuatro y cinco veces EHT por semana ningún paciente pudo alcanzar el aumento

de dosis completo en cada sesión (aunque, un número de pacientes alcanzó 140 W en parte de sus sesiones).

El estudio no observó toxicidad limitante por la dosis y por lo tanto no se estableció una dosis máxima tolerada. Sin embargo, si se describieron efectos adversos siguiendo los criterios y gradación de NCI *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (Tabla 5).

Tabla 5. Efectos adversos relacionados con mEHT en gliomas malignos descritos en Wismeth et al., 2010

Efecto adverso	N (%)	Grado
Incremento presión intracraneal		
Dolor de cabeza	13 (86,6)	2-3
Nauseas	6 (40,0)	2
Vómitos	8 (53,3)	2
Confusión	8 (53,3)	2-3
Alteración de la función psicomotora	1 (6,6)	2
Mareos	6 (40,0)	2
Sonolencia	3 (20,0)	2-3
Síntomas neurológicos focales		
Hemiparesia	12 (80,0)	2-3
Disfunción nervio craneal	6 (40,0)	2-3
Afasia	6 (40,0)	3-4
Convulsiones	5 (33,3)	2
Supresión de la médula ósea		
Eukopenia	8 (53,3)	2-3
Neutropenia febril	1 (6,6)	3
Trombocitopenia	8 (53,3)	2-3-4
Otros		
Dolor local	12 (80,0)	2
Fatiga	9 (60,0)	2-3
Hidrocefalea	1 (6,6)	3

Se describieron 14 efectos adversos de grado 3, dos de grado 4 (alteración del habla y de la aspiración pulmonar, ambas relacionadas posiblemente con mEHT) y no hubo toxicidad de grado 5 en el grupo 1. En conjunto, la incidencia de toxicidad grave era similar entre los grupos de tratamiento.

Se encontró el dolor local como la toxicidad más prevalente en todos los grupos de tratamiento (n=12), con gravedad de grado 1 y 2. Los efectos adversos que ocurrieron en más del 50% de los pacientes fueron el aumento de hemiparesia (n = 12), dolor de cabeza (n = 9), fatiga (n = 9), trombocitopenia (n = 8), leucopenia (n = 8), vómitos (n = 8) y confusión (n = 8). Otras toxicidades relevantes fueron la alteración del habla, convulsiones, cefaleas intermitentes, somnolencia, neutropenia febril e hidrocefalia, aunque los autores consideraron que podrían atribuirse principalmente a la progresión tumoral o a la nimustina.

Todos los signos de aumento de la presión intracraneal podrían atribuirse tanto a la progresión del tumor como a la mEHT. En este estudio fue tratada con manitol o con corticoides.

En resumen, en gliomas malignos la toxicidad de la mEHT no fue limitante por la dosis, pero se considera necesario prestar especial atención al incremento de la presión intracraneal. Según los resultados de este ensayo los autores consideraron que la mEHT debería administrarse con una dosis de al menos 100 W (y hasta 140 W) cuatro veces por semana, ya que esta dosis y frecuencia parecen factibles, tolerables y posiblemente eficaces en pacientes con recaída de gliomas de alto grado.

Eficacia/efectividad

La metodología utilizada se muestra en el Anexo 1.

Resultado de la búsqueda

Las estrategias de búsquedas diseñadas para las diferentes bases de datos consultadas, Medline, Embase, *Cochrane Library* y *Web of Science* (Anexo 2) permitieron recuperar 212 referencias bibliográficas, de las cuales se eliminaron 76 referencias por encontrarse duplicadas en varias de las bases. Se revisaron las restantes por título y resumen para su selección según los criterios de inclusión y exclusión expuestos en la metodología (Anexo 1) quedando 6 artículos para su revisión a texto completo junto con 4 estudios localizados por la revisión secundaria, de estas 10 referencias finalmente se incluyeron en la revisión sistemática las 7 referencias mencionadas previamente en el apartado de seguridad. El diagrama de flujo de referencias identificadas y seleccionadas se muestra en el Anexo 3.

Cáncer de páncreas

Descripción de los estudios

Se han recuperado para su análisis dos estudios que valoraban el efecto de la mEHT en combinación con quimioterapia y/o radioterapia en cáncer pancreático. Uno de los estudios consistió en una cohorte prospectiva en la que la mEHT se administró junto con quimioterapia (QT) en segunda línea a pacientes con cáncer pancreático metastásico que habían sido tratados en primera línea con Gemcitabina (Volovat *et al.*, 2014). El segundo estudio por el contrario era de carácter retrospectivo con pacientes de cáncer pancreático avanzado con y sin metástasis que se clasificaron en dos grupos comparativos: pacientes que no recibieron mEHT (no-mEHT) y pacientes tratados con mEHT. En el grupo tratado con mEHT el 82 % de los pacientes recibieron el tratamiento en combinación quimioterapia (n=32), mientras que solamente 7 pacientes (18%) recibieron mEHT como único tratamiento. La mayoría del grupo sin mEHT (54%) recibió quimioterapia de segunda línea, mientras que 31 (46%) recibieron atención integral y de apoyo (vitaminas, analgésicos, nutrición parenteral, acupuntura y fitoterapia) (Fiorentini *et al.*, 2019^a). Las características de los estudios se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6. Descripción de los estudios de mEHT en cáncer de páncreas

Características		Fiorentini <i>et al.</i> 2019 ^a		Volovat 2014
		mEHT	No-mEHT	
Procedencia de la población		3 hospitales italianos		No descrita
Diseño		Retrospectivo		Prospectivo
País		Italia		Rumania.
N (%)		39 (36,8)	67 (63,2)	24
Edad mediana en años		62,6	67,8	No descrita
Hombres (%)		24(61,5)	38 (56,7)	9 (53%)
Criterios inclusión		-adenocarcinoma estadio avanzado (III-IV) -> 18 años -ECOG \geq 2 -Parámetros hematológicos normales		-cáncer pancreático metastásico en progresión tras tratamiento con gemcitabina
Criterios exclusión		-marcapasos -niveles de bilirrubina o transaminasas > 3 veces la normalidad -hemorragias		-Funciones no adecuadas de riñón, hígado y médula ósea Enfermedad cardíaca grave -toxicidad neurológica> grado 2 (CTCAE).
ECOG (%)	1	-	-	5
	2	-	-	12
Metástasis (%)		25 (64,1%)	37 (55,2)	24 (100%)
Localización metástasis (%)	Hígado	19 (76,0)	28 (75,7)	6
	Pulmón	1 (4,0)	4 (10,8)	4
	peritoneo	0 (0,0)	1 (2,7)	4
	Hueso	0 (0,0)	2 (5,4)	6
	Múltiple	4 (16,0)	0 (0,0)	-
Tratamiento (%)	<u>QT 1ª línea</u> GEM			24 (100)
	<u>QT 2ª línea</u> GEMOX*			19 (79)
	<u>QT 1ª línea</u> GEM	6 (15,4)	24 (35,8)	
	GEMOX	14 (35,9)	35 (52,2)	
	GE-AB	5 (12,8)	3 (4,5)	
	GE-FU	2 (5,1)	2 (3,0)	
	Otros NO QT	5 (12,8) 7 (17,9)	3 (4,5) 0 (0,0)	

Tabla 6. Descripción de los estudios de mEHT en cáncer de páncreas

Características		Fiorentini <i>et al.</i> 2019 ^a		Volovat 2014
		mEHT	No-mEHT	
Tratamiento (%)	QT 2 ^o línea			
	GEM	23 (59,0)	8 (11,9)	
	GEMOX	1 (2,6)	3 (4,5)	
	GE-CA	0 (0,0)	3 (4,5)	
	GE-AB	5 (12,8)	2 (3,0)	
	Folfiri o	1 (2,6)	6 (9,0)	
	Folfirinox	0 (0,0)	8 (11,9)	
	Folfox	3 (7,7)	7 (10,4)	
	Otros	6 (15,4)	30 (44,8)	
	NO QT			
	mEHT potencia/duración sesiones	Se aumentó la potencia y la duración de cada sesión desde el 1 ^{er} tratamiento a 60 W /40 minutos, hasta 150 W / 90 minutos en 2 semanas.	No aplica	Potencia desde 70 W hasta un máximo 150 W durante 10 min con un tiempo terapéutico de 60 min.
	Régimen y duración mEHT	3 sesiones /semana Total de 8 semanas	No aplica	Tratamiento día 1, 3 y 5 y se repitió a los 14 días.
	Sesiones mEHT/paciente	Media 12,8 Mediana - Rango 2-23	No aplica	Media 12 Mediana 5 Rango (5-17)
Seguimiento	Evaluación clínica	-TAC cada 3 meses		-TAC cada 8 semanas -criterios RECIST
	Duración	-muerte del paciente -último seguimiento registrado		-hasta la muerte o toxicidad inaceptable

GEM: gemcitabina
GEMOX: gemcitabina+ oxaliplatino
GEM-AB: gemcitabina+abraxano
GEM-CA: gemcitabina+carboplatino
GEM-FU: gemcitabina+5-fluorouracilo

Las poblaciones de ambos estudios estaban formadas por pacientes de cáncer de páncreas avanzado, aunque en la población de Volovat *et al.*, 2014 todos los pacientes presentaban metástasis mientras que en Fiorentini *et al.*, 2019^a solo el 58,5% de los pacientes presentaba metástasis.

La intervención de estudio en ambos casos era el tratamiento con mEHT que fue realizado con el dispositivo EHY-2000 y que se administró en la mayoría de los casos en combinación con quimioterapia. En el caso de Volovat *et al.*, 2014 no es posible valorar el efecto real correspondiente a la mEHT ya que no se comparó con un grupo de control, todos los pacientes recibieron la mEHT en combinación con quimioterapia (GEMOX:

gemcitabina+oxaliplatino), y por lo tanto, no es posible conocer el efecto debido a cada una de las terapias combinadas. Por el contrario, en el estudio de Fiorentini *et al.*, 2019^a se compararon grupos con y sin tratamiento con mEHT. Sin embargo, en este último estudio el 82% (32 de 39) de los pacientes tratados con mEHT recibieron este tratamiento combinado con quimioterapia de diferentes tipos en primera y segunda línea y un 18% (7 de 39) recibieron solamente mEHT. Aunque, el estudio no analiza este pequeño subgrupo.

La variable principal de resultado fue la misma en los dos estudios, la respuesta a tratamiento según los criterios RECIST. Igualmente, consideraron como variables secundarias la toxicidad y la supervivencia global y/o supervivencia libre de progresión. La supervivencia se consideró desde el diagnóstico hasta el fallecimiento o el último seguimiento registrado y se estimó mediante curvas de Kaplan-Meier. Para contrastar las funciones de supervivencia de dos poblaciones se usó el test de long-rank.

Control de sesgos y calidad de los estudios

Los dos estudios presentaban un alto riesgo de sesgos y la causa principal era a la falta de control de los posibles factores de confusión, esta falta de control se debió al diseño de estudio planteado y a la falta de un análisis estadístico posterior que los valorara.

Figura 5. Evaluación de riesgo de sesgo según la herramienta ROBINS-I de los estudios de cáncer de páncreas

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	GLOBAL
Volovat <i>et al.</i> 2014	⊗	○	⊕	⊕	○	⊕	⊕	⊗
Fiorentini <i>et al.</i>, 2019^a	⊗	⊗	○	⊗	○	⊕	○	⊗
GLOBAL	⊗	⊗	○	○	○	⊕	○	⊗

Riesgo de sesgo: ⊕ Bajo ○ Moderado ⊗ Serio/crítico
 -Bajo (si todos los dominios bajo): es comparable a un ECA bien planeado y conducido en cuanto a este desenlace.
 -Moderado (si al menos en un dominio el riesgo es moderado): aunque el estudio proporciona evidencia sólida (para ser un estudio observacional), no puede ser considerado similar a un ECA adecuadamente conducido.
 -Serio/crítico (si al menos en un dominio el riesgo es serio): el estudio tiene problemas importantes

Dominios:
 D1: sesgo por factores de confusión
 D2: sesgo por selección de los pacientes en el estudio
 D3: sesgo en la clasificación de las intervenciones
 D4: sesgo por desviación de las intervenciones planeada
 D5: sesgo por datos perdidos
 D6: sesgo en la medición de los resultados
 D7: sesgo en la selección de los resultados reportados

En el caso del estudio comparativo de Fiorentini *et al.*, 2019^a el carácter retrospectivo en la selección de pacientes no garantizaba la representatividad de la muestra. Además, aunque los autores hacen una descripción de los dos grupos analizados “grupo mEHT” y “grupo no mEHT”, no valoraron si existían diferencias significativas entre los dos grupos que pudieran limitar su comparación; por ejemplo, en el grupo “mEHT” el 16 % de los pacientes presentaban metástasis en múltiples sitios mientras que en el grupo “no mEHT” ningún paciente tenía metástasis múltiple.

En Volovat *et al.*, 2014 la descripción de los pacientes era incompleta y no facilita la caracterización clara de la población, principalmente en el estado de los pacientes a la entrada del estudio.

En ninguno de los estudios se consideraron en el análisis de los resultados las pérdidas de pacientes a lo largo del seguimiento, en ambos casos el análisis fue por protocolo. En el caso de Volovat *et al.*, 2014 de los 24 pacientes reclutados solo analizaron 19 (79%) pacientes quedando un 21% fuera de las estimaciones. En Fiorentini *et al.*, 2019^a la valoración de la variable principal se estimó en 34 de los 39 pacientes del grupo “mEHT” (13% pérdidas) y en 36 de los 67 pacientes del grupo “no mHT” (46% de pérdidas).

El alto riesgo de sesgo en los dominios 1 y 2 (previos al estudio), junto con la falta de análisis de los datos perdidos durante el seguimiento (dominio 5) hace que la valoración global del control de sesgos sea de alto riesgo y, por consiguiente, la confianza en los resultados sea baja. La valoración del control de sesgos en cada dominio se resume en el Anexo 4.

Resultados principales

Respuesta al tratamiento (criterios RECIST)

La respuesta al tratamiento se ha valorado determinando el número de pacientes que mostraban una de las siguientes situaciones:

- Respuesta completa (RC)
- Respuesta parcial (RP)
- Estabilización de la enfermedad (EE)
- Progresión de la enfermedad (PE)

Los dos estudios analizaban esta variable si bien en el caso de Volovat *et al.*, 2014 es como medida del efecto de la mEHT en segunda línea de tratamiento y en Fiorentini *et al.*, 2019^a en primera y segunda línea.

Tabla 7. Respuesta al tratamiento en cáncer de páncreas (análisis por protocolo)

Tipo de respuesta	Fiorentini <i>et al.</i> 2019 ^a		Volovat <i>et al.</i> 2014 (n=19)
	mEHT (n=34)	No mEHT (n=36)	
-Completa (%)	0	0	0
-Parcial (%)	22 (64,7)	3 (8,6)	4 (21)
-Estabilización enfermedad (%)	10 (29,4)	10 (27,8)	9 (48)
-Progresión de la enfermedad (%)	2 (5,9)	23 (63,9)	6 (31)
Tasa de control de la enfermedad (DCR)	32 (94,1)	13 (36,1)	13 (68,4)

DCR =respuesta completa + respuesta parcial + estabilización de la enfermedad

Ningún paciente tuvo una respuesta completa al tratamiento. En el estudio de Volovat *et al.*, 2014 con la mEHT+QT observaron una respuesta parcial en el 21% de los casos y una progresión en el 31 %. Estas cifras en una estimación por “intención de tratar” disminuirían al 16,7 % y 25%, respectivamente. En el estudio de Fiorentini *et al.*, 2019^a se observaron grandes diferencias de respuesta al tratamiento entre los grupos de comparación, así en el grupo de mEHT la respuesta parcial al tratamiento ocurrió en el 64,7% de los pacientes frente al 8,6% de los pacientes del grupo de no mEHT, una situación similar, pero al revés se observó en el porcentaje de pacientes con progresión de la enfermedad un 5,9% en el grupo mEHT frente a un 63,9% en el grupo de no mEHT. Esta diferencia de respuesta entre los grupos de comparación podría verse comprometida por el elevado número de pérdidas en el grupo de no mEHT, de los 67 pacientes incluidos inicialmente solo se analizaron 36 (> 40% de pacientes perdidos, sin mencionar los motivos de dichas pérdidas). Sería recomendable un análisis de sensibilidad dando valores a esos datos perdidos para poder conocer un valor más ajustado a la realidad; ya que asumiendo la peor de las situaciones (todos los valores serían de progresión de la enfermedad) o la mejor de las situaciones (en ninguno progresa la enfermedad) el resultado variaría del 80% al 34,3%.

En resumen, los dos estudios (con un alto riesgo de sesgos) muestran un incremento de la respuesta parcial al combinar la mEHT con quimioterapia; en un caso en una población con mEHT en primera y segunda línea con una respuesta parcial del 64,7% y en otro caso como tratamiento de segunda línea con una respuesta parcial del 21%; estos datos no son comparables ya que los pacientes con tratamiento en primera línea suelen presentar características clínicas más favorables.

Supervivencia Global

Los dos estudios estimaron la supervivencia global (OS) de sus poblaciones desde el diagnóstico hasta el fallecimiento o el último seguimiento. En ambos estudios se expresó como la mediana de OS.

El tratamiento en segunda línea de mEHT+QT en pacientes con cáncer pancreático metastásico la mediana de la supervivencia global fue de 8,9 meses (Volovat *et al.*, 2014).

En el estudio de Fiorentini *et al.*, 2019^a la mediana de la supervivencia global del grupo tratado con mEHT en 1^a y/o 2^a línea de tratamiento fue de 18 meses (rango 1,5-68) frente a los 10,9 meses (rango 0,4-55,4) del grupo sin mEHT, encontrando esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,00165$). Esta diferencia de mediana de la supervivencia global hay que tomarla con cautela ya que el grupo mEHT incluye mEHT en primera y segunda línea y los pacientes de ese grupo en su mayoría (84,6%) recibieron QT de segunda línea mientras que en el grupo “no mEHT” recibieron QT de segunda línea el 55,2%; por lo que no podemos valorar de manera objetiva el efecto real de la mEHT.

Fionentini *et al.*, 2019^a también valoró la OS en ambos grupos de tratamiento en el subgrupo de pacientes con metástasis y en subgrupo de pacientes que recibieron mEHT en 1^a línea (Tabla 8). Los resultados indicaban que la OS era significativamente mejor en el grupo tratado con mEHT. De nuevo, estos resultados deben valorarse con precaución. El estudio no estaba diseñado para análisis de subgrupos por lo que el número de pacientes de estos subgrupos fue escaso y los resultados no están ajustados por las variables clínicas de los pacientes ni por los tratamientos concomitantes de los mismos.

Tabla 8. Supervivencia global en cáncer de páncreas (análisis por protocolo)

Mediana (meses)	Fiorentini <i>et al.</i> 2019 ^{a*}		<i>p</i>
	mEHT	No mEHT	
OS	18	10,9	0,00165
OS (pacientes metastásicos†)	17,8	8,4	0,0008
OS (pacientes con mEHT en 1 ^{a*})	19,6	8,4	0,00047
OS (pacientes con mEHT en 2 ^{a*})	ND	ND	ND

*pacientes tratados en 1^a línea con mEHT (y/o QT) vs pacientes tratados con QT únicamente

†pacientes con metástasis tanto con 1^a como con 2^a línea de tratamiento

ND no determinado

Supervivencia libre de progresión

El tratamiento en segunda línea de mEHT+QT en pacientes con cáncer pancreático metastásico mostró una supervivencia libre de progresión de la enfermedad de 3,9 meses (Volovat *et al.*, 2014).

Cáncer colorrectal avanzado

Descripción de los estudios

Se identificaron dos estudios en los que valoraban la mEHT en CCR avanzado, uno con una población de CCR localmente avanzado (You & Kim, 2020) y el otro con una población de CCR metastásico (Ranieri *et al.*, 2020).

Los dos estudios eran muy preliminares, uno prospectivo de factibilidad y otro un estudio piloto retrospectivo, realizados cada uno de ellos en una cohorte de pacientes sin grupo comparador (You & Kim, 2020; Ranieri *et al.*, 2020, respectivamente). Los estudios incluían poblaciones muy diferentes con diferentes tipos de cáncer y estadios, así como diferentes tratamientos combinados y objetivos de los mismos.

En el estudio de You y Kim, 2020 la población estaba formada por pacientes con cáncer rectal localmente avanzado resecable pero sin metástasis, por lo tanto estaban en estadio III. La mayoría con un grado de tamaño de tumor T3 (76,6%) y todos con ganglios afectados, aunque el grado era de N1-N2. En este estudio la mEHT se administra junto a un tratamiento combinado con radioquimioterapia antes de la resección del tumor con el objetivo de reducir su tamaño y grado. La finalidad del tratamiento en este estudio era curativa. Y se realizó una valoración de la tecnología comparando las características de los pacientes antes y después del tratamiento combinado (estudio cuasiexperimental sin grupo control).

Por el contrario, la población del estudio de Ranieri *et al.*, 2020 la formaban pacientes diagnosticados de CCR metastásico, con metástasis principalmente en hígado (90%) y en pulmón (10%). No eran candidatos a cirugía al no cumplir los criterios para la resecabilidad de los tumores. A estos pacientes la mEHT se administró combinada con quimioterapia intentando obtener respuesta al tratamiento y prolongar la supervivencia (estudio de serie de casos).

La mEHT en ambos estudios se realizó con el mismo dispositivo EHY2000 pero con potencia y tiempo de duración diferentes.

Las variables de estudio fueron diferentes en los dos estudios identificados. El estudio de You y Kim, 2020 valoraron como variable principal la respuesta terapéutica preoperatoria y como variable secundaria la toxicidad. La respuesta terapéutica preoperatoria se analizó mediante dos determinaciones:

- la disminución del estado patológico: el porcentaje de pacientes que reducían el grado del tumor al comparar el grado clínico inicial con el grado patológico postoperatorio
- el grado de regresión del tumor tras la cirugía. Se estableció en 5 grados:
 - Grado 0: sin regresión;
 - Grado 1: masa tumoral dominante con fibrosis y / o vasculopatía evidente;
 - Grado 2: cambios predominantemente fibróticos con pocas células tumorales o grupos (fácil de encontrar);
 - Grado 3: muy pocas (difíciles de encontrar microscópicamente) células tumorales en tejido fibrótico con o sin sustancia mucosa;
 - Grado 4: sin células tumorales, solo masa fibrótica (regresión total o respuesta).

Por el contrario, el estudio de Ranieri *et al.*, 2020 en CCR metastásico consideró las siguientes variables de interés como resultado del tratamiento:

- variables principales:
 - tasa de control de la enfermedad (DCR): considerada como el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento, englobando la respuesta completa, la respuesta parcial y la estabilización de la enfermedad.
 - supervivencia libre de enfermedad
- variable secundaria:
 - la supervivencia global.

La supervivencia libre de enfermedad y la global se consideró desde el inicio del tratamiento hasta la primera evidencia de progresión de la enfermedad o el fallecimiento del paciente, respectivamente. Los análisis de supervivencia se realizaron mediante curvas de Kaplan-Meier y el contraste de funciones de supervivencia se realizó mediante el test de long-rank.

Las características de cada estudio se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9. Descripción de la población e intervención y medidas de resultado de los estudios que valoran la mEHT en CCR.

Características		You & Kim, 2020	Ranieri, et al. 2020
Procedencia de la población		Pacientes reclutados entre marzo 2014- marzo 2017 en el <i>Wonju Severance Christian Hospital</i>	Pacientes enviados entre enero 2017- mayo 2020 a la unidad de oncología del <i>Istituto Tumori " Giovanni Paolo II" de Bari</i>
Diseño		Prospectivo "antes-después"	Retrospectivo
País		Corea	Italia
Financiación		- <i>National Research Foundation of Korea</i> -HOSPICARE Co., Ltd (Seoul, Korea) perteneciente al grupo Oncotherm™	No descrita Autores declaran no tener financiación de ninguna organización con intereses en el estudio
N (%)		76	40
Edad mediana en años (rango)		59 (33-83)	64,4 (45-60)
Hombres (%)		75,0	52,5
Criterios inclusión		Tumor primario localizado dentro de los 15 cm desde el borde anal (cáncer rectal) Sin radiación previa Función renal, hepática y de médula ósea adecuada	-Expectativa de vida \geq 3 meses Sin criterios de resección curativa Sin terapia sistémica previa, ni tratamiento con oxaliplatín, bevacizumab o mEHT en 1 año Funciones adecuadas de riñón, hígado y médula ósea
Criterios exclusión		Otras enfermedades rectales CCR hereditario Enfermedad intestinal inflamatoria crónica Estenosis intestinal Infección activa Problemas cardíacos Embarazo o lactancia Cáncer de colon irresecable Hipersensibilidad térmica	Otras enfermedades malignas Enfermedad cardiovascular Hipertensión no controlada Proteinuria \geq 500 mg/24h Coagulopatía o diátesis hemorrágica Metástasis en SNC Embarazo o lactancia Uso trombolíticos o anticoagulantes Heridas no cerradas, úlceras, fracturas Contraindicación de hipertermia
ECOG (%)	0	-	25
	1	-	11
	2	-	4

Tabla 9. Descripción de la población e intervención y medidas de resultado de los estudios que valoran la mEHT en CCR.

Características		You & Kim, 2020	Ranieri, <i>et al.</i> 2020
Grado T (%)	T3	76,6	Todos los pacientes con CCR metastásico Estadio IV
	T4	23,3	
Grado N (%)	N1	46,7	
	N2	53,3	
Histología (%)	Adenocarcinoma	95,0	-
	Adenocarcinoma mucinosos	3,3	-
	Adenocarcinoma tubular	1,7	-
Tratamiento (%)	Radioterapia (40 Gy)	100	-
	5-fluorouracilo / leucovorina	6,7	
	Capecitabina	91,7	-
	Bevacizumab + FOLFOX-4*	-	100
	mEHT (potenciay duración)	100 (100W 20 min, 120W 20 min, 140W 20 min)	100 (80-100 W durante 50 min)
	Duración	-5 semanas	-hasta la progresión de la enfermedad o -toxicidad inaceptable
K-RAS (%)	Silvestre/mutado	-	32,5 / 67,5
Seguimiento	Evaluación clínica	-6-8 semanas -sistema TNM -criterios CTCAE	-90 y 180 días -posteriormente cada 3 meses -criterios RECIST -criterios CTCAE
	Duración	-hasta la cirugía	-hasta la muerte, progresión o toxicidad inaceptable

* fluorouracil / ácido folínico con oxaliplatín

Control de sesgos y calidad de los estudios

La calidad de la evidencia de estos estudios, y por lo tanto la confianza en sus resultados, viene determinada por el diseño utilizado que no permite el control de los posibles sesgos; además los estudios presentaban otras limitaciones entre las que destaca el escaso número de pacientes.

En el estudio de You y Kim, 2020 de los 76 pacientes reclutados solamente se analizaron 60 lo que supone una tasa de abandono del 21%, mayor de la que esperaban (10%) al hacer la estimación del tamaño de muestra necesario para detectar un 40% de reducción del grado del tumor. Los autores no realizan un análisis multivariante para investigar si existen factores de confusión que pudieran estar afectando a la interpretación, la magnitud de los resultados o a la identificación de los mejores candidatos a la terapia; ni un análisis por intención de tratar para valorar el efecto de la alta pérdida de pacientes en los resultados.

El estudio de Ranieri *et al.*, 2020 también presentaba un escaso número de pacientes (n = 40); sin embargo, realizaron análisis estadísticos para investigar la correlación entre las variables de resultado y varios factores como: localización del tumor, estado del gen K-RAS, número de metástasis y órgano afectado en la metástasis. Además, realizaron análisis de supervivencia mediante el método Kaplan-Meyer y se utilizó la prueba log-rank para estimar la correlación en entre las variables resultado y las variables patológicas. En el estudio se pierden 2 pacientes (5%) a lo largo del seguimiento sin que se mencionen las causas.

Ninguno de los dos estudios está diseñado para hacer una valoración de la eficacia de la mEHT, son estudios sin grupo comparador por lo que no es posible conocer el impacto real de la mEHT frente al tratamiento estándar, los estudios solo permiten valorar el tratamiento combinado. Son estudios donde se han mostrado los resultados de una serie de pacientes tratados con una combinación de 2 o tres intervenciones terapéuticas en la que la tecnología de interés era una de ellas. Los autores de los dos estudios reconocen la limitación que supone el no tener un grupo comparador por lo que en la discusión ambos grupos de investigación tratan de realizar comparaciones históricas con otros grupos de referencia. En el caso de You y Kim, 2020 hacen referencia a un grupo de 38 pacientes de su propio hospital al que administraron radioterapia convencional (50,4 Gy) y sin mEHT (no mencionan si además administraron quimioterapia o no), comentaban que no observaron diferencias significativas en las características clínicas de los pacientes, aunque el grupo sin mEHT tenía un estado clínico inicial más bajo el 10,5% era T0 y el 63,2% N0. Los autores no muestran los resultados de este grupo de referencia solo mencionan que en este grupo la reducción del estado clínico fue menor que la observada en el grupo con mEHT. El estudio de Ranieri *et al.*, 2020, hace una comparación histórica con los resultados del estudio NO16966, financiado por Hoffmann-La Roche y cuyos resultados no se han podido localizar publicados, solo están disponibles los aportados por Hoffmann-La Roche a la página del registro del estudio del *ClinicalTrial.gov*.

En resumen, la confianza en los resultados con respecto a la efectividad de la mEHT es muy baja debido al serio riesgo de sesgos de los estudios (Anexo 4) principalmente en dominios tan críticos como la selección de la población y el control de la confusión; por lo que no permite la generalización de sus conclusiones. Se necesitan ensayos prospectivos con grupo de comparación para poder valorar la eficacia de la mEHT en CCR avanzado. En la Figura 6 se muestra de forma resumida la evaluación del riesgo de sesgo de cada estudio, al tratarse de estudios muy diferentes no se muestra la valoración global por dominios sino la valoración global de cada uno de los estudios.

Figura 6. Evaluación de riesgo de sesgo según la herramienta ROBINS-I de los estudios de CCR

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	GLOBAL
You & Kim, 2020	⊗	⊖	⊖	⊖	⊖	⊕	⊖	⊗
Rainieri <i>et al.</i> , 2020	⊕	⊗	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊗

Riesgo de sesgo: - ⊕ Bajo - ⊖ Moderado - ⊗ Serio/crítico
 -Bajo (si todos los dominios bajo): es comparable a un ECA bien planeado y conducido en cuanto a este desenlace.
 -Moderado (si al menos en un dominio el riesgo es moderado): aunque el estudio proporciona evidencia sólida (para ser un estudio observacional), no puede ser considerado similar a un ECA adecuadamente conducido.
 -Serio/crítico (si al menos en un dominio el riesgo es serio): el estudio tiene problemas importantes

Dominios:
 D1: sesgo por factores de confusión
 D2: sesgo por selección de los pacientes en el estudio
 D3: sesgo en la clasificación de las intervenciones
 D4: sesgo por desviación de las intervenciones planeada
 D5: sesgo por datos perdidos
 D6: sesgo en la medición de los resultados
 D7: sesgo en la selección de los resultados reportados

Resultados principales

Las respuestas al tratamiento se valoraron de manera diferente en los dos estudios incluidos por lo que sus resultados se muestran por separado.

mEHT en cáncer rectal localmente avanzado como tratamiento preoperatorio (You & Kim, 2020)

La respuesta terapéutica preoperatoria se valoró mediante la disminución del estado patológico y el grado de regresión del tumor.

Tras la cirugía se observó que un total de 40 pacientes había reducido el grado del tumor (66,7%), de los cuales 27 inicialmente tenían un estado

clínico cT3 (n=36) y 13 que inicialmente tenían un cT4 (n=14). Un 15% de los pacientes (9 pacientes, todos con cT3 inicial) mostraron una respuesta completa al tratamiento (ypT0). En relación con la reducción en el grado de afectación ganglionar, la reducción se ocurrió en 53 pacientes (88,3%), con 46 pacientes (76,7%) con respuesta completa (ypN0). La Tabla 10 recoge la distribución de los estados clínicos iniciales y los estados patológicos posoperatorios.

Tabla 10. Distribución de los grados de tumor y de afectación ganglionar posoperatorios en relación con los estados iniciales (You & Kim, 2020)

	cT3 inicial* N=36	cT4 inicial* N=14
ypT0†	9 (19,6%)	0 (0%)
ypT1†	4 (8,7%)	1 (7,1%)
ypT2†	14 (30,4%)	5 (37,7%)
ypT3†	18 (31,1%)	7 (50,0%)
ypT4†	1 (2,2%)	1 (7,1%)
Reducción global	27 (75%)	13 (92,8%)
	cN1 inicial* N=28	cN2 inicial* N=32
ypN0†	25 (89,3%)	21 (65,6%)
ypN1†	2 (7,1%)	7 (21,9%)
ypN2†	1 (3,6%)	4 (12,5%)
Reducción total	25 (89,3%)	28 (87,5)

*estado clínico inicial
† estado patológico postoperatorio

La regresión del tumor se clasificó en 5 grados: 0 sin regresión; 1 mínima, 2 moderada, 3 casi completa y 4 completa, la distribución del porcentaje de pacientes en cada grado de regresión tras la cirugía se resume en la Tabla 11.

Tabla 11. Grado de regresión del tumor (You & Kim, 2020)

Grado	N (%)
0	-
1	9 (15%)
2	31 (51,7%)
3	11 (18,3)
4	9 (15%)

Grado 0: sin regresión
Grado 1: mínimo:
Grado 2: moderado:
Grado 3: casi completo:
Grado 4: completa o regresión total

mEHT en CCR metastásico (Ranieri *et al.*, 2020)

A los 90 días de seguimiento se pudieron analizar los 40 pacientes reclutados observándose una tasa de control de la enfermedad (DCR) del 95%, 38 de ellos habían respondido al tratamiento o estabilizado su enfermedad. No se observó una respuesta completa al tratamiento y la mayoría de los 38 pacientes (65%) presentaban estabilización de la enfermedad. A los 180 días de seguimiento se analizaron 38 pacientes de los 40 iniciales, mostrando una DCR del 89,5% si se consideran solo los 38 pacientes disponibles y del 85% si se analizan los datos por intención de tratar. Por lo tanto, entre los 90 y 180 días la DCR descendió un 5,5%-10,0% (análisis por protocolo y por intención de tratar, respectivamente). Un 5% de los pacientes mostraron una respuesta completa a los 180 días, siguiendo la mayoría de ellos (55%) con estabilización de la enfermedad (Tabla 12).

Tabla 12. Respuesta al tratamiento (quimioterapia+mEHT) en CCR metastásico

Tipo de respuesta	T1 90 días (N=40)	T2 180 días (N=38)
- Completa (%)	0	2 (5,3)
- Parcial (%)	12 (30,0)	10 (26,3)
- Estabilización enfermedad (%)	26 (65,0)	22 (57,9)
- Progresión de la enfermedad (%)	2 (5,0)	4 (10,5)
Tasa de control de la enfermedad (DCR) (%)	38 (95,0)	34 (89,5)

Los análisis de supervivencia mostraron que la mediana de la supervivencia libre de progresión de la enfermedad de estos pacientes fue de 12,1 meses con un rango de 3,5-32,6 meses. Y la mediana de la supervivencia global fue de 21,4 meses con un rango de 3,5-52 meses. El 77,5% de los pacientes (31/40) pasaron a una terapia de segunda línea debido a la progresión de la enfermedad.

Asimismo, el análisis de regresión de Cox mostró que ni el estado del K-RAS, ni la localización del tumor ni las variables clinicopatológicas tenían efecto en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia global. Aunque estos análisis estadísticos sugirieron que en los pacientes con tumores K-RAS silvestre en el colon izquierdo el riesgo de tener una supervivencia libre de enfermedad más corta era el doble (HR: 2,58; IC95% 0,96-6,92, $p = 0,05$).

Gliomas malignos

Descripción de los estudios

Se identificaron 3 estudios sobre la efectividad de la mEHT en el tratamiento de gliomas malignos recurrentes. Los estudios presentaban diseños muy diferentes, Wismeth *et al.*, 2010 era un diseño de ensayo clínico unicéntrico de un solo brazo en fase I de escalada de dosis de mEHT combinada con nimustina (sin grupo comparador) diseñado para valorar la viabilidad de la terapia de combinación y definir la toxicidad de la mEHT, sin embargo, midieron variables de efectividad en preparación para un ensayo de fase II aleatorizado que investigará el beneficio de la EHT. Roussakow, 2017 realizó un análisis económico de la mEHT basado en los resultados de efectividad observados en una cohorte tratada con un régimen de temozolomida de dosis densa (ddTMZ 21/28 días) concomitante con mEHT procedente de un estudio retrospectivo previo (Sahinbas, Grönemeyer, Böcher, Sazsz, 2007) y que se compararon con los resultados agregados de otras cohortes de pacientes tratados con ddTMZ 21/28 días (utilizaba datos publicados o proporcionados por autores de 5 estudios publicados). Por último, Fiorentini *et al.*, 2019^b planteaba un diseño de estudio de cohortes retrospectivo en el que se seleccionaron dos grupos de pacientes uno tratado con mEHT y otro tratado con terapias paliativas convencionales y cuya finalidad era la comparación de los resultados de salud entre ellos.

Los tres estudios incluyeron pacientes con gliomas recurrentes de alto grado (glioblastomas o astrocitomas) tras haber recibido tratamiento convencional en primera y/o segunda línea. Las descripciones de las poblaciones fueron muy diferentes, en el estudio de Wismeth *et al.*, 2010 se describen de forma exhaustiva las características de los pacientes indicando el número de recaídas, de resecciones y los diferentes tratamientos administrados en primera y segunda línea; por el contrario, Fiorentini *et al.*, 2019^b presentaban una descripción muy escueta de la población incluida. Los criterios de inclusión de los estudios fueron los siguientes:

- Wismeth *et al.*, 2010: pacientes con glioma de grado III de la OMS (astrocitomaoligoastrocitoma anaplásico u oligodendroglioma) o IV (glioblastoma); 18 a 70 años; Escala de desempeño de Karnofsky de al menos 70; primera o segunda recaída con tratamiento previo con al menos radioterapia y un régimen de quimioterapia; y tumor irreseccable
- Roussakow, 2017: Se seleccionaron pacientes con recaída o progresión después de una resección incompleta con glioblastoma (GBM) o gliosarcoma (según la OMS todos de grado IV) progresivo

e inoperable confirmado histológicamente, que se habían sometido a un pretratamiento convencional completo de primera y segunda línea. De ellos, se seleccionaron pacientes tratados con ddTMZ 21/28 días en combinación con mEHT (con o sin terapia de apoyo, pero sin reirradiación, reintervención u otra quimioterapia).

- Fiorentini *et al.*, 2019^b: Los criterios de inclusión fueron diagnóstico de GBM o AST recidivante después de la cirugía, RT adyuvante y terapia TMZ y no se realizó terapia de segunda línea; > 18 años; consentimiento informado firmado; estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 a 3; y valores normales de parámetros hematológicos estándar.

En todos los estudios utilizaron el dispositivo EHY 2000 para la administración del tratamiento. La mediana de sesiones por paciente varió entre 14 y 22; y en todos los casos se administró con una escalada tanto de potencia como de duración de cada sesión. Las primeras sesiones se iniciaban con una potencia de 40-50 W que iban aumentando hasta una potencia máxima de 140-150 W; de igual manera, la duración de las sesiones se incrementaba desde 20 min a 60 min; aunque este incremento fue de 5 semanas en Wismeth *et al.*, 2010 y de 2 semanas en los otros dos estudios. Los dos estudios que valoraron la efectividad de la mEHT (Roussakow, 2017 y Fiorentini *et al.*, 2019^b) realizaron el mismo régimen de sesiones 3 por semana.

En cuanto a las variables de resultado analizadas en los tres estudios se encuentran:

- la respuesta a tratamiento clasificada en: respuesta completa, respuesta parcial, estabilización de la enfermedad y progresión de la enfermedad,
- la supervivencia global y
- la supervivencia libre de enfermedad o tiempo hasta la progresión de la enfermedad.

La respuesta a tratamiento ha sido valorada siguiendo diferentes criterios, dos de los estudios (Wismeth *et al.*, 2010; Roussakow, 2017) utilizaron los criterios Macdonald y el tercer estudio utilizó los criterios RECIST (Fiorentini *et al.*, 2019^b). Aunque las dos clasificaciones establecen los mismos tipos de respuesta: respuesta completa, respuesta parcial, estabilización de la enfermedad y progresión de la enfermedad; las consideraciones a tener en cuenta para encuadrar los casos en cada una de estas categorías son diferentes.

La supervivencia se analizó mediante curvas de supervivencia y la comparación entre curvas de supervivencia mediante la prueba de log-rank. Los resultados fueron presentados mediante la mediana de supervivencia global y las tasas de supervivencia a diferentes años.

El estudio de Roussakow presentaba un novedoso análisis clínico denominado “análisis de efecto del tratamiento” (ETA: *Effect to treatment analysis*) que diseñaba un algoritmo propio con las premisas de que una unidad de tratamiento era un ciclo de 28 días y el parámetro de comparación era la media de supervivencia tras la recaída. Para la realización de este análisis se construyeron una serie de variables nuevas entre las que se encontraban:

- mST: media de tiempo de supervivencia (calculada a partir de la mediana mediante un algoritmo matemático)
- emST: media de tiempo de supervivencia esperada (calculada de la literatura)
- LMG: meses de vida ganados (=mST-emST)
- mNC: media del número de ciclos administrados
- ETR: efecto del tratamiento (Razón LMG/mNC)
- METR: mediana de la ETR ($METR = ETR (1-CA)^{mNC-mNC}$)
- MAST: máximo tiempo de supervivencia alcanzable
- CA: coeficiente de atenuación
- CNMT: ciclos de tratamiento necesarios por LMG ($= 1/\Delta ETR$)

Las características principales de los tres estudios, centradas en efectividad, se resumen en la tabla 13.

Tabla 13. Descripción de la población, intervención y medidas de resultado de los estudios de gliomas malignos

Características	Wismeth et al., 2010	Roussakow, 2017		Fiorentini et al., 2019 ^b	
		ddTMZ+mEHT	ddTMZ	mEHT	NO mEHT (BSC#)
Procedencia de la población	De un único centro alemán	De dos centros alemanes: Gronemeyer Institute of Microtherapy at the University of Bochum and the clinic 'Closter Paradise', Soest (Sahinbas et al., 2007)	Poblaciones de 5 estudios de diferentes países	De cuatro hospitales italianos: Pesaro, Carrara, Empoli y LAquila.	
Diseño	Estudio Prospectivo Fase I de un brazo no controlado	Estudio Retrospectivo de un brazo no controlado	Los 5 estudios eran de un solo brazo sin grupo comparador. La mayor parte estudios en Fase II.	Cohortes Retrospectivo	
País	Alemania	Alemania	Estudios de Italia, Alemania, Turquía, España y Estados Unidos.	Italia	
N	15	54	81 (para en comparador global)	GBM n= 28 AST n= 22	GBM n=83 AST n= 14
Edad mediana en años (rango)	57 (45-73)	49,8 (25,9-68,2)	ND (50-57)	GBM: 60 (33-86) AST: 50 (25-71)	
Hombres (%)	11 (73,3)	33 (61,1)	ND	GBM: 60 (33-86) AST: 50 (25-71)	
Criterios exclusión	-tumores distintos del glioma de alto grado	-No se aplicaron criterios de exclusión	ND	ND	
	-tumores secundarios				
	-intolerancia a las nitrosoureas				
Nº Recaídas (%)	1	ND	ND	GBM: 86 (77,5) AST: 15 (39,5)	
	2	4 (26,6)	ND		
	3	4 (26,6)	ND		

Tabla 13. Descripción de la población, intervención y medidas de resultado de los estudios de gliomas malignos							
Características		Wismeth et al., 2010		Roussakow, 2017		Fiorentini et al., 2019 ^b	
		ddTMZ+mEHT		ddTMZ		mEHT	
		NO mEHT (BSC [†])					
N° Resecciones	0	1 (6,6)	ND	ND	ND		
	1	5 (33,3)	ND	ND	ND		
	2	9 (60,0)	ND	ND	ND		
Grado OMS (%)	III	2 (13,3)	0	0	ND		
	IV	13 (86,7)	54 (100)	53 (98,1)	111 (74,5)		
Histología (%)	Glioblastoma	13 (86,7)		1 (1,8)	0		
	Gliosarcoma	0 (0)		0	38 (25,5)		
	Astrocitoma	1 (6,6)		0	0		
	Oligoastrocitoma	1 (6,6)		0	0		
KPS (%)	50	1 (6,6)					
	70	3 (20,0)					
	80	6 (40,0)					
	90	3 (20,0)					
	100	22 (13,3)					
Pretratamientos (%)	1ª línea QT	15 (100) RT + temozolomida	Cirugía+QT+RT: 42 (78) Cirugía+RT: 4 (7) Cirugía+QT*: 4 (7) Solo RT: 13 (6) Solo QT*: 1 (2)				
	2ª línea QT	8 (53,3)					
	3ª línea QT	3 (20,0)					
	Duración	-	-mediana 1 ciclo de ddTMZ/paciente rango 1-5 ciclos -mediana 1,1 mes, rango 1 día a 26,4 meses	ND			
mEHT	Régimen	Grupo 1: 2 veces/semana Grupo 2: 3 veces/semana Grupo 3: 4 veces/semana Grupo 4: 5 veces/semana	Secciones mEHT con intervalos de 2 días entre ellas (3/semana) y posteriormente, hasta por 3 meses.	No aplica			
					3 veces/semana		No aplica

Tabla 13. Descripción de la población, intervención y medidas de resultado de los estudios de gliomas malignos

Características	Wismeth <i>et al.</i> , 2010	Roussakow, 2017		Fiorentini <i>et al.</i> , 2019 ^b	
		ddTMZ+mEHT	ddTMZ	mEHT	NO mEHT (BSC [†])
Duración	Simultánea a ciclos de nimustina de 42 días. Duración (mediana): 2 ciclos	Régimen de 21 días con ddTMZ, 7 días sin (100 mg / m ² / día) con mEHT concurrente como potenciador (ddTMZ + mEHT)	No aplica	durante 8 semanas	No aplica
Potencia/tiempo	El tiempo de tratamiento y la potencia aplicada se incrementó en cada sesión. El 1 ^{er} tratamiento 50 W /20 minutos. Siguintes: de 20 a 60 minutos y de 50 a 140 W y en 5 y 6 semanas, respectivamente.	De 40 a 150 W y de 20 a 60 minutos en 2 semanas	No aplica	El tiempo de tratamiento y la potencia aplicada se incrementó en cada sesión según la tolerancia del paciente al calor. El 1 ^{er} tratamiento 40 W /20 minutos. Siguintes: de 40 a 150 W y de 20 a 60 minutos en 2 semanas	No aplica
Sesiones mEHT/ paciente mediana (rango)	20 (11-77)	14 (3-65)	NO APLICA	22 (11-62)	-
Evaluación clínica	- RM -Criterios Macdonald -criterios CTCAE -Evaluación 3D -Evaluación subjetiva del neuroradiólogo	- RM -Criterios Macdonald -Efectos adversos	ND	- CT o RM a los 3 meses - criterios RECIST - escala ECOG - criterios CTCAE	
Duración	-hasta 6 ciclos de 42 días o hasta progresión del tumor o hasta DLT	ND	ND	-Mediana de seguimiento: 16 meses (rango 1-156 meses)	

KPS: Karnofsky Performance Score. QT: quimioterapia, RT: radioterapia; TMZ: Temozolomida; GBM: glioblastoma; AST: astrocitoma; ECOG: estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group; ND: datos no disponibles; ddTMZ: dosis densa de temozolomida; DLT: toxicidad limitante de dosis

[†]principalmente TMZ

[‡] Sahinbas, Grönmeyer, Böcher, Szasz, 2007.

BSC: tratamiento paliativo convencional que incluía dexametasona, infusión de glicérol al 18%, manitol, terapia holística y apoyo psicosocial. Se permitieron nitrosoureas o quimioterapias basadas en cisplatino.

Control de sesgos

La calidad de la evidencia de estos estudios, y por lo tanto la confianza en sus resultados, viene marcada principalmente por el diseño planteado ya que todos ellos tienen un bajo control de los posibles sesgos. En los estudios de carácter retrospectivo (Roussakow, 2017 y Fiorentini *et al.*, 2019^b) la posibilidad de presentar una población altamente seleccionada dificulta la extrapolación o generalización de sus resultados al resto de pacientes con gliomas recurrentes. Por su parte, los resultados de efectividad del estudio de Wismeth *et al.*, 2010, pretendían ser orientativos para el planteamiento de futuros estudios con un diseño más adecuado, ya que se trataba de un estudio de seguridad en fase I en el que las variables de efectividad eran secundarias y además, como corresponde a un estudio en fase I reclutó un escaso número de pacientes. Por consiguiente, el control de sesgos para los resultados de efectividad era muy bajo.

Los tres estudios presentaban serias limitaciones metodológicas (Anexo 4) entre las que destacaban la falta de análisis estadístico que permitiera valorar si había factores de confusión que estuvieran interviniendo en el efecto además de la intervención (mEHT) en sí, es decir, analizar si la interpretación que hacían de los resultados era adecuada. En el estudio de Fiorentini *et al.*, 2019^b la descripción de los pacientes se realizó por tipo de gliomas (glioblastoma y astocitoma) pero no por subgrupo de tratamiento, por lo que no es posible valorar si los pacientes tratados con mEHT difieren o no de los no tratados con mEHT; además, en este estudio la respuesta al tratamiento la valoraron mediante diferentes técnicas de imagen, resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC) y no se describen los pacientes valorados con cada una de ellas. Estas dos técnicas no presentan la misma fiabilidad a la hora de valorar la respuesta a tratamiento en el sistema nervioso central. Por otra parte, el grupo tratado con terapias paliativas convencionales fue muy heterogéneo en cuanto a las terapias incluidas. Los autores no ajustaron por estos posibles factores de confusión al analizar los resultados por lo que se desconoce si podrían afectar a la interpretación de los resultados; además, los resultados recogidos en el artículo son incompletos; aportaban las tasas de supervivencia a 1 y 2 años del grupo tratado con mEHT pero no las del grupo control. Otra limitación ha sido el escaso número de pacientes incluidos en los análisis de respuesta al tratamiento, así analizaron solamente 15 pacientes tanto en el estudio de Wismeth *et al.*, 2020 como en el de Roussakow, 2017.

En el estudio de Roussakow 2017 se llevó a cabo una comparación del tratamiento con dosis densa de temozolomida (ddTMZ) más mEHT frente al tratamiento único con ddTMZ para la estimación de la efectividad de la mEH. El primer grupo de comparación (ddTMZ+mEHT) procedía de

datos primarios de un estudio retrospectivo (cedidos al autor) y el segundo grupo de comparación (ddTMZ) procedía de datos agregados de 5 estudios primarios identificados en la literatura. Todos los datos utilizados en este estudio proceden de estudios previos que presentaban serias limitaciones, algunas de ellas descritas por el propio autor y entre las que se encontraban el sesgo de selección. Los 5 estudios utilizados para el cálculo del estimador global del grupo comparador eran estudios no comparativos de un solo brazo con poblaciones pequeñas y muy diferentes (un estudio con pacientes sin quimioterapia previa, otro con pacientes resistentes a TMZ...), con diferentes dosis de TMZ (75, 100 o 85 mg/m²/día), con diferentes números de ciclos. El metanálisis utilizado en el análisis, según el autor, mostró una alta heterogeneidad estadística (con alto índice I²) en las cohortes incluidas por lo que se utilizó un modelo de efectos aleatorios para la estimación global, sin embargo, no se menciona el valor del índice I² en el artículo, por lo que no es posible valorar dicha heterogeneidad y si era adecuado realizar un metanálisis con esos estudios. Por otra parte, el estudio pretendía comparar el tratamiento 21/28 ddTMZ frente al 21/28 ddTMZ+mEHT; pero los resultados de las variables clínicas primarias “respuesta al tratamiento” y “supervivencia” fueron presentados de manera individual por estudio y no por grupos de comparación, y no se analizó si existían diferencias significativas entre ellos. El autor consideró que la comparación directa de los resultados de ddTMZ + mEHT con los otros estudios ddTMZ era imposible porque el tratamiento con ddTMZ + mEHT en los centros terciarios participantes no continuó hasta el curso máximo alcanzable (MAC). La mediana del número de ciclos fue solo uno, y solo el 15% de los tratamientos se interrumpieron en vista de la progresión de la enfermedad, sin limitar la toxicidad. En los centros terciarios, el final del tratamiento se debe a la decisión del médico, a la decisión personal del paciente, a razones económicas, a un protocolo aplicado o a una combinación de estas razones, y generalmente estaba limitado por uno a tres ciclos solamente, mientras que en las clínicas la duración media era de cinco ciclos. Por lo tanto, usó el “análisis de efecto de tratamiento” para la comparación, en el que se estimó un comparador medio de las variables creadas. Esta presentación desigual (por estudios individuales sin comparación y por comparación con un estimador global) según la variable resultado hace que no se pueda descartar un sesgo en la presentación de resultados (dominio 7), presentando solamente las comparaciones en aquellas variables dónde observaron diferencias significativas.

En general, el riesgo de sesgos en los resultados de efectividad de los estudios incluidos era alto; en todos ellos la mayor limitación fue la selección de la población y la falta de valoración de los posibles factores de confusión que pudieran afectar a la interpretación de los resultados. Por otra parte, los

resultados reportados fueron presentados incompletos o de forma desigual lo que no facilitaba su valoración (Figura 7).

Figura 7. Evaluación de riesgo de sesgo según la herramienta ROBINS-I de los estudios de gliomas malignos

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	GLOBAL
Wismeth et al., 2010	⊗	⊖	⊕	⊖	⊕	⊖	⊕	⊗
Roussakow 2017	⊗	⊗	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊗
Fiorentini et al., 2019^b	⊗	⊗	⊖	⊖	⊖	⊖	⊗	⊗
GLOBAL	⊗	⊗	⊖	⊖	⊖	⊖	⊗	⊗

Riesgo de sesgo: - ⊕ Bajo - ⊖ Moderado - ⊗ Serio/crítico
 -Bajo (si todos los dominios bajo): es comparable a un ECA bien planeado y conducido en cuanto a este desenlace.
 -Moderado (si al menos en un dominio el riesgo es moderado): aunque el estudio proporciona evidencia sólida (para ser un estudio observacional), no puede ser considerado similar a un ECA adecuadamente conducido.
 -Serio/crítico (si al menos en un dominio el riesgo es serio): el estudio tiene problemas importantes

Dominios:
 D1: sesgo por factores de confusión
 D2: sesgo por selección de los pacientes en el estudio
 D3: sesgo en la clasificación de las intervenciones
 D4: sesgo por desviación de las intervenciones planeada
 D5: sesgo por datos perdidos
 D6: sesgo en la medición de los resultados
 D7: sesgo en la selección de los resultados reportados

Resultados principales

Respuesta al tratamiento

La respuesta al tratamiento con mEHT en los dos estudios sin grupo de comparación se estableció siguiendo los criterios Macdonald (Wismeth *et al.*, 2010; Roussakow, 2017) mientras que en el estudio con grupo de comparación se estableció de acuerdo a los criterios RECIST (Fiorentini *et al.*, 2019^b). Los resultados correspondientes a esta variable se han presentado por tipo de estudio (Tablas 14 y 15). En la Tabla 14 se muestran los resultados por paciente. En el estudio de Wismeth *et al.*, 2010 se consideró que cuando en un paciente coexistían lesiones con respuesta a tratamiento o estabilización de la enfermedad y lesiones con progresión de la enfermedad, el paciente estaba con progresión de la enfermedad. En el caso del estudio de Roussakow, 2017 se han presentado únicamente los datos correspondientes a la cohorte de la que se disponían datos primarios (ddTMZ+mEH), ya que el autor consideró que en esta variable no era posible hacer una comparación.

Tabla 14. Respuesta al tratamiento (quimioterapia+mEHT) por paciente en los estudios sin grupo comparador

Tipo de respuesta	Wismeth <i>et al.</i> , 2010 N = 15	Roussakow, 2017 N = 15
-Completa (%)	0	1 (6,6)
-Parcial (%)	1 (6,6)	2 (13,3)
-Estabilización enfermedad (%)	4 (26,6)	5 (33,3)
-Progresión de la enfermedad (%)	10 (66,6)	7 (46,6)
Tasa de respuesta objetiva (%)	1 (6,6)	3 (20,0)
Tasa de control de la enfermedad (%)	5 (33,3)	8 (53,3)

En Wismeth *et al.*, 2010 además, de los datos por paciente, también aportaron los datos por lesión (20 lesiones en total) observando: 9 lesiones con progresión de la enfermedad, 5 con estabilización de la enfermedad, 1 con respuesta parcial, 2 con respuesta completa y 3 no evaluables. En este caso en 8 de las 20 lesiones (40 %) se controló la enfermedad.

En general en los estudios sin comparación se observaron diferentes tasas de respuesta objetiva y de control de la enfermedad, mostrando los resultados más favorables a la mEHT el estudio retrospectivo y con más riesgo de sesgo en la selección de la población de estudio (Roussakow, 2017).

Los resultados obtenidos al comparar a pacientes tratados con mEHT y pacientes tratados con terapias paliativas convencionales en dos tipos de gliomas malignos (glioblastomas y astrocitomas) se han resumido en la Tabla 15 (Fiorentini *et al.*, 2019^b).

Tabla 15. Respuesta al tratamiento mEHT vs BSC* en pacientes con glioblastoma y astrocitoma

Tipo de respuesta	Glioblastoma N = 111			Astrocitoma N = 38		
	mEHT n = 28	BSC n = 83	<i>p</i>	mEHT n = 22	BSC n = 16	<i>p</i>
-Completa (%)	1 (3,6)	2 (2,4)	-	2 (9,1)	0	-
-Parcial (%)	6 (21,4)	2 (2,4)	-	8 (36,4)	1 (6,25)	-
-Estabilización enfermedad (%)	8 (28,6)	12 (14,4)	-	6 (27,3)	5(31,2)	-
-Progresión de la enfermedad (%)	13 (46,4)	62 (74,7)	-	4 (18,2)	9 (56,2)	-
ND	0	5 (6,0)	-	2 (9,1)	1 (6,25)	-
Tasa de respuesta objetiva	7 (25)	4 (4,8)		10 (45,5)	1 (6,25)	>0,005
Tasa de control de la enfermedad (%)	15 (53,6)	16 (19,3)	<0,05	16 (72,7)	6 (37,5)	<0,005

ND: No detectado

* BSC: tratamiento paliativo convencional que incluía dexametasona, infusión de glicerol al 18%, manitol, terapia holística y apoyo psicosocial. Se permitieron nitrosoureas o quimioterapias basadas en cisplatino

Se observó que tanto en glioblastoma como en astrocitoma el tratamiento con mEHT mejoraba la tasa de respuesta al tratamiento y la tasa de control de la enfermedad en comparación con las terapias paliativas convencionales. Definiéndose la tasa de respuesta como el número de pacientes con respuesta completa o parcial y la tasa de control de la enfermedad como el número de pacientes con respuesta completa, respuesta parcial y estabilización de la enfermedad. Las diferencias encontradas entre los grupos a favor de la mEHT fueron significativas en ambos tipos de gliomas.

Supervivencia

Los análisis de supervivencia han estimado la supervivencia global (OS) de los pacientes tratados con mEHT aportando como medida la mediana de la OS observada desde el diagnóstico o desde el inicio del tratamiento.

Wismeth *et al.*, 2010 aunque describen la OS de los pacientes del estudio, no describían su análisis en la metodología y admitían en su artículo que el estudio no tenía el poder estadístico necesario para su adecuada evaluación por lo que no se han incorporado a este trabajo los datos correspondientes a esta variable de resultado.

Los datos de supervivencia de los otros dos estudios se han resumido en dos tablas independientes al presentar variables medidas de diferente manera y con comparaciones diferentes (Tablas 16 y 17).

Tabla 16. Resultados de los análisis de supervivencia por tipo de gliomas malignos de la mEHT frente a terapias paliativas

Tratamiento	Fiorentini <i>et al.</i> , 2019 ^{b*}					
	Glioblastoma N = 111			Astrocitoma N = 38		
	mEHT n = 28	BSC n = 83	<i>p</i>	mEHT n = 22	BSC n = 16	<i>p</i>
OS (mediana) meses	14	9	0,047	16	16,5	0,0065
Supervivencia a 1 año (%)	61	ND	ND	77,3	ND	ND
Supervivencia a 2 años (%)	29	ND	ND	40,9	ND	ND
Supervivencia a 5 años (%)	3,5	1,5	ND	83	25	ND

*los resultados se estimaron desde el diagnóstico

ND: No detectado/No descrito

BSC: tratamiento paliativo convencional que incluía dexametasona, infusión de glicerol al 18%, manitol, terapia holística y apoyo psicosocial. Se permitieron nitrosoureas o quimioterapias basadas en cisplatino

El estudio de Fiorentini *et al.*, 2019^b presentaba un análisis de los resultados incompleto, como se observa en la Tabla 16 no se aportaba la supervivencia a 1 y a 2 años de los grupos de comparación. La mediana de la OS no es

una medida muy adecuada sobre todo cuando se comparan las curvas de supervivencia de dos grupos de pacientes. En los estudios sin grupo de comparación la mediana puede dar una idea de la supervivencia del grupo al indicar el tiempo en el que el 50% de la población seguía con vida; pero en los estudios comparativos puede ocurrir como pasa en el estudio de Fiorentini *et al.*, 2019^b que la mediana de OS del grupo de astrocitoma tratado con terapias paliativas convencionales sea una mediana de OS mayor (16,5 meses) que el grupo tratado con mEHT (16 meses) aunque la comparación de las curvas mostraba que el tratamiento con mEHT tenía una supervivencia significativamente mayor que el grupo tratado con paliativos ($p = 0,0065$).

En la Tabla 17 se han recogido asimismo los resultados de supervivencia de la cohorte de pacientes tratados con ddTMZ + mEHT analizada en el estudio de Roussakow, 2017. Solo se muestran los resultados de esta cohorte de pacientes ya que el autor no estimó el comparador global del grupo tratado con ddTMZ para estas variables, al considerar el autor que no era posible hacer una comparación directa.

Tabla 17. Resultados de los análisis de supervivencia tratamiento ddTMZ+mEHT (Roussakow, 2017)

Parámetros	ddTMZ+mEHT N= 54
OS desde diagnóstico (mediana en meses)	20,8 (IC 95% 15,2-25,1)
Tiempo de supervivencia desde 1ª sesión mEHT (mediana en meses)	7,7 (IC95% 5,7-9,4)
Supervivencia a 1 año desde 1ª sesión mEHT (%)	29,5 (IC 95% 15,5-43,6)
Supervivencia a 2 años desde 1ª sesión mEHT (%)	18,8 (IC 95% 6,5-33,1)
Supervivencia global a 5 años (%)	13,5 (IC 95% 15,5-43,6)

En el “análisis de efecto de tratamiento” (Tabla 18) se observaron diferencias significativas a favor de la mEHT en el número de ciclos de tratamiento y por consiguiente en el efecto del tratamiento (ETR) ya esta es una variable derivada del número de ciclos. Para hacer las ETR comparables los autores utilizaron el mismo número de ciclos en ambos grupos y realizaron un modelo de atenuación con un coeficiente de atenuación del 15%. Y calcularon la mediana de las ETR de cada grupo obteniendo que se mantenían las diferencias significativas en favor de la mEHT. Además, el modelo estimaba que el máximo tiempo de vida alcanzable con el tratamiento deddTMZ+mEHT era de 10 meses frente a los 7,32 meses del comparador ddTMZ ($p<0,001$). Su “análisis del efecto del tratamiento” encontró un beneficio

significativo de la terapia de combinación ddTMZ + mEHT en un régimen de 21 de 28 días.

Sin embargo, la estimación de ETR procedía de variables creadas precisamente porque no era posible una comparación directa entre los grupos de tratamiento, principalmente porque el número de ciclos administrado variaba entre centros terciarios y clínicas y, aun así, en este análisis no se observó que la mEHT mejorara la media del tiempo de supervivencia ni los meses de vida ganados.

Tabla 18. Resultados de ETR “análisis del efecto de tratamiento” (Roussakow, 2017)

	ddTMZ+mEHT N = 54	ddTMZ N = 81	<i>p</i>
mST	7,63	7,16	0,531
LMG	2,85	2,39	0,633
mNC	1,56	4,13	<0,001
ETR	1,83	0,58	0,005
METR	1,19	0,57	0,011

mST: media de tiempo de supervivencia desde la primera recaída
 LMG: meses de vida ganados
 mNC: media del número de ciclos de tratamiento
 ETR: efecto del tratamiento
 METR: mediana de la ETR

Evaluación económica

Se ha recuperado un estudio de evaluación económica de la mEHT en combinación con quimioterapia con dosis densas de temozolomida (ddTMZ en régimen 21/28 días) en el tratamiento de pacientes con glioblastoma recurrente (Roussakow, 2017).

Descripción del estudio

Se trata de una evaluación económica de la mEHT basada en los datos de efectividad procedentes de un único estudio clínico retrospectivo (Sahinbas *et al.*, 2007).

Como se ha descrito anteriormente para el estudio económico se llevó a cabo una comparación entre dos tratamientos: ddTMZ+mEHT vs ddTMZ. Los datos de efectividad del grupo de ddTMZ+mEHT se obtuvieron de una cohorte retrospectiva y los del grupo comparador de la agregación de 5 poblaciones tratadas con ddTMZ. Las características del estudio, así como sus resultados de efectividad se han descrito en el apartado anterior (Tablas 13, 14, 17 y 18 y Figura 7).

Para la evaluación económica, según el autor, se realizaron análisis de coste, de coste-efectividad con análisis de sensibilidad, de análisis de impacto presupuestario y de análisis de coste-beneficio. Sin embargo, hace una distinción que no explica con claridad entre la medida de resultados de coste-efectividad, que sería un ICER (ratio coste efectividad/utilidad incremental) en términos de euros o dólares por AVAC ganado, y la medida de resultado de coste utilidad definida como CUR (ratio coste-utilidad) que no es de uso generalizado. Este CUR se obtuvo de una media ponderada del índice de calidad de vida de cinco cohortes (0,74 AVACs) y a partir de él calculó una ICUR (ratio coste-utilidad incremental). En el análisis utiliza la ICUR asimilando el uso extendido del mencionado ICER, pero calculada basándose en ratios medias para la opción terapéutica sin cálculo comparativo, lo cual no es apropiado.

Los análisis de coste-efectividad e impacto presupuestario se realizaron desde la perspectiva del proveedor de salud con un horizonte temporal de la vida del paciente, pero en ningún momento indica el uso de la tasa de descuento necesaria. El impacto presupuestario estimó la diferencia de costes para el tratamiento de 1000 pacientes por año. El análisis coste-beneficio estimó el efecto económico total [beneficio antes de intereses en impuestos (EBIT o BAIT en español)] desde la perspectiva de un centro de salud con un horizonte temporal de 8 años.

Para desarrollar el análisis de coste-efectividad se basó en dos modelos de costes diferentes denominados: modelo alemán y el modelo americano. Esta distinción se debió a las diferentes políticas nacionales de regulación de precios por parte del proveedor de los servicios. El modelo alemán (regulación de precios y reembolso) tenía costes más bajos y menos variación en comparación con el modelo estadounidense (menor regulación de precios y sin reembolso). Para ambos modelos, los precios para el usuario final de TMZ se estimaron sobre la base de fuentes abiertas (a 21 de enero de 2017): media de 1,70 USD / mg (IC del 95%: 1,44-1,95) en EE. UU. y 1,14 € / mg (IC del 95%: 1,12- 1,17) en Alemania.

Control de sesgos

La fiabilidad de una evaluación económica va a depender principalmente de la fiabilidad de los datos de efectividad usados en su elaboración. Por lo que al valorar todas las fuentes de riesgo de sesgo de un estudio económico se debe de considerar dos apartados:

1. Evaluación del riesgo de sesgo en los resultados del estudio de efectividad único en el cual se basó el estudio de evaluación económica completa.
2. Evaluación de la calidad metodológica del estudio de evaluación económica.

El estudio de efectividad en el que se basa el análisis económico presentaba un alto riesgo de sesgo (Figura 7) lo que afecta a la confianza en sus resultados y por consiguiente también afecta a la confianza en los resultados del estudio económico. La evaluación crítica de la calidad metodológica del estudio económico se muestra en el Anexo 4.

En el análisis de coste-efectividad del régimen ddTMZ + mEHT frente a ddTMZ únicamente se analizaron los costes directos de estas dos modalidades. Se consideró por defecto que los demás costes se dispensaban proporcionalmente y no afectaban a la estimación basada en el coste directo. Esta premisa no es muy realista ya que el tratamiento con mEHT requiere visitas al hospital y pruebas adicionales (físicas y neurológicas) durante el seguimiento de los pacientes que sí podrían afectar al resultado económico del análisis. A pesar de ser un análisis con un horizonte temporal amplio, no indicaba la tasa de descuento, ni en los costes ni en los resultados. Partiendo de la afirmación del autor de que la opción con ddTMZ+mEHT no mejoró significativamente el tiempo medio de supervivencia, presenta en el análisis económico que la alternativa directa presenta una pérdida de

29,1 AVAC por 1000 pacientes sin que quede claro la procedencia de esta información. De hecho, no aporta los valores de AVAC de cada opción, sino directamente la diferencia entre alternativas. En cuanto a la presentación de los resultados, se ha dado un mayor protagonismo a los resultados del análisis que podríamos denominar de coste-utilidad (con las medidas CUR e ICUR no estandarizadas antes comentadas) y que valora mediante los umbrales de decisión habituales que no serían de aplicación en ese caso puesto que dichos umbrales se refieren a euros por AVAC ganado en un análisis incremental.

Resultados principales

Los resultados de la evaluación económica se han extraído, resumido y reordenados en la Tabla 19, donde se muestran los valores principales de los análisis aportados por el autor en términos de costes (tanto para el modelo alemán en euros, como para el norteamericano en dólares), los efectos y el ICER reportado (la medida generalmente aceptada para las evaluaciones económicas) y excluyendo las medidas de uso no generalizado que pueden resultar confusas.

En cuanto a la relación coste-efectividad incremental del estudio el ICER estimado es negativo puesto que, según los costes considerados por el autor, la ddTMZ es más costosa que el tratamiento con mEHT (Tabla 19) mientras que obtenía una pérdida de 29,1 AVAC para 1000 pacientes. Los intervalos de confianza del ICER eran muy amplios lo que indicaba poca precisión en la estimación.

En el análisis con la medida construida ICUR, el tratamiento combinado ddTMZ + mEHT frente a ddTMZ se consideró coste-efectivo al estar bajo los umbrales de coste-efectividad de 25 000 € por AVAC y 50 000 \$ por (AVAC) en el modelo alemán y americano respectivamente, si bien como se ha indicado anteriormente no queda claro que la utilización del umbral sea apropiada.

El análisis de impacto presupuestario sugiere un ahorro de 8,57 millones € / 11,20 millones \$ con 29,1–38,5 AVAC ganados para 1000 pacientes por año.

Tabla 19. Resultados del análisis de coste-efectividad de ddTMZ vs ddTMZ+mEHT en gliomas malignos

Modelo alemán (en euros)					
	Costes media (IC95%)	<i>p</i>	Incremento coste para 1000 pacientes	Incremento AVAC para 1000 pacientes	ICER €/AVAC (IC95%)
ddTMZ+mEHT	9.344 (9.199, 9.488)	<0.001	8.794.882 €	-29,1	-302.629 (-1.934.133, 1.328.875)
ddTMZ	18.138 (17.750, 18.527)				
Modelo de EEUU (en dólares)					
	Costes media (IC95%)	<i>p</i>	Incremento coste para 1000 pacientes	Incremento AVAC para 1000 pacientes	ICER \$/AVAC (IC95%)
ddTMZ+mEHT	15.378 (12.703, 18.052)	<0.001	11.523.498\$	-29,1	-396.520 (-2.540.572, 1.747.533)
ddTMZ	26.901 (22.877, 30.925)				

Impactos

Impacto en salud

- Los tratamientos paliativos cuya finalidad es prolongar la supervivencia global y mantener la calidad de vida de los pacientes durante el mayor tiempo posible, han adquirido una gran importancia sobre todo en oncología debido a la carga de este tipo de enfermedades y serán todo un reto en las tres indicaciones de interés si se cumplen las estimaciones de incidencia previstas para los próximos años.
- Las tres indicaciones incluidas, cáncer de páncreas, colorrectal avanzado y gliomas; son enfermedades con una mortalidad muy alta y con mala respuesta a los tratamientos disponibles. Es importante poder atender a estos pacientes de manera adecuada sobre todo para garantizar una calidad de vida aceptable al final de su enfermedad.
- La mEHT se ha propuesto como una terapia paliativa a administrar de manera concomitante con el tratamiento quimioterápico más adecuado en cada caso. A pesar de que la tecnología lleve más de veinte años en el mercado y funcione activamente en más de 25 países; la mayor parte de la literatura publicada eran estudios realizados *in vitro* y en modelos animales cuyos resultados sugieren un efecto de la mEHT, y estudios con datos clínicos prometedores sobre la tecnología que han sido publicados en revistas sin revisión por pares y procedentes de series de pacientes presumiblemente muy seleccionados (Wismeth *et al.*, 2010) pero que aún no están confirmados por estudios con diseños adecuados.
- El primer paso en el estudio de un tratamiento es confirmar la seguridad del mismo. En páncreas y en cáncer colorrectal la evidencia de seguridad de la mEHT se limita a los efectos adversos descritos en los estudios y en ambos casos no parece que provoque efectos de mayor gravedad que los propios de la quimioterapia junto a la que se administra. Por lo que se considera una técnica tolerable y sin efectos adversos de consideración que presentaron un grado máximo de intensidad de 2.
- Solo se ha identificado un estudio que realmente valorara la toxicidad de la mEHT y ha sido realizado en gliomas malignos. No se observó toxicidad limitante por dosis y por lo tanto no se estableció una dosis máxima tolerada, sin embargo, sí se observó que solo se pudo realizar el esquema de escalada previsto a 4 de los 15 pacientes y que en el resto hubo que reducir la potencia, que había una tendencia a tolerar menos

el tratamiento conforme aumentaba el número de sesiones y que los efectos adversos en esta indicación eran de mayor grado de intensidad (grado 3-4). Es necesario prestar especial atención al incremento de la presión intracraneal y los efectos adversos que conlleva.

- Los estudios clínicos identificados que valoraban el tratamiento combinado mEHT + quimioterapia han sido escasos y de una calidad metodológica baja, no eran estudios comparativos bien diseñados y todos ellos presentaban una población de pacientes muy seleccionada; lo que dificulta la valoración objetiva de la mEHT y sus posibles beneficios. La mayor limitación en todos ellos fue que no se analizaran los posibles factores de confusión, eran poblaciones con diferentes tratamientos previos, con diferentes sesiones de mEHT, diferentes tratamientos quimioterápicos concomitantes, diferentes histologías etc, un análisis multivariante habría ayudado a detectar aquellos factores que pudieran estar asociados a los resultados ayudando a valorar el papel real de la mEHT y su aportación al beneficio final obtenido en el estudio. Aunque es significativo que todos los estudios consideraron la tecnología como una alternativa de tratamiento y defendían su beneficio.
- Al no identificar ensayos clínicos aleatorizados en fase III no se puede valorar la eficacia de la mEHT, los estudios clínicos incluidos solo permiten analizar su posible efectividad. En los dos únicos estudios primarios donde se compara mEHT frente a NO mEHT en páncreas y gliomas (Fiorentini *et al.*, 2019 a y b, respectivamente) ninguno de los grupos a comparar eran realmente comparables. En páncreas en el grupo mEHT la mayoría de los pacientes (>80%) recibe quimioterapia de segunda línea mientras que el grupo NO mEHT solo la recibe el 55% de los pacientes; no podemos saber si las diferencias encontradas se deben a la mEHT o la diferencia en quimioterapia. En gliomas ocurre una situación similar no es posible saber si las poblaciones son comparables ya que hace una descripción de los pacientes por tipo de glioma (glioblastoma y astrocitoma) pero no describe las características dentro de cada tipo de los grupos tratados con y sin mEHT.
- En todos los estudios, independientemente de la indicación, el tratamiento mEHT mostraba resultados beneficiosos.
- En cáncer rectal localmente avanzado la mEHT en combinación con quimioterapia preoperatoria podría ayudar a la reducción del estado clínico y a la regresión de la enfermedad antes de la cirugía curativa, aunque, los datos son escasos y se necesitarían más estudios y de mayor calidad que confirmaran estos resultados.
- En cáncer de páncreas, CCR metastásico y en gliomas el tratamiento con mEHT mostraba un control de la enfermedad, aunque la tasa de control

de la enfermedad (incluyendo pacientes con algún tipo de respuesta y pacientes con estabilización de la enfermedad) encontrada en los estudios variaba desde el 33% en gliomas (Wismeth *et al.*, 2010) al 95% en CCRm (Ranieri *et al.*, 2020).

- En cuanto a la supervivencia de los pacientes tratados con mEHT, la mediana de la supervivencia global en páncreas varió de los 8,9 meses de Volovat *et al.*, 2014 a los 18 meses en Fiorentini *et al.*, 2019^a. A la hora de valorar esta diferencia hay que considerar que los pacientes de Volovat *et al.* 2014 eran pacientes con metástasis en la que la mEHT se administraba junto a quimioterapia de segunda línea mientras que a los de Fiorentini *et al.*, 2019^a se administraba a pacientes en primera y segunda línea por lo que son pacientes menos graves. En CCRm la mediana de la supervivencia fue de 21,4 meses, aunque tras una supervivencia libre de progresión de 12,1 meses el 77,5% de los pacientes presentó progresión de la enfermedad. En gliomas la mediana de la supervivencia en los estudios osciló entre 14 y 20 meses, presentando peor supervivencia los glioblastomas que los astrocitomas.
- El beneficio de la mEHT observado en todos estos estudios pone de manifiesto la necesidad de llevar a cabo estudios bien diseñados que aporten una evidencia clara y concluyente del efecto real de la mEHT para poder estimar su impacto en salud. Ya que, hay que tener en consideración que el tratamiento con mEHT implicaría un aumento de visitas del paciente al centro hospitalario (3 o 4 a la semana) para las sesiones de mEHT y más pruebas complementarias para un seguimiento adecuado.

Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología

- La mEHT es una tecnología que se está aplicando de “manera exitosa desde 1996” sin ningún informe negativo publicado (Roussakow, 2017), por lo que no se explica la falta de estudios de calidad que permitan valorar la tecnología de manera precisa. Esta falta de estudios de calidad podría venir justificada por el hecho de que se oferta principalmente en centros privados donde los costes son asumidos por los propios pacientes (Wismeth *et al.*, 2010).
- En las indicaciones donde no hay tratamiento curativo podría ayudar en los cuidados en estadios finales de la enfermedad, aunque los estudios sugieren que podría aumentar la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión de la enfermedad se desconoce si la mEHT mejora

la calidad de vida de estos pacientes, ya que ningún estudio analiza estos resultados. De hecho, llama la atención que el estudio identificado en el registro de ensayos clínicos (*clinicaltrials.gov*) que tiene como objetivo valorar la calidad de vida en pacientes con cáncer de páncreas inoperable aparece como completado, pero sin resultados conocidos. Debido al mal pronóstico de los cánceres de páncreas, CCRm y gliomas de alto grado gran parte del tratamiento se centra en la paliación y el tratamiento de los síntomas, por lo que a la hora de tomar la decisión de tratar a un paciente con terapias más agresivas o que puedan causar molestias o dolor y cuya efectividad no se conozca siempre se debe tener en cuenta el impacto que pueden tener sobre la calidad de vida del paciente.

Impacto económico de la tecnología

- El coste de adquisición del modelo EHY 2000 utilizado en los estudios identificados ha sido de 67.885 € (<https://es.bimedis.com/oncotherm-ehy-2000-plus-m35853>).
- En España donde el tratamiento mEHT no es financiable por parte del sistema sanitario público el coste de cada sesión se ha estimado en 300 € (Roussakow, 2017). Sin embargo, su impacto económico en nuestro sistema sanitario no ha sido determinado.
- El único estudio económico sobre la mEHT se ha realizado comparando dos tratamientos: quimioterapia con ddTMZ frente a ddMTZ+ mEHT.
- Los datos de efectividad utilizados para la evaluación económica procedían de un análisis clínico diseñado por el autor en el que se determinaba “el efecto del tratamiento” consistente en un algoritmo de varias variables creadas para ese fin usando los datos de una cohorte retrospectiva.
- En el análisis económico se han considerado únicamente los costes directos y desde la perspectiva del sistema sanitario. Por otro lado, en el estudio se han asumido premisas como que una sesión de mEHT planificada era un procedimiento de enfermería que no requería la participación del médico. Además, no se tuvo en consideración que el tratamiento combinado ddTMZ+mEHT llevaba asociado efectos adversos propios de cada uno de los tratamientos que lo formaban y que por lo tanto requeriría un mayor control del paciente. Este mayor control implicaría la realización de un mayor número de pruebas complementarias como hemogramas completos semanales, exámenes físicos y neurológicos, o incluso estudios de imágenes cerebrales con resonancia magnética tal como se llevaba a cabo en los estudios de efectividad.

- El estudio económico con todas las limitaciones y asunciones que hacía encontró que el tratamiento ddTMZ+mEHT es económicamente eficiente pues era menos costoso y mejoraba los AVAC (años de vida ajustados por calidad); aunque el cálculo de dichos AVAC no estaba suficientemente explicado.
- Por consiguiente, las limitaciones de la fiabilidad de los datos de efectividad clínica de la mEHT, las limitaciones del estudio económico, así como las asunciones realizadas en el análisis podrían estar influyendo a favor de la tecnología.

Difusión e introducción esperada de la tecnología

Se han identificado a nivel nacional seis centros sanitarios privados que ofrecen su uso y que se encuentran ubicados en Marbella, Albolote, Santander, Madrid y Barcelona. En la sanidad pública esta tecnología solo está disponible en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, en Cantabria. Actualmente, en este hospital público español, el Instituto Médico de Oncología Avanzada (INMOA) está llevando a cabo estudios en pacientes con tumores cerebrales, cáncer de recto y cáncer de páncreas (<https://www.oncothermia-madrid.com/>).

Actualmente, los dispositivos funcionan activamente en más de 25 países y la oncothermia lleva más de veinte años en el mercado (Hegyí, Szigeti & Szász, 2013).

Recomendaciones e investigación en curso

Investigación en curso

Se han recuperado 6 estudios en la base de datos *clinicaltrial.gov* que investigan la mEHT; de los 6 estudios solamente 2 eran de una de las indicaciones de interés en esta ficha: cáncer de páncreas (Tabla 20). No se han recuperado estudios en curso en las otras dos indicaciones.

Tabla 20. Estudios en curso recuperados de mEHT en cáncer de páncreas (Clinicaltrial.gov)

Título	Estado	Intervenciones	Localización
Multicenter RCT of the Clinical Effectiveness of Oncothermia With Chemotherapy in Metastatic Pancreatic Cancer Patients	Desconocido	-Oncothermia -Folforinox o gemcitabina	Seoul National University Bundang Hospital. Corea
Effect of Oncothermia on Improvement of Quality of Life in Unresectable Pancreatic Cancer Patients	Completado	-Oncothermia	Seoul National University Bundang Hospital. Corea

No se dispone de resultados de ninguno de los dos, ni siquiera del estudio que ha sido completado.

Guías y directrices

No se han localizado Guías o documentos en ninguna de las tres indicaciones estudiadas que incorporasen la mEHT entre sus recomendaciones.

Puntos clave

- La mEHT consiste en la aplicación de un campo electromagnético de alta frecuencia (13,56 MHz), con electrodos funcionalmente asimétricos y utilizando una técnica de acoplamiento capacitivo que mantiene la superficie de la piel a 26°C. Se trata de una terapia complementaria que se administra en combinación con terapias oncológicas en pacientes con estadios avanzados donde las alternativas terapéuticas son escasas.
- El objetivo de esta revisión ha sido valorar la efectividad y seguridad de la mEHT en el tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas, cáncer colorrectal avanzado y gliomas malignos.
- Se buscó en las bases de datos referenciales MedLine, Embase y WOS, así como en el registro de ensayos clínicos de la *Cochrane Library*, del *clinicaltrial.gov*, de la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías y de EuroScan. También se revisó manualmente diversos sitios WEB relacionados con el tema y las referencias de los artículos identificados en las búsquedas.
- Se seleccionaron los estudios que evaluaran la seguridad —en términos de toxicidad, efectos adversos— y/o efectividad —en términos de supervivencia, progresión de la enfermedad, respuesta al tratamiento— de la mEHT en las tres indicaciones de interés.
- Se recuperaron 7 estudios, 2 de cáncer de páncreas, 2 de cáncer colorrectal avanzado (uno localmente avanzado y otro en CCR metastásico) y 3 de gliomas malignos.
- Los estudios recuperados presentaron un alto riesgo de sesgos principalmente en dominios tan críticos como la selección de la población y el control de la confusión, lo que dificulta la generalización de los resultados y la confianza en los mismos.

SEGURIDAD

- Los efectos adversos descritos, así como su intensidad parecen depender de la ubicación del tumor.
- En cáncer de páncreas y CCR avanzado la mEHT parece ser tolerable y no producir efectos adversos graves adicionales a la quimioterapia con la que se combina, siendo en general los efectos específicos descritos de intensidad máxima de Grado 2. Los principales efectos adversos descritos asociados a la mEHT en estas indicaciones han sido quemaduras, dolor postural o asociado al calor, dolor de cabeza, vómitos...

- En gliomas malignos, aunque no se ha encontrado toxicidad limitante de dosis, ni dosis máxima tolerable, se ha observado una menor tolerancia a la mEHT conforme se aumenta el número de sesiones semanales. Además, en esta indicación los efectos adversos debidos al incremento de presión intracraneal eran de mayor intensidad siendo de grado 3-4. Entre estos efectos adversos se encontraron: dolor de cabeza, confusión, convulsiones, afasia, fatiga...

EFECTIVIDAD:

- Todos los estudios independientemente de la indicación han mostrado resultados a favor del tratamiento de mEHT concomitante con terapias oncológicas estándar.
- En cáncer rectal localmente avanzado parece que combinado con quimioterapia preoperatoria podría ayudar a la reducción del estado clínico y a la regresión de la enfermedad antes de la cirugía curativa.
- En las otras indicaciones, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal metastásico y gliomas malignos la quimioterapia combinada con mEHT parece aumentar la tasa de control de la enfermedad. Esta tasa, aunque siempre a favor de la mEHT, ha variado en los estudios al tratarse de poblaciones diferentes no comparables encontrándose que la tasa ha variado desde el 33% hasta el 95%.
- La supervivencia en páncreas varió de los 8,9 meses a los 18 meses, aunque esta diferencia podría deberse a que los pacientes de los que se obtuvieron esos datos presentaban diferentes grados de gravedad, los primeros eran pacientes con metástasis en la que la mEHT se administraba junto a quimioterapia de segunda línea mientras que a los segundos la mEHT se administraba a pacientes en primera y segunda. En CCRm la mediana de la supervivencia fue de 21,4 meses, aunque tras una supervivencia libre de progresión de 12,1 meses el 77,5% de los pacientes presentó progresión de la enfermedad. En gliomas la mediana de la supervivencia en los estudios osciló entre 14 y 20 meses, presentando peor supervivencia los glioblastomas que los astromitomas.

ASPECTOS ECONÓMICOS:

- El coste de adquisición del dispositivo EHY2000 sería de 67.885 €, y la mediana del precio por sesión en países como España donde no está sujeta al reembolso por parte del proveedor de se ha estimado en 300 €.
- La ddTMZ+mEHT resultó eficiente frente a ddTMZ en el único estudio localizado, si bien dicha evaluación tiene importantes limitaciones metodológicas

- No ha sido establecido el impacto económico de la mEHT en nuestro Sistema Nacional de Salud.

La tecnología lleva muchos años de uso y está implantada en numerosos centros oncológicos en todo el mundo. Sin embargo, no se han identificado ensayos clínicos con un diseño adecuado que permitan valorar de forma clara la eficacia de la mEHT en ninguna de las tres indicaciones estudiadas en esta ficha. Todos los estudios identificados son estudios con un alto riesgo de sesgos que implica una baja confianza en los resultados favorables que muestran y que deben ser confirmados por estudios de buena calidad.

Bibliografía

- Batchelor, T. (2021). *Initial treatment and prognosis of newly diagnosed glioblastoma in adults*. En: Loeffler & Wen, Ed. UpToDate, Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Consultado el 5 febrero 2021).
- Canto, M.I. (2021). *Familial risk factors for pancreatic cancer and screening of high-risk patients*. En: Lamont, Ed. UpToDate, Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Consultado el 25 enero 2021).
- Clark, J.W., Grothey, A. (2020). *Systemic chemotherapy for metastatic colorectal cancer: General principles*. En: Goldberg, Ed. UpToDate, Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Consultado el 3 febrero 2021).
- Compton, C.C. (2021). *Pathology and prognostic determinants of colorectal cancer*. En: Tanabe, Ed. UpToDate, Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Consultado el 2 febrero 2021).
- DeAngelis, L.M., & Wen, P.Y. (2018). Primary and metastatic tumors of the nervous system. 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.
- De Haas-Kock, D.F.M., Buijsen, J., Pijls-Johannesma, M., Lutgens, L., Lammering, G., Mastrigt, G.A.P.G.V., ... van der Zee, J. (2009). Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3*. Art. No.: CD006269. DOI: [10.1002/14651858.CD006269.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006269.pub2). Accessed 03 February 2021.
- Dietrich, J. (2020). *Clinical presentation, diagnosis, and initial surgical management of high-grade gliomas*. En: Loeffler & Wen, Ed. UpToDate, Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Consultado el 4 febrero 2021).
- Fernández-del Castillo, C. (2020). *Clinical manifestations, diagnosis, and staging of exocrine pancreatic cancer*. En: Tanabe & Howell, Ed. UpToDate, Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Consultado el 25 enero 2021).
- Fernández-del Castillo, C., Jiménez, R.E. (2020). *Overview of surgery in the treatment of exocrine pancreatic cancer and prognosis*. En: Ashley

- & Tanabe, Ed. UpToDate, Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Consultado el 25 enero 2021).
- Fernández-del Castillo, C., Jiménez, R.E., Murphy, J.E. (2021). *Supportive care of the patient with locally advanced or metastatic exocrine pancreatic cancer*. En: Lamont & Goldberg, Ed. UpToDate, Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Consultado el 26 enero 2021).
 - Fiorentini, G., Sarti, D., Casadei, V., Milandri, C., Dentico, P., Mambrini, A., ... Guadagni, S. (2019^a). Modulated electro-hyperthermia as a palliative treatment for pancreatic cancer: a retrospective observational study of 106 patients. *Integrative Cancer Therapies*, 18, 1-18. doi: [10.1177/1534735419878505](https://doi.org/10.1177/1534735419878505).
 - Fiorentini, G., Sarti, D., Milandri, C., Dentico, P., Mambrini, A., Fiorentini, C., ... Guadagni, S. (2019^b). Modulated Electrohyperthermia in Integrative Cancer Treatment for Relapsed Malignant Glioblastoma and Astrocytoma: Retrospective Multicenter Controlled Study. *Integrative Cancer Therapies*, 18, 1-11. doi: [10.1177/1534735418812691](https://doi.org/10.1177/1534735418812691).
 - GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators (2019). The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 4, 934-947. doi: [10.1016/S2468-1253\(19\)30347-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30347-4)
 - GLOBOCAN 2018. Pancreas cancer. Cancer fact sheets 2018 [Base de datos en Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer. World Health Organization; 2018. [acceso 26/01/2021]. URL: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/13-Pancreas-fact-sheet.pdf>
 - GLOBOCAN, 2020. *Cancer Incidence and Mortality Worldwide*. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020. [acceso 02/02/2021]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
 - Ilic, M., Ilic, I. (2016). Epidemiology of pancreatic cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 22, 9694-9705. doi: [10.3748/wjg.v22.i44.9694](https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i44.9694)
 - Hafizi, D. & Grobelna, A. (2019). *Combination therapy for the treatment of central nervous system malignancies: clinical effectiveness and guidelines*. Ottawa: CADTH; 2019 Feb. (CADTH rapid response report: summary of abstracts).
 - Hegyi, G., Szigeti, G.P., Szász, A. (2013). Hyperthermia versus Oncothermia: Cellular Effects in Complementary Cancer Therapy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013:672873. doi: [10.1155/2013/672873](https://doi.org/10.1155/2013/672873)

- Hofmarcher, T., Brådvik, G., Svedman, C., Lindgren, P., Jönsson, B., Wilking, N. (2019). *Comparator Report on Cancer in Europe 2019 – Disease Burden, Costs and Access to Medicines*. IHE Report 2019:7. IHE: Lund, Sweden.
- Keum, N., Giovannucci, E. (2019). Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nature Reviews. Gastroenterology and Hepatology*, 16, 713-732. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0189-8>.
- López Penza, P.A., Ruso Martínez, L. (2017) Cáncer de páncreas. Epidemiología de su mal pronóstico. *Revista Médica del Uruguay*, 33, 180-186.
- Louis, D. N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D. J., Cree, I. A., Figarella-Branger, D., ... Ellison, D. W. (2021). The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-oncology*, 23(8), 1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- Louis, D.N., Schiff, D., Batchelot, T. (2020). *Classification and pathologic diagnosis of gliomas*. En: Loeffler & Wen, Ed. UpToDate, Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Consultado el 3 febrero 2021).
- Lutgens, L., van der Zee, J., Pijls-Johannesma, M., De Haas-Kock, D.F.M., Buijsen, J., van Mastrigt, G.A.P.G., ... Lambin, P. (2010). Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervix carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3. Art. No.: CD006377. DOI: [10.1002/14651858.CD006377.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006377.pub3). Accessed 03 February 2021.
- Qaseem, A., Crandall, C.J., Mustafa, R.A., Hichs, L.A., Wilt, T.J. (2019). Screening for Colorectal Cancer in Asymptomatic Average-Risk Adults: A Guidance Statement from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, 171, 643-654. <https://doi.org/10.7326/M19-0642>
- Ranieri, G., Laface, C., Laforgia, M., De Summa, S., Porcelli, M., Macina, F., ... Gadaleta, C.D. (2020). Bevacizumab plus FOLFOX-4 combined with deep electro-hyperthermia as first-line therapy in metastatic colon cancer: a pilot study. *Frontiers in Oncology*, 10:590707. doi: [10.3389/fonc.2020.590707](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.590707)
- Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). (2020). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España. URL: <https://redcan.org/redcan.org/es/index.html>
- Rodríguez-Bigas, M.A. (2021). Locoregional methods for management and palliation in patients who present with stage IV colorectal cancer. .

En: Tanabe, Ed. UpToDate, Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Consultado el 3 febrero 2021).

- Roussakow, S.V. (2017). Clinical and economic evaluation of modulated electrohyperthermia concurrent to dose-dense temozolomide 21/28 days regimen in the treatment of recurrent glioblastoma: a retrospective analysis of a two-centre German cohort trial with systematic comparison and effect-to-treatment analysis. *BMJ Open*, 7: e017387. Doi: [10.1136/bmjopen-2017-017387](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017387)
- Sahinbas, H., Grönemeyer, D.H.W., Böcher, E., Szasz, A. (2007). Retrospective clinical study of adjuvant electro-hyperthermia treatment for advanced brain-gliomas. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie*, 39, 154-160. Doi: [10.1055/s-2007-986020](https://doi.org/10.1055/s-2007-986020)
- Shih, H.A. (2019). Radiation therapy for high-grade gliomas. En: Loeffler & Wen, Ed. UpToDate, Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Consultado el 4 febrero 2021).
- Stupp, R., Brada, M., van der Bent, M.J., Tonn, J.-C., Pentheroudakis, G, ESMO Guidelines Working Group. (2014). High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 25, suppl. 3, ii93-ii101. doi: [10.1093/annonc/mdu050](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu050)
- Szasz, A.M.; Minnaar, C.A., Szentmártoni, G., Szigetii, G.P., Dank, M. (2019). Review of the Clinical Evidences of Modulated Electro-Hyperthermia (mEHT) Method: An Update for the Practicing Oncologist. *Frontier in Oncology*, 9, doi: [10.3389/fonc.2019.01012](https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01012)
- Volovat, C., Volovat, S.R., Scripcaru, V., Miron, L. (2014). Second-line chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in combination with loco-regional hyperthermia (EYH2000) in patients with refractory metastatic pancreatic cancer. Preliminary results of a prospective trial. *Romanian Reports in Physics*, 66, 166-174.
- Von Hoff, D.D. (2018). Pancreatic cancer. 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.
- Wismeth, C., Dudel, C., Pascher, C., Ramm, P., Piestch, T., Hirschmann, B.,... Hau, P. (2010). Transcranial electro-hyperthermia combined with alkylating chemotherapy in patients with relapsed high-grade gliomas: phase I clinical results. *Journal of Neuro-oncology*, 98, 395-405. Doi: [10.1007/s11060-009-0093-0](https://doi.org/10.1007/s11060-009-0093-0)
- You, S.H., Kim, S. (2020). Feasibility of modulated electro-hyperthermia in preoperative treatment for locally advanced rectal cancer: early phase 2 clinical trial results. *Neoplasma*, 67, 677-683. Doi: [10.4149/neo_2020_190623N538](https://doi.org/10.4149/neo_2020_190623N538)

Anexos

Anexo 1. Metodología empleada

Pregunta de investigación	¿Es segura y/o efectiva la electro-hipertermia modulada en el tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas, cáncer colorrectal avanzado y gliomas malignos?
Objetivos específicos	Se centraron en valorar la seguridad y/o la efectividad - en términos de supervivencia, progresión de la enfermedad, respuesta al tratamiento- de la tecnología en el tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas, cáncer colorrectal avanzado y gliomas malignos
Tipo de estudio	Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA ^a
Búsqueda bibliográfica	Fecha de búsqueda: hasta noviembre de 2020 Bases de datos referenciales: MedLine (OVID), preMedLine (PUBMED), EMBASE, <i>Web of Science</i> , el registro de ensayos clínicos de la <i>Cochrane Library</i> . Otras fuentes: <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD), <i>International Information Network on New and Emerging Health Technologies</i> (EuroScan), Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, Organización Mundial de la Salud (OMS), los <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (CDC), <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE), <i>la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (CADTH), así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados. Bases de datos de estudios en marcha: ClinicalTrials.gov (http://clinicaltrials.gov/)
Criterio de inclusión	Población: pacientes con cáncer de páncreas, cáncer colorrectal avanzado y gliomas malignos Intervención: prueba electro-hipertermia modulada o Oncothermia™ para tratamiento Resultados: Seguridad: en términos de mortalidad, efectos adversos Efectividad: en términos de supervivencia, progresión de la enfermedad, respuesta al tratamiento
Criterio de exclusión	Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas Resúmenes de congresos Estudios preclínicos realizados sobre animales, ex vivo o in vitro Estudios de descripción ≤10 pacientes Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aporte resultados significativamente relevantes
Extracción de los datos	La selección de los artículos y la extracción de los datos fueron realizadas por un investigador experimentado. Las variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características de los pacientes, así como de la intervención y el seguimiento. Variables específicas incluyeron indicadores de seguridad y efectividad.
Síntesis de la evidencia	La síntesis de los resultados se realizó de forma cualitativa
Evaluación del riesgo de la calidad	Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los artículos originales se siguieron los criterios recomendados en la herramienta ROBINS-I ^b para estudios no randomizados. Para la valoración de los estudios económicos se siguieron los criterios recomendados por Drummond ^c . La evaluación del riesgo de sesgo la realizó un investigador experimentado.
<p>a Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. <i>Med Clin (Barc)</i>. 2010;135(11):507-511</p> <p>b Sterne, J.A.C., Hernán, M.A., Reeves, B.C., Savović, J., Berkman, N.D., Viswanathan, M., <i>et al.</i> (2016). ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions <i>BMJ</i>; 355. doi: 10.1136/bmj.i4919.</p> <p>c Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria. Díaz de Santos 2001, Barcelona. (Este libro es traducción del original inglés de 1997)</p>	

Anexo 2. Estrategias de búsqueda

MEDLINE DATABASE: OVID MEDLINE(R) AND EPUB AHEAD OF PRINT, IN-PROCESS & OTHER NON-INDEXED CITATIONS, DAILY AND VERSIONS (R) <1946 TO DECEMBER 22, 2019>

- #1 exp Neoplasms/
- #2 ('cancer*or cancer' or tumor\$ or tumour\$ or neoplas* or malign* or metasta* or carcinoma\$).ti,ab.
- #3 #1 or #2
- #4 (pancreas or pancreat* or colorectal or rect* or colo* or 'glioma*' or glioblastom* or astrocitom*).ti,ab.
- #5 #3 and #4
- #6 ('modulated electro hyperthermia' or meht or oncotherm or 'onco hyperthermia device' or eh2000).ab,ti.
- #7 #5 and #6

PUBMED

- #1 neplasms [MeSH Major Topic]
- #2 "cancer"[Title/Abstract] OR "carcinom*"[Title/Abstract] OR "neoplasm*"[Title/Abstract] OR "tumor*"[Title/Abstract] OR "tumour*"[Title/Abstract] OR "malign*"[Title/Abstract] OR "metasta*"[Title/Abstract] OR "cancer*"[Title/Abstract]
- #3 #1 OR #2
- #4 "pancreas"[Title/Abstract] OR "pancreat*"[Title/Abstract] OR "colorectal"[Title/Abstract] OR "rect*"[Title/Abstract] OR "colo*"[Title/Abstract] OR "glioma"[Title/Abstract] OR "glioblastom*"[Title/Abstract] OR "astrocitom*"[Title/Abstract]
- #5 #3 and #4
- #6 "modulated electro hyperthermia"[Title/Abstract] OR "mEHT"[Title/Abstract] OR "oncotherm"[Title/Abstract] OR ("onco"[All Fields] AND "hyperthermia device"[Title/Abstract]) OR "EHY2000"[Title/Abstract]
- #7 #5 AND #6

EMBASE

- #1 'neoplasm'/exp/mj
- #2 'cancer*or cancer':ab,ti OR tumor\$:ab,ti OR tumour\$:ab,ti OR neoplas*:ab,ti OR malign*:ab,ti OR metasta*:ab,ti OR carcinoma\$:ab,ti.
- #3 #1 or #2
- #4 pancreas:ab,ti OR pancreat*:ab,ti OR 'colorectal cancer':ab,ti OR rect*:ab,ti OR colon:ab,ti OR 'glioma*':ab,ti OR glioblastom*:ab,ti OR astrocitom*:ab,ti
- #5 #3 AND #4
- #6 'modulated electro hyperthermia':ab,ti OR meht:ab,ti OR oncotherm:ab,ti OR 'onco hyperthermia device':ab,ti OR ehy2000:ab,ti
- #7 #5 AND #6
- #8 'controlled clinical trial'/de OR 'human'/de OR 'meta analysis'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial (topic)'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'systematic review'/de
- #9 #7 AND #8

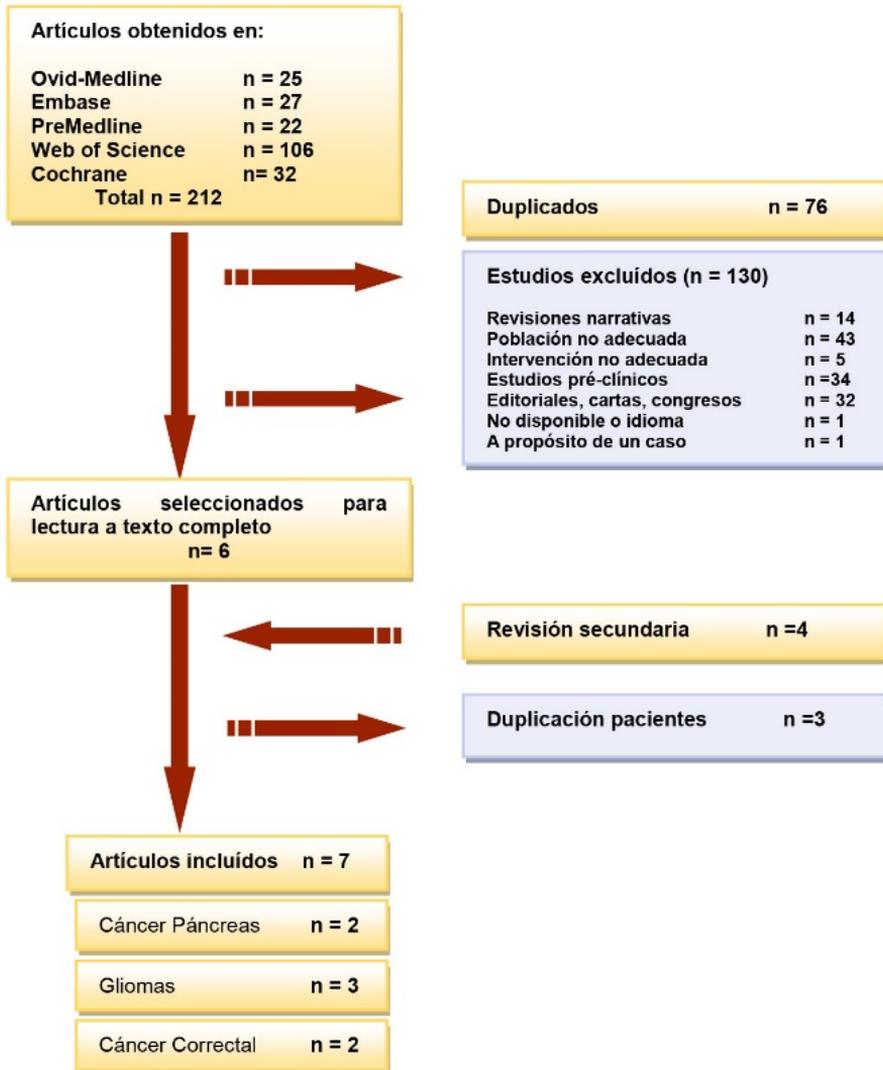
WOS

- #1 TS= (cancer* OR carcinom* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR malign* OR metasta*)
- #2 TS=(modulated electro hyperthermia OR mEHT OR Oncotherm OR EHY)
- #3 #1 AND #2

COCHRANE CENTRAL TRIAL DATABASE

Title, Abstract, Keyword: modulated electro hyperthermia or mEHT or oncotherm*

Anexo 3. Diagrama de flujo



Anexo 4. Evaluación de la calidad

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios identificados en CÁNCER DE PÁNCREAS según la herramienta ROBINS-I		Volvat et al., 2014		Fiorentini et al., 2019 ^a	
		Descripción	Riesgo de sesgo	Descripción	Riesgo de sesgo
Previo a la intervención	1. Sesgo por factores de confusión	-no se realizó análisis multivariante para los resultados ajustando por el resto de variables tumorales y del paciente		-No se realizó análisis multivariante para las variables de resultado ajustando por el resto de variables clínicas, del paciente y tratamiento quimioterápico.	
	2. Sesgo por selección de los pacientes en el estudio	-criterios de inclusión descritos, no describen criterios de exclusión. -pacientes con distintos tratamientos previos, como cirugía, radioterapia. -de 24 pacientes reclutados, 5 fueron excluidos y 19 analizados en el estudio, sin embargo solo describen las características de 17 pacientes.		-selección retrospectiva -no realizan un análisis estadístico para detectar posibles diferencias significativas entre los dos grupos -pacientes con mEHT en primera y segunda línea de tratamiento -no describen el estado ECOG de los pacientes	
En el momento de la intervención	3. Sesgo en la clasificación de las intervenciones	-actuación clínica protocolizada -todos los pacientes fueron tratados con GEMOX		-en el grupo tratado con mEHT la mayoría de los pacientes (82%) recibieron el tratamiento junto a quimioterapia pero un 18% recibieron mEHT solamente. -los tratamientos de quimioterapia tanto de primera como de segunda línea fueron muy diferentes. No describen los criterios para su elección.	
Posterior a la intervención	4. Sesgo por desviación de las intervenciones planeadas	-actuación clínica protocolizada -diferentes intervenciones quirúrgicas		-estrategia terapéutica no referenciada, no se describen los criterios de selección del tratamiento de quimioterapia, ni las pautas. -el tratamiento con mEHT se prolongó en aquellos casos en los que se observó un efecto positivo -no describe cegamiento de los clínicos, ni en la selección de los pacientes ni en el análisis de los resultados	

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios identificados en CÁNCER DE PÁNCREAS según la herramienta ROBINS-I					
Dominios	Volovat et al., 2014		Fiorentini et al., 2019*		Riesgo de sesgo
	Descripción	Riesgo de sesgo	Descripción	Riesgo de sesgo	
5. Sesgo por datos perdidos	-No realizan un análisis por intención de tratar, hacen un análisis de los datos por protocolo	-	-No realizan un análisis por intención de tratar, hacen un análisis de los datos por protocolo.	-	-
6. Sesgo en la medición de los resultados	- respuesta al tratamiento: según criterios RECIST - supervivencia global: resultado objetivo - supervivencia libre de progresión de la enfermedad: resultado objetivo - efectos adversos: según criterios CTCAE -no describe cegamiento	+	-supervivencia: resultado objetivo -progresión: según criterios RECIST -efectos adversos: según criterios CTCAE	+	+
7. Sesgo en la selección de los resultados registrados	-describen los resultados de las variables descritas	+	- El estudio planteaba valorar la recuperación funcional usando el estado ECOG considerando una reducción de 1 punto como mejora pero no aportan dicha información.	-	-
Otros	Financiado por la industria	+	Los autores declaran no tener conflicto de interés No recibieron financiación para el estudio	+	+
<p>Riesgo de sesgo: - Bajo - Moderado - Serio/crítico</p> <p>-Bajo (si todos los dominios bajo): es comparable a un ECA bien planeado y conducido en cuanto a este desenlace.</p> <p>-Moderado (si al menos en un dominio el riesgo es moderado): aunque el estudio proporciona evidencia sólida (para ser un estudio observacional), no puede ser considerado similar a un ECA adecuadamente conducido.</p> <p>-Serio/crítico (si al menos en un dominio el riesgo es serio): el estudio tiene problemas importantes</p>					

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios identificados en CCR según la herramienta ROBINS-I				
Dominios	You & Kim, 2020		Ranieri et al., 2020	
	Descripción	Riesgo de sesgo	Descripción	Riesgo de sesgo
Previo a la intervención	1. Sesgo por factores de confusión	-no se realizó análisis multivariante para los resultados ajustando por el resto de variables tumorales y del paciente	-se realizó análisis multivariante para los resultados ajustando por el resto de variables tumorales y del paciente.	
	2. Sesgo por selección de los pacientes en el estudio	-criterios de inclusión y exclusión definidos -13 pacientes (17%) abandonaron el estudio antes o inmediatamente tras el inicio del tratamiento no analizan si eran similares a los pacientes analizados.	-selección retrospectiva de los pacientes -no se incluyeron pacientes de los que no se disponía datos clinicopatológicos completos o de supervivencia.	
En el momento de la intervención	3. Sesgo en la clasificación de las intervenciones	-se administraron 3 intervenciones preoperativas simultáneamente (quimioterapia, radioterapia y mEHT) cada una de ellas, aunque protocolizadas se adaptaron a cada paciente en función de sus características. -diferentes tratamientos quimioterápicos sin explicitar los criterios para su elección.	-Todos los pacientes recibieron el mismo régimen de quimioterapia de primera línea. -Todos los pacientes recibieron mEHT semanalmente durante y entre administraciones de bevacizumab.	
Posterior a la intervención	4. Sesgo por desviación de las intervenciones planeadas	-actuación clínica protocolizada -diferentes intervenciones quirúrgicas	-actuación clínica protocolizada	

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios identificados en CCR según la herramienta ROBINS-I					
Dominios	You & Kim, 2020		Ranieri et al., 2020		Riesgo de sesgo
	Descripción	Riesgo de sesgo	Descripción	Riesgo de sesgo	
Posterior a la intervención	5. Sesgo por datos perdidos	-21% de los pacientes reclutados abandonaron. -No realizan un análisis por intención de tratar, hacen un análisis de los datos por protocolo	-5% de los pacientes se perdieron entre los dos tiempos de análisis (90 y 180 días). -No realizan un análisis por intención de tratar, hacen un análisis de los datos por protocolo		
	6. Sesgo en la medición de los resultados	-reducción grado patológico; determinación del estadio pre y posoperatorio de acuerdo con el sistema de estadije de la <i>American Joint Committee on Cancer</i> . -región tumor: escala de 5 grados -no describe cegamiento	-supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global: resultado objetivo -respuesta al tratamiento: según criterios RECIST -aunque no especifican que hubo cegamiento, los estudios de imagen fueron realizados de forma independiente por dos radiólogos y médicos nucleares diferentes.		
	7. Sesgo en la selección de los resultados registrados	Los autores reportaron los resultados descritos en el protocolo registrado en <i>clinicaltrial.gov</i> .	No descrito		
Otros	Financiado por la industria	Declara financiación gubernamental del <i>National Research Foundation</i> y también del <i>HOSPICARE Co. Ltd.</i> Perteneciente al grupo <i>Oncotherm™</i>	Declarar no financiación		

Riesgo de sesgo: -  Bajo -  Moderado -  Serio/crítico

-Bajo (si todos los dominios bajo): es comparable a un ECA bien planeado y conducido en cuanto a este desenlace.
-Moderado (si al menos en un dominio el riesgo es moderado): aunque el estudio proporciona evidencia sólida (para ser un estudio observacional), no puede ser considerado similar a un ECA adecuadamente conducido.
-Serio/crítico (si al menos en un dominio el riesgo es serio): el estudio tiene problemas importantes

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios identificados en GLIOMAS MALIGNOS según la herramienta ROBINS-I							
		Wismeth et al., 2010		Roussakow, 2017		Fiorentini et al., 2019 ^b	
		Descripción	Riesgo de sesgo	Descripción	Riesgo de sesgo	Descripción	Riesgo de sesgo
1. Sesgo por factores de confusión		-No se realizó análisis multivariante para ajustar los resultados por los posibles factores de confusión.		-No se realizó análisis multivariante para ajustar los resultados por los posibles factores de confusión en la cohorte de 54 pacientes analizados para respuesta a tratamiento y supervivencia. -realizan análisis de covariables pero entre pacientes con solo mHT y pacientes con combinación de tratamientos(mEHT+TMZ±RT±ito soporte)		-No se realizó análisis multivariante para ajustar los resultados por los posibles factores de confusión. -se desconoce el estado MGMT y IDH1 en el 53,2% y el 71,2 % de los pacientes, respectivamente. -no describen estado ECOG	
	Prevo a la intervención	-selección prospectiva -criterios de inclusión y exclusión definidos -se planteó un máximo de 24 pacientes, pero finalmente se incluyeron 15, no describen la forma de selección de esos 15 -pacientes con distintos tratamientos previos, como cirugía, radioterapia, diferentes QT, diferente número de recaídas.		-selección retrospectiva de los pacientes correspondientes al grupo de comparación de TMZdd+mEHT que procedían de un estudio previo y en el que el autor detectó errores como duplicaciones en los nombres o incorrecciones en los grupos de histología. - los pacientes correspondientes al grupo de comparación de TMZdd procedían de 5 ensayos con sesgos de selección como reconocía el propio autor del estudio. Los pacientes de los 5 estudios presentaban diferencias en el índice de Karnofsky, itos previos.		-selección retrospectiva -descripción de las poblaciones por tipo de glioma; pero no describen las poblaciones de comparación (con y sin mEHT) y no realizan un análisis estadístico para detectar posibles diferencias significativas entre los dos grupos	

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios identificados en GLIOMAS MALIGNOS según la herramienta ROBINS-I							
		Wismeth et al., 2010		Roussakow, 2017		Fiorentini et al., 2019 ^b	
		Descripción	Riesgo de sesgo	Descripción	Riesgo de sesgo	Descripción	Riesgo de sesgo
En el momento de la intervención	3. Sesgo en la clasificación de las intervenciones	-describen procedimiento del tratamiento de la escalada de dosis y de las situaciones para interrupción del tratamiento.		- describen procedimiento del tratamiento con mEHT, aunque los pacientes recibieron diferentes dosis de mEHT diferenciando entre baja dosis (<8 sesiones de 60 mis) y alta dosis. -en el grupo comparador tratado con TMZdd los pacientes recibieron diferentes dosis de TMZdd y diferentes ciclos		- describen procedimiento del tratamiento con mEHT -los pacientes del grupo comparador presentaron intervenciones paliativas heterogéneas con un 30% de ellos tratados con diferentes quimioterapias.	
	4. Sesgo por desviación de las intervenciones planeadas	-algunos pacientes recibieron corticoides		- los pacientes recibieron diferentes terapias paliativas, además se trató con RT a algunos pacientes.		-diferentes número de sesiones por paciente con un rango amplio entre 11 y 62.	
Posterior a la intervención	5. Sesgo por datos perdidos	Analizan todos los datos		-En el análisis de la respuesta a tratamiento solo disponen de datos de 15 pacientes de 54 (72% pérdidas) -En el análisis de supervivencia hubo un 3,7% de pérdidas	 	-De 187 pacientes disponibles 31 se perdieron en el seguimiento y 7 no se incluyeron en los análisis (20%) -análisis por intención de tratar de los 145 incluidos -análisis por protocolo	
	6. Sesgo en la medición de los resultados	-progresión: según criterios Macdonald y valorada por RM y 3D -la evaluación de las RM fueron realizadas por 2 investigadores y 1 neuroradiólogo. -valoración subjetiva de las RM de patrón inusual. -no describe cegamiento algunos pacientes recibieron corticoides		-progresión: según criterios Macdonald -supervivencia: resultado objetivo		-supervivencia: resultado objetivo -progresión: según criterios RECIST pero medidos por técnicas con diferentes fiabilidades -no describe cegamiento	

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios identificados en GLIOMAS MALIGNOS según la herramienta ROBINS-I							
		Wismeth et al., 2010		Roussakow, 2017		Fiorentini et al., 2019 ^b	
		Descripción	Riesgo de sesgo	Descripción	Riesgo de sesgo	Descripción	Riesgo de sesgo
Posterior a la intervención	7. Sesgo en la selección de los resultados registrados	No descrito		La presentación de los resultados es desigual. Presentan las variables de respuesta al tratamiento y supervivencia solo del grupo de TMZ+mEH y no calculan el estimador global del grupo de TMZ por lo que no compararon estas variables clínicas primarias entre ellos. Solo hacen una comparación por grupos en las variables construidas para su "análisis de efecto de tratamiento".		Los resultados incompletos, no aportan los datos de todas las variables en los grupos de comparación	
Otros	Financiado por la industria	Si. El estudio recibió una beca otorgada por OncoTherm GmbH, Troisdorf, Alemania.		No descrito. El autor no declara conflictos de interés		No	

Riesgo de sesgo: -  **Bajo** -  **Moderado** -  **Serio/crítico**
-Bajo (si todos los dominios bajo): es comparable a un ECA bien planeado y conducido en cuanto a este desenlace.
-Moderado (si al menos en un dominio el riesgo es moderado): aunque el estudio proporciona evidencia sólida (para ser un estudio observacional), no puede ser considerado similar a un ECA adecuadamente conducido.
-Serio/crítico (si al menos en un dominio el riesgo es serio): el estudio tiene problemas importantes.

Evaluación crítica de la calidad metodológica del estudio económico de la mEHT en GLIOMAS MALIGNOS según la lista de verificación de Drummond*

<p>1. ¿Hubo una pregunta bien definida que pudiera responderse?</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Examinó el estudio tanto los costes como los efectos del (de los) servicio(s) o programa(s)? - ¿Incluyó el estudio una comparación entre alternativas? - ¿Se hizo explícito el punto de vista adoptado en el análisis y se situó el estudio en un contexto concreto de toma de decisiones? 	
<p>2. ¿Se aportó una descripción global de las alternativas que competían entre sí (es decir, puede decirme quién hizo qué a quién, dónde y con qué frecuencia)?</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Se omitió alguna alternativa importante? - ¿Se consideró (debería haberse considerado), la alternativa de no hacer nada? 	<p>NA</p>
<p>3. ¿Se estableció la efectividad de los programas o servicios?</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Se hizo mediante un ensayo clínico controlado aleatorio? De ser así, ¿reflejaba el protocolo del ensayo lo que ocurre en la práctica ordinaria? - ¿Se estableció la efectividad revisando los estudios clínicos? - ¿Se utilizaron datos de observación o sanciones para establecer la efectividad? En ese caso, ¿cuáles son los potenciales sesgos en los resultados? 	
<p>4. ¿Se identificaron todos los costes y consecuencias relevantes de cada alternativa?</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Fue el rango suficientemente amplio para la pregunta de investigación en cuestión? - ¿Cubrió todos los puntos de vista relevantes? (Se incluyen entre ellos el comunitario o social, así como el de los pacientes y las terceras partes pagadoras. Dependiendo del análisis concreto, otros puntos de vista podrían también ser relevantes). - ¿Se incluyeron los costes de capital, además de los de funcionamiento? 	
<p>5. ¿Se midieron con exactitud los costes y consecuencias en unidades físicas adecuadas (por ejemplo, horas de enfermería, número de visitas médicas, días de trabajo perdidos, o años de vida ganados)?</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Se dejó de medir alguno de los elementos previamente identificados? De ser así, ¿significa ello que no tienen ningún peso en el análisis subsiguiente? - ¿Hubo alguna circunstancia especial (por ejemplo, uso conjunto de recursos) que hiciera difícil la medición? ¿Se trataron de forma adecuada estas circunstancias? 	
<p>6. ¿Se valoraron de forma creíble los costes y consecuencias?</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Se identificaron claramente las fuentes de todos los valores? (Entre las posibles fuentes se hallan los valores del mercado, puntos de vista y preferencias de los pacientes o los clientes, puntos de vista de los políticos y opiniones de los profesionales sanitarios). - ¿Se utilizaron valores de mercado para aquellos cambios que implicasen recursos ganados o perdidos? - ¿En ausencia de valores de mercado (por ejemplo, el trabajo voluntario) o éstos no reflejaban los valores reales (cesión de una solar a un precio inferior al de mercado), ¿se efectuaron ajustes para aproximarse a los valores de mercado? - ¿Fue la valoración de las consecuencias apropiada para la pregunta planteada (es decir, se seleccionó el tipo o tipos de análisis idóneo(s) –coste-efectividad, coste-beneficio, coste-utilidad)? 	
<p>7. ¿Se ajustaron los costes y consecuencias según la distribución temporal?</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Se “descontaron” los costes y consecuencias que tienen lugar en el futuro para obtener sus valores actuales? - ¿Se aportó alguna justificación de la tasa de descuento aplicada? 	

<p>8. ¿Se efectuó un análisis incremental de los costes y consecuencias de las alternativas?</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Se compararon los costes adicionales (incrementales) de una alternativa y cada una de las demás con los efectos adicionales, beneficios o utilidades producidos? 	-
<p>9. ¿Se tomó en cuenta la incertidumbre en las estimaciones de costes y consecuencias?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si los datos sobre costes y consecuencias eran estocásticos, ¿se efectuaron los análisis estadísticos adecuados? - Si se hizo un análisis de sensibilidad, ¿se justificaron (para los parámetros clave del estudio) los rangos de los valores? - ¿Fueron los resultados del estudio sensibles a las modificaciones en los valores (dentro del rango asumido para el análisis de sensibilidad, o dentro del intervalo de confianza en torno al ratio entre costes y consecuencias)? 	+
<p>10. ¿Incluyó la presentación y discusión de los resultados del estudio en salud todos los temas de interés para los usuarios?</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Se basaron las conclusiones del análisis en algún índice o razón global entre costes y consecuencias (por ejemplo, la ratio coste-efectividad)? De ser así, ¿se interpretó dicho índice inteligentemente, o de forma mecanicista? - ¿Se compararon los resultados con los obtenidos por otros que investigaron la misma cuestión? De ser así, ¿se tomaron en cuenta posibles diferencias en la metodología de estudio? - ¿Discutió el estudio la generalización de los resultados a otras situaciones o grupos de pacientes/clientes? - ¿Aludió el estudio o tuvo en cuenta, otros factores importantes (por ejemplo, la distribución de los costes y consecuencias, o temas éticos relevantes) en la elección o decisión considerada? - ¿Discutió el estudio cuestiones de puesta en práctica, como la viabilidad de adoptar el programa "preferido" dadas las restricciones financieras o de otro tipo, y la posibilidad de reubicar cualquier recurso liberado en otros programas que valieran la pena? 	+
<p>*Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria. Díaz de Santos 2001, Barcelona. (Este libro es traducción del original inglés de 1997)</p>	
<p>● Si ● No claro ● No NA: No apropiado</p>	

