

CONSEJERÍA DE SALUD

Agencia de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias de Andalucía (AETSA)

Efectividad y seguridad de la hipertermia en combinación con radioterapia y/o quimioterapia en el tratamiento del cáncer de mama, cérvix y recto.

Informe de respuesta breve: listado de referencias comentadas

Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja
CONSEJERÍA DE SALUD
41020 Sevilla - España (Spain)
Tlf.: +34 955 006 309 - Fax: +34 955 006 328
e-mail: aetsa.csalud@juntadeandalucia.es



2017

Efectividad y seguridad de la hipertermia en combinación con radioterapia y/o quimioterapia en el tratamiento del cáncer de mama, cérvix y recto.

Informe de respuesta breve: listado de referencias comentadas.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

CONSEJERÍA DE SALUD

JUNTA DE ANDALUCÍA

Autores: Patricia Miranda-Romero, Isabel Viguera-Guerra, y Soledad Benot-López.

Documentación: María Piedad Rosario-Lozano.

Fecha: febrero de 2017.



Agradecimientos

Este documento ha sido revisado a petición del Plan Integral de Oncología de Andalucía (PIOA) por dos profesionales facultativos especialistas, Ismael Herruzo Cabrera y Jorge Contreras Martínez, y se ha visto enriquecido de sus aportaciones.



Conflicto de interés

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



Índice

Índice de tablas y figuras.....	6
Abreviaturas	7
Contexto y antecedentes.....	8
Objetivo	10
Material y métodos	11
Resultados.....	12
Resultados en cáncer de recto.....	12
Resultados en cáncer de mama	15
Resultados en cáncer de cérvix	18
Conclusiones de los autores	23
Referencias bibliográficas	24
Anexos.....	27
Anexo I. Estrategias de búsqueda.	27

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Pregunta de investigación en formato PICOd.....	11
Tabla 2. Resultados del meta-análisis de la comparación HTRT vs. RT en cáncer de recto. ...	13
Tabla 3. Resultados del meta-análisis del tratamiento con HTRT en cáncer de mama.....	16
Tabla 4. Resultados del meta-análisis de la comparación HTRT vs. RT en cáncer de mama. .	16
Tabla 5. Resultados del meta-análisis de las comparaciones HTRT vs. RT e HTQTRT vs. RT en cáncer de cérvix.	19
Figura 1. Tabla league de la variable respuesta completa en cáncer de cérvix.	20
Figura 2. Tabla league de la variable supervivencia al final del seguimiento en cáncer de cérvix.	21

Abreviaturas

AMSTAR	<i>A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews</i>
DE	desviación estándar
DR	diferencia de riesgo
ECA	ensayo clínico aleatorizado
f	fracción
HT	hipertermia
HTQT	hipertermia-quimioterapia
HTQTRT	hipertermia-quimio-radioterapia
HTRT	hipertermia-radioterapia
HR	hazard ratio
I²	índice de heterogeneidad
IC	intervalo de confianza
LACC	cáncer de cérvix localmente avanzado (del inglés, <i>locally advanced cervical cáncer</i>)
LRBC	cáncer de mama recurrente locorregional (del inglés, <i>locoregional recurrent breast cáncer</i>)
LRC	control locorregional a largo plazo (del inglés, <i>long-term locoregional control</i>)
NMA	meta-análisis en red (del inglés, <i>network meta-análisis</i>)
OR	Odds ratio
PIOA	Plan Integral de Oncología de Andalucía
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
QT	quimioterapia
QTRT	quimioradioterapia
RC	respuesta completa
reRT	re-irradiación
RL	recurrencia local del tumor
RR	riesgo relativo
RT	radioterapia
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SG	supervivencia global
SUCRA	del inglés, <i>surface under cumulative ranking</i>
T^a	temperatura

Contexto y antecedentes

Se define la hipertermia (HT) como una elevación de la temperatura (T^a) por encima del nivel fisiológico, con el objetivo de alcanzar un beneficio terapéutico. Generalmente se utiliza una modesta elevación de la temperatura en el rango de 39°C a 45°C¹. Temperaturas superiores a éstas se utilizan en la ablación térmica. Es una de las formas más antiguas del tratamiento del cáncer. Hipócrates ya tenía conocimientos del potencial del “calor” en el tratamiento del mismo y clasificaba los tumores en aquellos que podían curarse con calor y en aquellos que no lo hacían, a los que consideraba incurables².

La HT típicamente se divide en tres categorías: local, regional o corporal. La HT local generalmente es empleada en tumores sólidos localizados cerca de la superficie de la piel o en orificios naturales del cuerpo y pueden ser alcanzadas con fuentes de energía internas o externas. La HT regional se emplea para tumores en tejidos más profundos o cuando es necesario tratar un área amplia. La HT regional puede alcanzarse incrementando la perfusión de órganos y extremidades a través del calentamiento de la sangre, por irrigación de las cavidades o a través de métodos no invasivos como la radiofrecuencia. Y por último, la HT corporal total, se emplea para el tratamiento de enfermedades metastásicas a través de cámaras de infrarrojos flexibles³.

La HT se ha desarrollado en oncología basándose en el hecho de que, a diferencia de las células normales de los tejidos, las células tumorales son más sensibles a temperaturas dentro del intervalo de los 40°C a los 45°C. Un factor importante que explica esta sensibilidad a la HT, se basa en una diferencia fisiopatológica básica entre el tejido vascular normal y el canceroso. El tejido vascular normal está jerárquicamente estructurado en redes eficientes de arterias, capilares y venas, mientras que en el tejido vascular canceroso los vasos sanguíneos se organizan de manera caótica e ineficiente⁵. Este tejido vascular anormal trae como resultado una mala perfusión tumoral, la creación de un entorno con poca concentración de oxígeno y una deficiencia de nutrientes, lo que limita la eficacia de la radioterapia (RT) y la quimioterapia (QT)⁶. En cambio, la eficacia del calor en los tumores viene relacionada con la combinación de la hipoxia, la deficiencia de nutrientes y la acidosis en las células tumorales. Además se ha observado que la HT puede inducir una reducción de la hipoxia tumoral a 41°C como resultado de cambios en el flujo sanguíneo del tumor y/o la saturación de la oxihemoglobina⁷. Esto se traduce en una mejora de la condición de oxigenación que parece jugar un papel importante en la mejora de la eficacia de la RT y la QT, y por tanto en la utilización de tratamientos combinados con ella.

A pesar de décadas de investigaciones, no se conoce el mecanismo exacto de cómo la HT induce la muerte celular, pero se cree que debe ser un mecanismo combinado entre una necrosis inducida por el calor y la inactivación de las proteínas encargadas de la reparación de los daños en el ADN⁴. Se trataría por tanto de mecanismos directos e indirectos que tienen lugar de forma simultánea y mediante los cuales la HT actúa como sensibilizadora de otros tratamientos que ejercen su acción sobre el ADN de las células tumorales, como la RT o la QT⁸.

Desde la década de los 70 y 80 la HT ha sido utilizada como terapia adyuvante en la práctica clínica para el tratamiento de diferentes tipos de tumores. Los primeros ensayos llevados a cabo por el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)^{9,10} para evaluar la efectividad de la HT como tratamiento de tumores de mama, cabeza y cuello, tronco y tumores de las extremidades, no consiguieron demostrar una mayor efectividad del tratamiento combinado de HT junto con RT respecto al tratamiento estándar con RT únicamente. Sin embargo, estos ensayos cuentan con limitaciones importantes entre las que se encuentran las

dificultades técnicas para aplicar el calor con la tecnología disponible en ese momento, que impedía la aplicación efectiva del mismo. Con el desarrollo de nuevas técnicas para aplicar el calor se han llevado a cabo numerosos estudios que postulan el efecto beneficioso de la HT en diferentes tipos de tumores sin que esto suponga un aumento de la toxicidad, siempre que ésta sea aplicada de manera combinada con RT o QT o en esquemas de tratamiento trimodales que incluyan HT/RT/QT^{11,12}.



Objetivo

Localizar la evidencia disponible sobre la utilización de la HT en combinación con RT y/o QT en el tratamiento del cáncer de mama, cérvix y recto.



Material y métodos

Como paso previo a la búsqueda de guías, se formuló la pregunta de investigación en el formato PICOd (**P**oblación, **I**ntervención, **C**omparador, **O**utcomes/Resultados y **d**iseño de los estudios a incluir), con el objetivo de realizar la consulta en las bases de datos bibliográficas biomédicas. A continuación, en la Tabla 1, se expone la pregunta de investigación en dicho formato.

Población	Pacientes adultos con cáncer de mama, cérvix y recto.
Intervención	Hipertermia.
Comparador	Cualquiera.
Resultados	Supervivencia global, supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta parcial y completa, efectos adversos y toxicidad.
Diseño	Revisiones sistemáticas e informes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias.

Tras definir la pregunta de investigación, se realizó una búsqueda estructurada con fecha 12 de agosto de 2016 en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, Cochrane y CRD con el objetivo de identificar revisiones sistemáticas e informes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias en los que se abordase el tratamiento con HT en el cáncer de mama, cérvix y recto. La búsqueda bibliográfica estuvo limitada por idioma (inglés) y fecha de publicación (últimos 8 años). Las estrategias de búsqueda se pueden consultar en el Anexo I.

Por tratarse de un informe de respuesta breve en forma de lista de referencias comentadas, el objetivo de la estrategia de búsqueda fue la máxima precisión; estando elaborada específicamente para localizar artículos de interés, por lo que pueden no haberse localizado otros estudios. Por ello, los resultados de esta deben ser tomados con cautela.

Tras la revisión y la selección de todos los documentos localizados, se resumió el contenido de cada uno de ellos empleando los siguientes apartados: diseño, objetivo, material y métodos, intervención, variables evaluadas, estudios incluidos, riesgo de sesgo, resultados, limitaciones y conclusión de los autores, elaborando por tanto un documento meramente descriptivo de los artículos incluidos sin síntesis cualitativa ni cuantitativa de los resultados. Dado que se pretendía dar respuesta de forma abreviada a la pregunta planteada, se presenta un comentario realizado por AETSA sobre las principales limitaciones de los estudios incluidos pero no se realizó una lectura crítica de los documentos localizados.

Resultados

Como resultado de la búsqueda estructurada se localizaron 71 referencias. Tras eliminar las duplicidades y aquellas que no estaban relacionadas con las patologías de la pregunta de investigación ni con la intervención objeto de estudio, se obtuvieron un total de 6 referencias. De éstas, dos de ellas eran meta-análisis para el tratamiento del cáncer de mama^{13,14}, otras dos eran meta-análisis para el tratamiento del cáncer de cervix^{15,16}, una revisión Cochrane sobre el tratamiento cáncer de cervix¹⁷ y otra revisión Cochrane sobre el tratamiento del cáncer de recto¹⁸.

De las referencias obtenidas sobre el tratamiento con HT en el cáncer de mama, se eliminó una de ellas ya que sólo estaba disponible el resumen¹⁴. Por tanto, para el tratamiento con HT en el cáncer de mama se ha localizado una única referencia que cumpliera con la pregunta de investigación. Es un meta-análisis en el que se evalúa la eficacia del tratamiento con HTRT en el tratamiento del cáncer de mama recurrente locorregional (LRBC, por sus siglas en inglés)¹³.

De las referencias obtenidas sobre el tratamiento con HT en el cáncer de cervix, se eliminó uno de los meta-análisis porque estaba redactado en chino¹⁶. La revisión Cochrane¹⁷ también se descartó, ya que el meta-análisis que se incluye en este informe es de 2016 y es una actualización de ésta. Así, el meta-análisis incluido¹⁵ tiene como objetivo evaluar los resultados obtenidos con la HT asociada a RT y/o QT en el cáncer de cervix localmente avanzado en estadio IIB-IVA (LACC, por sus siglas en inglés).

Y por último, la única referencia obtenida sobre el tratamiento de la HT en el cáncer de recto es una revisión Cochrane de 2009 sobre el tratamiento combinado de HT con RT para el tratamiento del cáncer rectal localmente avanzado¹⁸.

En total, tras la búsqueda realizada y después de analizar las referencias encontradas, sólo tres de ellas serán objeto de esta revisión^{13,15,18}. Los resultados se van a presentar comenzando por la revisión más antigua hasta la más actual.

Resultados en cáncer de recto

Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer¹⁸.

Autor: De Haas-Kock, 2009.

Diseño: revisión sistemática y meta-análisis.

Objetivo: evaluar la efectividad y seguridad de la HT en combinación con RT en el tratamiento del cáncer rectal localmente avanzado.

Material y métodos: se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos Cochrane CENTRAL, *Cochrane Colorectal Cancer Groups Specialised Register*, MEDLINE, EMBASE y CINAHL. Además se consultaron varias bases de datos para localizar ensayos clínicos recién terminados o que aún estuviesen abiertos. También se consultaron distintas revistas científicas. Se incluyeron todos los estudios identificados hasta mayo de 2007.

Sólo se incluyeron los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) fase II y fase III en los que se evaluara el efecto de la HT combinada con la RT en el control del cáncer rectal localmente avanzado recurrente y los efectos adversos del tratamiento. Consideraron como cáncer rectal avanzado aquellos con clasificación TNM estadio T3-4 y/o N+ M0. La recurrencia se definió como una masa palpable o visible presacra. Todos los análisis se realizaron utilizando un

modelo de efectos aleatorios.

Intervención: cualquier régimen de RT pélvica administrada conjuntamente con un régimen de HT intracavitaria o regional. Sólo se tuvieron en cuenta aquellos estudios en los que se utilizaba una temperatura mínima de 41°C.

VARIABLES EVALUADAS:

- supervivencia global a los 2, 3, 4 y 5 años,
- recurrencia local del tumor a los 2 y 3 años,
- respuesta completa a los 2 meses,
- toxicidad aguda grave y toxicidad tardía grave (se define toxicidad grave como toxicidad grado III-IV).

Estudios incluidos: de los 188 estudios que fueron localizados, sólo seis cumplían con los criterios de inclusión especificados^{19,20,21,22,23,24}, cuatro eran unicéntricos^{19,20,21,22} y dos multicéntricos^{23,24}.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos: todos los estudios informaron del proceso de aleatorización a excepción del de *You et al.*²⁴; sin embargo, en ninguno de los seis estudios se esclarece si las personas responsables de la inclusión de los pacientes podían prever el grupo al que iban a ser asignados. Sólo en dos de los seis estudios, el análisis fue realizado por intención de tratar^{22,23}. En cuatro de ellos, los grupos fueron similares al inicio del estudio para los indicadores pronósticos más importantes^{19,20,22,24}. Dos estudios no especificaron los criterios de elegibilidad^{21,24}. En uno de los seis estudios¹⁹ el número de pacientes que fue sometido a cirugía podría haber influido en los resultados, ya que sólo se operaron un 27% en el grupo experimental frente a un 55% en el grupo control. Las pérdidas de seguimiento se informaron sólo en tres de los seis estudios^{19,20,22}, lo que significa que la tasa de retirada en los tres estudios restantes podría haber causado sesgo.

Resultados: la dosis de RT administrada en los estudios estuvo en el rango de 30 a 50 Gy, en un total de 10 a 35 f. En tres estudios se administró HT regional, en dos HT intracavitaria y en uno HT local. En la mayoría de los estudios se administraron de 4 a 10 sesiones de HT (en un estudio se administraron una mediana de 26 sesiones), alcanzándose un rango de Tª de 40-50°C. La HT se administró durante 30-90 min en la mayoría de los estudios.

En la Tabla 2 se muestran los resultados agrupados.

Intervención (Nº pacientes)	Variables	Nº de estudios	Medida del efecto	Heterogeneidad
HTRT vs. RT (215 vs.209)	SG a los 2 años	4	HR (IC95%)=0,49 (0,32-0,75)	I ² =0% (p=0,63)
HTRT vs. RT (215 vs. 209)	SG a los 3 años	4	HR (IC95%)=0,93 (0,55-1,58)	I ² =67% (p=0,03)
HTRT vs. RT (108 vs.108)	SG a los 4 años	2	HR (IC95%)=1,99 (0,89-4,45)	I ² =0% (p=0,98)
HTRT vs. RT (59 vs.56)	SG a los 5 años	1	HR (IC95%)=0,50 (0,19-1,34)	No procede
HTRT vs. RT (90 vs. 90)	RL a los 2 años	3	RR (IC95%)=1,23 (0,92-1,65)	I ² =73% (p=0,02)

Tabla 2. Resultados del meta-análisis de la comparación HTRT vs. RT en cáncer de recto. Continuación.

Intervención (Nº pacientes)	Variables	Nº de estudios	Medida del efecto	Heterogeneidad
HTRT vs. RT (119 vs.117)	RL a los 3 años	2	RR (IC95%)=1,07 (0,76-1,49)	I ² =76% (p=0,04)
HTRT vs. RT (253 vs.253)	RC a los 2 meses	5	RR (IC95%)=2,67 (1,63-4,38)	I ² =49% (p=0,10)

HTRT: hipertermia-radioterapia; **HR:** hazard ratio; **I²:** índice de heterogeneidad; **IC:** intervalo de confianza; **RC:** respuesta completa; **RL:** recurrencia local del tumor; **RR:** riesgo relativo; **RT:** radioterapia; **SG:** supervivencia global.

La supervivencia global a los 2 años demostró ser superior en el grupo de HTRT respecto al grupo de RT sola (HR=0,49, IC95%=0,32-0,75, p=0,001). Sin embargo, esta diferencia estadísticamente significativa no se mantuvo cuando aquella se midió a los 3, a los 4 ni a los 5 años. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la recurrencia local del tumor ni a los 2 ni a los 3 años. Por último, la tasa de respuesta completa a los 2 meses sí demostró ser estadísticamente superior en el grupo de HTRT respecto a RT sola (RR=2,67 IC95%=1,63-4,38; p=0,0001).

En cuanto a la seguridad, la toxicidad aguda grave se evaluó en cuatro artículos^{19,22,23,24}. Dos de ellos no detectaron toxicidad de ningún tipo con el tratamiento combinado^{19,23} y dos detectaron un ligero efecto sobre el tejido^{22,24}, aunque no proporcionan más detalles. Tan solo uno de los artículos incluidos evaluó toxicidad tardía²³ pero los autores no dan ningún dato al respecto.

Limitaciones: los autores reflejan la dificultad para determinar cuáles debían ser las características del tratamiento con HTRT. El primer problema es que no se conoce cuál es la temperatura que debe ser utilizada. Hay estudios clínicos que muestran beneficios con 40-41°C durante 40-60 min y un mínimo de cuatro sesiones. Según este criterio el estudio de *Trotter et al.*²² no habría utilizado un programa eficiente de HT. El sistema de HT intracavitaria de 915 MHz usado por *Berdov et al.*²⁰ y *You et al.*²⁴, puede ser adecuado para tumores que no se encuentren a una profundidad superior a los 2 cm con respecto a la superficie de aplicación. En cambio, con el dispositivo utilizado en el estudio de *van der Zee et al.*²³, puede alcanzarse una adecuada temperatura regional hasta en la pelvis. El segundo problema que describen es que en los artículos no se indica la forma ni frecuencia de medida de la misma. Todo esto hace que sea complicado evaluar de forma precisa la calidad del tratamiento de HT administrado. El tercer problema es que los programas de RT preoperatoria utilizados en estos estudios son muy diferentes a los que se utilizan hoy día (actualmente 50,4 Gy en fracciones de 1,8 Gy diarias en 5-6 semanas)²⁵.

Conclusión de los autores: la calidad global de los estudios incluidos es pobre, no permitiendo establecer conclusiones definitivas con respecto el efecto beneficioso de la utilización de la HT junto con la RT estándar. Con los datos disponibles no se puede aconsejar de forma rutinaria la utilización de la HT en cáncer rectal localmente avanzado.

Comentario AETSA: se trata de una revisión de alta calidad metodológica. La principal limitación detectada en este estudio es que no se evalúa el sesgo de publicación.

Resultados en cáncer de mama

Hyperthermia and radiation therapy in Locoregional Recurrent Breast Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis¹³.

Autor: Datta, 2016.

Diseño: revisión sistemática y meta-análisis.

Objetivo: evaluar los resultados del tratamiento con HTRT en el cáncer de mama recurrente locorregional (LRBC).

Material y métodos: se llevó a cabo una revisión sistemática y meta-análisis de acuerdo a las guías PRISMA. Se realizó una búsqueda sistemática en ocho bases de datos incluyendo PubMed, EMBASE, SCOPUS y Cochrane. La última búsqueda se realizó el 27 de mayo de 2015. Como términos Mesh se utilizaron “*Breast Neoplasm*”, “*Radiotherapy*” e “*Hyperthermia, Induced*”. No se limitó la búsqueda por fecha ni idioma. Se recuperaron artículos adicionales a través de una búsqueda manual.

Se incluyeron los estudios de uno o dos brazos (aleatorizados y no aleatorizados) que cumplían los siguientes criterios: LRBC tratados con HT local y RT externa (se excluyeron aquellos que utilizaban cirugía, QT concurrente, y/o braquiterapia intersticial); aquellos que evaluaban resultados de respuesta completa, artículos completos en inglés. Se excluyeron las pacientes con enfermedad microscópica y aquellas sometidas a cirugía, ya que en estos casos la evaluación objetiva de la respuesta no era posible. Se utilizó el modelo de efectos aleatorios para realizar todos los análisis.

Intervención: consideraron sólo aquellos estudios donde se empleará el tratamiento combinado de HT local y RT externa.

Variables evaluadas: respuesta completa al final del tratamiento. También se evaluó la toxicidad aguda y tardía.

Estudios incluidos: de los 532 artículos identificados en la búsqueda se incluyeron 31 artículos con un total de 34 estudios (uno de los artículos incluía datos de cuatro estudios, que se consideraron por separado). De estos 34 estudios, 26 eran estudios de un solo brazo que evaluaban el efecto del tratamiento combinado con HTRT y ocho eran estudios con dos brazos de tratamiento que evaluaban la eficacia comparada del tratamiento con HTRT frente al tratamiento estándar con RT sola (cinco aleatorizados y tres no aleatorizados).

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos: el sesgo de publicación se evaluó mediante gráficos funnel plot y la prueba de correlación tau de Kendall, no detectándose sesgo de publicación estadísticamente significativo. Se realizó un análisis de subgrupos para comparar la tasa de eventos en los 34 estudios: estudios de un brazo vs. dos brazos, estudios aleatorizados vs. no aleatorizados, publicados antes o después de 1994, un número mayor o menor de siete sesiones de RT, temperatura media de HT superior o inferior a 42,5°C, dosis de RT superior o inferior a 35,6 Gy, fracción de la dosis de RT mayor o menor de 2,15 Gy y por último la secuencia de administración del tratamiento, HT antes o después de la RT. En ninguna de las variables comparadas se encontró una diferencia estadísticamente significativa, aunque según los autores el poder para detectarlas era bajo. Los autores comentan que se utilizó la herramienta de la Cochrane para evaluar la calidad de los estudios incluidos, pero no reflejan esta información en la revisión.

Resultados: se incluyeron un total de 1483 pacientes en el conjunto de estudios de un solo brazo y 627 en los estudios de dos brazos. De estos 627 pacientes, 318 pertenecían al brazo de RT sola y 309 al brazo de HTRT. Por tanto un total de 1792 pacientes fueron tratados con

HTRT y evaluados en el meta-análisis. La HT fue administrada mayoritariamente por microondas o radiofrecuencia de 8 a 2450 MHz. En la mayoría de los centros la HT fue aplicada tras la RT (76,5%). En la mayoría de los estudios se impartieron una media de dos sesiones semanales de HT, y se alcanzó una Tª media de 42,5°C. La dosis media de RT administrada fue de 38,2 Gy (rango 24-60) a una dosis por fracción que varía desde 1,8 a 4 Gy. La mayoría de los estudios expresan los resultados de respuesta completa en términos del número de pacientes (23 de los 34 estudios incluidos), sin embargo, 11 estudios expresan la respuesta completa en términos del número de lesiones.

La tasa de respuesta completa global del tratamiento con HTRT en los 26 estudios de un único brazo fue del 62% (Tabla 4). En los estudios de dos brazos, fue de un 38% en el brazo de RT sola vs. 60,1% en el de HTRT (Tabla 5).

Tabla 3. Resultados del meta-análisis del tratamiento con HTRT en cáncer de mama.				
Intervención (Nº pacientes)	Variables	Nº de estudios	Efecto global	Heterogeneidad
HTRT (1483)	RC al final del tratamiento	26	0,62 (IC95% 0,57-0,66)	I ² =63,1% (p<0,001)

HTRT: hipertermia-radioterapia; I²: índice de heterogeneidad; IC: intervalo de confianza; RC: respuesta completa.

Tabla 4. Resultados del meta-análisis de la comparación HTRT vs. RT en cáncer de mama.				
Intervención (Nº pacientes)	Variables	Nº de estudios	Medida del efecto	Heterogeneidad
HTRT vs. RT (309 vs.318)	RC al final del tratamiento	8	OR (IC95%)=2,64 (1,67-4,18) RR (IC95%)=1,57 (1,25-1,96) DR (IC95%)=0,22 (0,11-0,33)	I ² =36,5% (p=0,122) I ² =36,5% (p=0,122) I ² =36,5%(p=0,122)

DR: diferencia de riesgo; HTRT: hipertermia-radioterapia; I²: índice de heterogeneidad; IC: intervalo de confianza; OR: Odds ratio; RC: respuesta completa; RR: riesgo relativo; RT: radioterapia.

Dieciséis estudios evaluaron el efecto de la re-irradiación (reRT) asociada a HT. Del total de 1792 pacientes tratados con HT, 892 recibieron reRT. En los 779 pacientes de los que se disponía de información, la respuesta completa alcanzada fue del 64% (RC=0,64, IC95%=0,58-0,70, I²=55,8, p<0,003). La dosis media de reRT fue de 36,7 Gy (rango, 29,4-50,5) con una dosis media por fracción de 2,7 Gy (rango 2-4).

La toxicidad aguda grado III/IV del tratamiento combinado HTRT fue evaluada en 24 estudios, con una media del 14,4% (DE±10,7%). La toxicidad tardía grado III/IV fue recogida en 21 estudios, con una media de 5,2% (DE±6,5%). El perfil de toxicidad de los pacientes que recibieron reRT + HT no pudo ser evaluado porque la toxicidad aguda y tardía no siempre se informaron por separado en este subgrupo. Sin embargo, ninguno de estos estudios refleja un incremento significativo de la toxicidad con la combinación de reRT + HT.

Limitaciones: los autores observaron grandes diferencias en las características de los pacientes y en los tratamientos administrados en los diferentes estudios. Por ello, para tener una población más uniforme, sólo incluyeron aquellos pacientes que fueron tratados con HTRT en LRBCs, excluyendo aquellos sujetos sometidos a cirugía y/o con QT concurrente. Sin embargo, los pacientes que seguían en tratamiento con terapia hormonal durante el tratamiento con HTRT sí fueron incluidos. Otras características de los pacientes que podrían haber influido en los resultados fueron el tipo de lesión (superficial difuso o nodular), el tamaño de la lesión, el intervalo de tiempo entre el primer tratamiento y el retratamiento, la presencia o ausencia de

enfermedad metastásica coexistente y la menopausia entre otros factores. Entre los estudios incluidos hubo diferencias en las dosis de RT administradas así como en la programación de las sesiones de HT debido, probablemente, a una falta de consenso en el programa óptimo de HTRT. Además, la elección de una dosis de RT podría estar influenciada por las características particulares de cada paciente como el estado de la enfermedad, comorbilidades, haber recibido tratamiento previo con RT, el tiempo entre la RT y la reRT, políticas institucionales y problemas logísticos en la planificación de los tratamientos. Los autores llevaron a cabo un análisis de subgrupos y meta-regresión, pero no lograron identificar ninguna variable relacionada con las características de los pacientes o del tratamiento que pudiera influir en los resultados.

Según los autores no hubo heterogeneidad significativa en la tasa de respuesta completa en los estudios de dos brazos ($I^2=36,5$, $p=0,122$). Sin embargo sí presentaron heterogeneidad los 26 estudios de un único brazo de tratamiento con HTRT ($I^2=63,1$, $p<0,0001$), así como los 16 estudios que incluyeron reRT + HT ($I^2=55,8$, $p<0,003$). Para el primer caso (los 26 estudios de un solo brazo con HTRT) los autores repitieron el meta-análisis excluyendo los cinco estudios^{26,27,28,29,30} con valores extremos de respuesta completa. La tasa de eventos de los 21 estudios de un solo brazo se mantuvo, disminuyendo el valor de I^2 a 37,7, $p=0,04$. En el segundo caso (los 16 estudios que evaluaban el tratamiento con reRT asociado a HT), cuando se excluyeron los dos estudios con tasa de eventos extremos^{26,27}, de nuevo la tasa de eventos fue casi la misma e I^2 disminuyó a 42,4, $p=0,05$.

Respecto a los estudios con valores de respuesta completa relativamente bajos, una lectura detallada reveló que dos de ellos^{26,28} tenían un tamaño de muestra pequeño, de 15 y 7 pacientes respectivamente, y que se habían empleado fracciones de RT de 1,8 a 2,0 Gy, inferior a la media de dosis por fracción de 2,8 Gy ($DE\pm 0,9$), usada en los demás estudios. En estos estudios las tasas de respuesta completa eran del 33,3% y 42,9%, respectivamente. Otro estudio²⁹ que alcanzó una respuesta completa del 40,9% en los 44 pacientes evaluados, atribuye esta baja tasa a las diferencias en la dosis térmica media que recibieron los pacientes. Aquellos en los que esta fue >50 Eq a $42,5^\circ\text{C}$ (es decir, dosis termal equivalente a 50 min a $42,5^\circ\text{C}$) tuvieron una respuesta completa del 53,5% ($n=30$) y aquellos en los que había sido <50 Eq a $42,5^\circ\text{C}$, fue de 14,3% ($n=14$) ($p=0,017$). Además, también observaron que esta se encontraba relacionada con el tamaño del tumor (≤ 6 cm² vs. >6 cm²; RC 64,7% vs 25,9%, $p=0,013$).

Los dos estudios que mostraron una respuesta completa relativamente alta también fueron analizados. El estudio²⁷ con mayor respuesta completa, de un 95%, utilizó una técnica de varios campos para aplicar el tratamiento con HT. Aunque las lesiones eran difusas, hasta 2900 cm², la profundidad máxima a la que se encontraba el tumor en estos pacientes era de 3 cm. Además, se aplicó un programa de HT de hasta cuatro días por semana para tratar diferentes áreas del mismo paciente. El otro estudio³⁰ reportó una tasa de respuesta completa del 85% en 54 pacientes con cáncer de mama de un pool total de 117 pacientes con tumores superficiales malignos. La respuesta completa del total de los 117 pacientes fue del 65%. Los autores concluyeron que esta alta tasa podría ser consecuencia de un relativo mayor porcentaje de “buenas” sesiones de HT (aquellas que duran al menos 45 min a 43°C) en esos pacientes (84,8%) en contra de aquellos con otros tumores superficiales (54,1% de “buenas” sesiones de HT).

Entre las limitaciones cabe destacar la amplitud del tiempo en que se llevaron a cabo los estudios incluidos (34 años), lo que se refleja entre otros aspectos en la heterogeneidad de las escalas utilizadas para valorar la toxicidad aguda y tardía.

Conclusión de los autores: según los autores, con dosis moderadas de RT e HT se podría

esperar una mejora de la respuesta completa en un 22% comparado con RT sola, sin añadir morbilidad significativa. Aunque sería necesario, añaden, definir los criterios de los pacientes, la dosis óptima de RT y sus fracciones y los parámetros ideales del tratamiento con HT.

Comentario AETSA: la principal limitación de esta revisión es que los autores incluyeron estudios de baja calidad metodológica (no se restringen a ECAs), por lo que, independientemente de que la revisión pueda estar correctamente realizada, la calidad de sus resultados se reduce de forma importante y las conclusiones obtenidas deben ser tomadas con cautela. En cuanto a la metodología de la revisión los autores no indican si el proceso de selección de los artículos se realizó por duplicado. Además, no se proporciona información sobre la calidad de los artículos incluidos ni se formulan las conclusiones de acuerdo a la misma.

Resultados en cáncer de cérvix

Hyperthermia and radiotherapy with or without chemotherapy in locally advanced cervical cancer. A systematic review with conventional and network meta-analyses¹⁵.

Autor: Datta, 2016.

Diseño: revisión sistemática con meta-análisis convencional y meta-análisis en red (NMA, por sus siglas en inglés).

Objetivo: evaluar los resultados de la utilización de HT loco-regional junto con RT, asociada o no a QT, en el tratamiento del LACC estadio IIB-IVA.

Material y métodos: se realizó una revisión sistemática, meta-análisis convencional y NMA de acuerdo a las guías PRISMA. La búsqueda se realizó en 6 bases de datos: PubMed, EMBASE, SCOPUS, *Web of Science*, *Google Scholar* and Cochrane Library con la última búsqueda realizada el 22 de febrero de 2016. Los términos MeSH utilizados fueron “*Uterine Cervical Neoplasm*”, “*Radiotherapy*” e “*Hyperthermia induced*”. Se revisaron documentos adicionales tras una búsqueda manual.

Se incluyeron aquellos ECAs que evaluaran la eficacia de la HTRT, con o sin QT, en LACC. Los análisis se realizaron utilizando el modelo de efectos aleatorios por métodos bayesianos.

Intervención: tratamiento con HTRT, con o sin QT, en LACC.

Variables evaluadas:

- Meta-análisis convencional: Para la comparación HTRT vs. RT se evaluaron como variables de eficacia la respuesta completa, control loco-regional a largo plazo y supervivencia al final del periodo de seguimiento. Como variables de seguridad se estudiaron la toxicidad aguda grado III/IV y la toxicidad tardía. Para la comparación HTQTRT vs. RT sólo se pudo evaluar la respuesta completa, ya que fue la variable que analizaba el único estudio que incluía esta comparación³¹.
- NMA: sólo estaban disponibles la respuesta completa y la supervivencia al final del seguimiento en uno de los estudios incluidos, por lo que sólo se tuvieron en cuenta estas dos variables para el meta-análisis.

Estudios incluidos:

- Meta-análisis convencional: sólo se incluyeron ECAs que comparasen el tratamiento con HTRT vs. RT y HTQTRT vs. RT para el tratamiento del LACC de nuevo diagnóstico. Se incluyeron un total de seis ECAs para evaluar la comparación de HTRT vs. RT^{31,32,33,34,35,36}. Para la comparación de HTQTRT vs. RT sólo un estudio (que además

estaba incluido para la comparación anteriormente descrita) cumplió con los criterios de inclusión, tratándose de un estudio de cuatro brazos de tratamiento que comparaba los tratamientos con HTQTRT, HTRT, QTRT y RT³¹.

- NMA: se incluyeron seis ECAs^{31,32,33,34,35,37} y un meta-análisis¹⁶ que a su vez incluía nueve ECAs, es decir, se incluyeron un total de 15 estudios individuales. Cinco de los seis ECAs son los mismos que se incluyeron en el meta-análisis convencional y el otro es un ensayo que compara HTRT vs. QTRT³⁷. A pesar de los esfuerzos de los autores por localizar los nueve estudios individuales incluidos en el meta-análisis, éstos no estaban disponibles a texto completo. Por tanto, al disponerse sólo de los resultados de respuesta completa y supervivencia al final de periodo de seguimiento incluidos en el meta-análisis, se restringió el NMA a esas dos variables.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos: el sesgo de publicación fue evaluado a través de funnel plot y pruebas de correlación de rango con tau de Kendall, no encontrándose sesgos de publicación estadísticamente significativos. Los autores comentan que se utilizó la herramienta Cochrane para evaluar la calidad de los estudios incluidos, pero no reflejan esta información en la revisión.

Resultados: se incluyeron un total de 1160 pacientes. En el meta-análisis convencional, para la comparación de HTRT vs. RT, se incluyeron 215 y 212 pacientes respectivamente; mientras que para la comparación de HTQTRT vs. RT se incluyeron 30 pacientes en cada grupo. Para el NMA el número de pacientes incluidos en los grupos de HTQTRT, HTRT, QTRT y RT sola fue 823, 257, 368 y 212, respectivamente.

La mayoría de las pacientes de los estudios incluidos estaban diagnosticadas de LACC en estadio IIB-IVA, sólo el 7,1% de las pacientes del estudio de *Sharma et al.*³² y el 30,1% del estudio de *Lutgens et al.*³⁷ estaban diagnosticadas de LACC en un estadio inferior. En la mayoría de los estudios la dosis de RT administrada fue de 45-50 G y se administró combinada con braquiterapia intracavitaria. Se aplicó HT locorregional, mayoritariamente después de la RT, durante un periodo de tiempo de entre 30 y 60 min a 40-43°C. En el grupo de HTQTRT y QTRT los citostáticos empleados fueron cisplatino, 5-fluorouracilo y vincristina.

Los resultados del **meta-análisis convencional** para las comparaciones HTRT vs. RT y HTQTRT vs. RT se presentan en la Tabla 6.

Tabla 5. Resultados del meta-análisis de las comparaciones HTRT vs. RT e HTQTRT vs. RT en cáncer de cérvix.

Intervención (Nº pacientes)	Variables	Nº de estudios	Medida del efecto	Heterogeneidad
HTRT vs. RT (135 vs. 132)	RC	4	OR (IC95%)=2,67 (1,57-4,54) RR (IC95%)=1,41 (1,17-1,69) DR (IC95%)=22,1% (11,1%-33,2%)	I ² =0% (p=0,64) I ² =0% (p=0,89) I ² =0% (p=0,76)
HTRT vs. RT (125 vs. 124)	LRC	4	OR (IC95%)=2,61 (1,55-4,39) RR (IC95%)=1,52 (1,21-1,91) DR (IC95%)=23,1% (11,2%-35,0%)	I ² =0% (p=0,934) I ² =0% (p=0,97) I ² =0% (p=0,96)
HTRT vs. RT (128 vs.125)	Supervivencia al final del seguimiento	4	OR (IC95%)=1,94 (1,10-3,40) RR (IC95%)=1,52 (1,21-1,91) DR (IC95%)=8,4% (-7,4%-24,2%)	I ² =0% (p=0,40) I ² =0% (p=0,97) I ² =56,7% (p=0,07)
HTRT vs. RT (100 vs. 100)	Toxicidad aguda	3	OR (IC95%)=1,65 (0,36-7,59) RR (IC95%)=1,58 (0,37-6,65) DR (IC95%)= 1,5% (-2,2%-5,2%)	I ² =0% (p=0,77) I ² =0% (p=0,76) I ² =0% (p=0,92)
HTRT vs. RT (160 vs. 157)	Toxicidad tardía	4	OR (IC95%)=2,14 (0,80-5,72) RR (IC95%)=2,03 (0,81-5,10) DR (IC95%)= 3,9% (-2,0%-9,8%)	I ² =0% (p=0,50) I ² =0% (p=0,52) I ² =22,8% (p=0,27)

Tabla 5. Resultados del meta-análisis de las comparaciones HTRT vs. RT e HTQTRT vs. RT en cáncer de cérvix. Continuación.

Intervención (Nº pacientes)	Variables	Nº de estudios	Medida del efecto	Heterogeneidad
HTQTRT vs. RT (30 vs. 30)	RC	1	OR (IC95%)=5,71 (1,72-18,94) RR (IC95%)=1,78 (1,18-2,70) DR (IC95%)=36,7% (14,4%-58,9%)	No procede

DR: diferencia de riesgos; HTQTRT: hipertermia-quimioterapia-radioterapia; HTRT: hipertermia-radioterapia; I²: índice de heterogeneidad; IC: intervalo de confianza; LCR: control loco-regional a largo plazo; OR: Odds ratio; RC: respuesta completa; RR: riesgo relativo; RT: radioterapia.

Para la comparación HTRT vs. RT los resultados del meta-análisis convencional muestran que la tasa de respuesta completa y control locorregional a largo plazo del tratamiento con HTRT fueron estadísticamente superiores a las del tratamiento con RT sola. Los resultados de respuesta completa mostraron un riesgo relativo RR=1,41 (IC95%= 1,17-1,69), y los de control locorregional a largo plazo RR=1,52 (IC95%=1,21-1,91). La variable supervivencia al final del periodo de seguimiento demuestra también que el tratamiento con HTRT es superior cuando la medida del efecto utilizada es la OR o el RR, pero sin embargo, la diferencia de riesgos del 8,4% no demuestra ser estadísticamente significativa (IC95%=-7,4%-24,2%, p=0,30). La toxicidad aguda III/IV y toxicidad tardía fueron comparables en ambos grupos.

Un solo ECA³¹ evaluó la comparación de HTQTRT vs. RT. El grupo de pacientes que recibió tratamiento con HTQTRT alcanzó una remisión completa del 83,3% comparado con el 46,7% del grupo de RT, siendo la diferencia entre ambos tratamientos estadísticamente significativa (RR=1,78, IC95%=1,18-2,70).

En el caso del **NMA** las variables evaluadas fueron remisión completa y supervivencia al final del seguimiento y participaron 1160 pacientes en el análisis en los diferentes grupos de tratamiento: HTQTRT (n=323), HTRT (n=257), QTRT (n=368) y RT (n=212). Un total de 659 pacientes alcanzaron la remisión completa en 13 estudios entre un total de 1000 pacientes incluyendo 6 posibles comparaciones directas. En la Figura 1 se puede ver la tabla league con los valores de OR obtenidos para cada una de las posibles comparaciones

Figura 1. Tabla league de la variable respuesta completa en cáncer de cérvix.

HTQTRT			
1.60 (0.68-4.31)	HTRT		
2.91 (1.97-4.31)	1.81 (0.72-4.15)	QTRT	
4.52 (1.93-11.78)	2.85 (1.63-5.08)	1.58 (0.68-3.84)	RT

League table for complete response: Random effects

Como se puede observar el tratamiento con HTQTRT ofrece una ventaja estadísticamente significativa respecto al tratamiento con RT (OR=4,52, IC95%=1,93-11,78) y al tratamiento con QTRT (OR=2,91, IC95%=1,97-4,31). El tratamiento con HTRT también demostró superioridad frente al brazo de RT sola (OR=2,85, IC95%=1,63-5,08). No se observaron diferencias

estadísticamente significativas para el resto de comparaciones. Los valores de SUCRA sugieren que el tratamiento con HTQTRT era el que más probabilidades tenía de ser el mejor (SUCRA=0,952), seguido de HTRT (SUCRA=0,680), QTRT (SUCRA=0,317) y RT (SUCRA=0,051). No se detectó inconsistencia en la red.

Para la variable supervivencia al final del periodo de seguimiento se utilizaron datos de 12 estudios, englobando un total de 807 pacientes, de los cuales 597 estaban vivos al final del seguimiento. Se disponía de tres comparaciones directas para el análisis. Los resultados de OR en la tabla league se muestran a continuación.

Figura 2. Tabla league de la variable supervivencia al final del seguimiento en cáncer de cérvix.

HTCTRT			
2.65 (1.51–4.87)	CTRT		
2.98 (0.84–11.40)	1.13 (0.35–3.69)	HTRT	
5.57 (1.22–23.42)	2.07 (0.49–7.76)	1.86 (0.86–3.63)	RT

League table for patients alive : Random effects

El tratamiento con HTQTRT demostró ser estadísticamente superior al tratamiento con QTRT (OR=2,65, IC95%=1,51-4,87), así como a la RT sola (OR=5,57, IC95%=1,22-23,42). No se detectaron diferencias estadísticamente significativas para el resto de las comparaciones. Los valores de SUCRA sugieren que el tratamiento que está asociado con la mayor probabilidad de supervivencia al final del periodo de seguimiento es el de HTQTRT (SUCRA=0,979), seguido de QTRT (SUCRA=0,483), HTRT (SUCRA=0,470) y RT sola (SUCRA=0,067) en el último lugar.

No se detectó inconsistencia entre las estimaciones de las comparaciones directas e indirectas.

Limitaciones: no se observó heterogeneidad en las medidas de efecto de las variables analizadas, salvo en la DR en supervivencia al final del periodo de seguimiento, con un valor de I^2 del 56,7%. Un análisis más detallado de los datos sugiere que esto pudo deberse al mayor porcentaje de muertes del grupo de HTRT respecto al grupo de RT sola del estudio de *Sharma et al*², a diferencia del resto de estudios en los que las tasas de supervivencia son mayores en el brazo de HTRT. Para confirmarlo, se repitió el análisis excluyendo este ECA, modificándose la DR de 0,8 (IC95%=-0,07-0,24; p=0,30) a 0,17 (IC95%=0,04-0,29, p=0,009) (lo que significa un aumento de la DR del 8% al 17%), reduciéndose la heterogeneidad del 56,7% al 0%.

Los tumores de cérvix positivos al virus del papiloma humano (VPH) han demostrado ser sensibles al tratamiento con HT y RT. Sin embargo, los estudios incluidos en este meta-análisis no proporcionan datos del estado del tumor en cuanto a la positividad o no frente al VPH por lo que no ha sido posible llevar a cabo un análisis de los resultados en función de esta variable.

Conclusión de los autores: la revisión sistemática y meta-análisis convencional han demostrado la superioridad del tratamiento con HTRT frente a RT sola en pacientes con LACC. El NMA sugiere que HTQTRT es la estrategia de tratamiento más prometedora, siendo necesarios ECAs prospectivos que comparen de forma directa las tres modalidades de tratamiento (HTQTRT vs. HTRT vs. QTRT), estratificando a los pacientes en función del estado frente al VPH.

Comentario AETSA: el estudio cuenta con varias limitaciones. Los autores no indican si el

proceso de selección de los artículos se realizó por duplicado y no proporcionan un listado de los artículos excluidos indicando el motivo de exclusión. Además, no se proporciona información sobre la calidad de los artículos incluidos ni se formulan las conclusiones de acuerdo a la misma.



Conclusiones de los autores

En **cáncer de recto** los autores concluyen que la calidad global de los estudios incluidos en la revisión es pobre, no permitiendo establecer conclusiones definitivas con respecto al efecto beneficioso de la utilización de la HT junto con la RT estándar. Con los datos disponibles no se puede aconsejar de forma rutinaria la utilización de la HT en cáncer rectal localmente avanzado¹⁸.

En **cáncer de mama**, según los autores, con dosis moderadas de RT e HT se podría esperar una mejora de la respuesta completa en un 22% comparado con RT sola, sin añadir morbilidad significativa. Aunque sería necesario, añaden, definir los criterios de los pacientes, la dosis óptima de RT y sus fracciones y los parámetros ideales del tratamiento con HT¹³.

En **cáncer de cérvix**, los autores concluyen que la revisión sistemática y meta-análisis convencional han demostrado la superioridad del tratamiento con HTRT frente a RT sola en pacientes con LACC. El NMA sugiere que el tratamiento con HTQTRT es la estrategia de tratamiento más prometedora, siendo necesarios ECAs prospectivos que comparen de forma directa el tratamiento las tres modalidades de tratamiento (HTQTRT vs. HTRT vs. QTRT) estratificando a los pacientes en función del estado frente al VPH¹⁵.

Referencias bibliográficas

1. Van der Zee J, Vujaskovic Z, Kondo M, Sugahara T. The Kadota Fund International Forum 2004-Clinical group consensus. *Int J Hyperthermia*. 2008;24(2):111-22.
2. Mininberg DT. The legacy of Ancient Egyptian medicine. En: Allen JP editor. *The art of medicine in ancient Egypt*. New York; New Haven: The Metropolitan Museum of Art; Yale University Press; 2005. p. 13-4.
3. Mallory M, Gogineni E, Jones GC, Greer L, Simone II, CB. Therapeutic hyperthermia: The old, the new, and the upcoming. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;97:56-64.
4. Lepock JR, Frey HE, Heynen MP, Nishio J, Waters B, Ritchie KP, et al. Increased thermo stability of thermotolerant CHL V79 cells as determined by differential scanning calorimetry. *J Cell Physiol*. 1990;142(3):628-34.
5. Shchors K, Evan G. Tumor angiogenesis: cause or consequence of cancer? *Cancer Res*. 2007;67(15):7059-61.
6. Van der Zee, J. Heating the patient: a promising approach? *Ann Oncol*. 2002;13(8):1173-84.
7. Vaupel P, Kallinowski F, Okunieff P. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review. *Cancer Res*. 1989;49(23):6449-65.
8. Mantso T, Goussetis G, Franco R, Botaitis S, Pappa A, Panayiotidis M. Effects of hyperthermia as a mitigation strategy in DNA damage-based cancer therapies. *Semin Cancer Biol*. 2016;37-38:96-105.
9. Perez CA, Pajak T, Emami B, Hornback NB, Tupchong L, Rubin P. Randomized phase III study comparing irradiation and hyperthermia with irradiation alone in superficial measurable tumors. Final report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1991;14(2):133-41.
10. Emami B, Scott C, Perez CA, Asbell S, Swift P, Grigsby P et al. Phase III study of interstitial thermoradiotherapy compared with interstitial radiotherapy alone in the treatment of recurrent or persistent human tumors. A prospectively controlled randomized study by the Radiation Therapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;34(5):1097-104.
11. Oei AL, Vriend LEM, Crezee J, Franken NAP, Krawczyk PM. Effects of hyperthermia on DNA repair pathways: one treatment to inhibit them all. *Radiat Oncol*. 2015;10:165.
12. Hurwitz M, Stauffer P. Hyperthermia, radiation and chemotherapy: the role of heat in multidisciplinary cancer care. *Semin Oncol*. 2014;41(6):714-29.
13. Datta NR, Puric E, Klingbiel D, Gómez S, Bodis S. Hyperthermia and radiation therapy in locoregional recurrent breast cancers: A systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;94(5):1073-87.
14. Datta NR, Puric E, Klingbiel D, Bodis S. Re-irradiation with hyperthermia for loco-regional recurrent breast cancer: A systematic review and metaanalysis. *Radiation Oncol*. 2015;115(Suppl 1):S333.
15. Datta NR, Rogers S, Klingbiel D, Gómez S, Puric E, Bodis S. Hyperthermia and radiotherapy with or without chemotherapy in locally advanced cervical cancer: a systematic review with conventional and network meta-analyses. *Int J Hyperthermia*. 2016;32(7):809-21.

16. Yan XY, Liu WC, Yan ZS, Ma J. Efficacy and safety radio-chemotherapy combined with thermotherapy for cervical cancer: a meta-analysis. *Chin J Evid-based Med.* 2014; 14(6): 752-8.
17. Lutgens L, van der Zee, Pijlis-Johannesma M, De Hass-Kock DFM, Buijsen, van Mastrigt GAPG et al. Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervix carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(3):CD006377.
18. De Hass-Kock DFM, Buijsen J, Pijlis-Johannesma M, Lutgens L, Lammering G, van Mastrigt GAPG et al. Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD006269.
19. Berdov BA, Menteshashvili GZ. Thermoradiotherapy of patients with locally advanced carcinoma of the rectum. *Int J Hyperthermia.* 1990;6(5):881-90.
20. Berdov BA, Kurpeshev OK, Mardinsky Yu.M. Influence of Hyperthermia and Hyperglycemia on Efficiency Radiation Therapy for Oncological Patients. *Russian Journal of Oncology* 1996;20:20.
21. Kakehi M, Ueda K, Mukojima T, Hiraoka M, Seto O, Akanuma A, et al. Multi-institutional clinical studies on hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy in advanced cancer of deep-seated organs. *Int J Hyperthermia.* 1990;6(4):719-40.
22. Trotter JM, Edis AJ, Blackwell JB, Lamb M H, Bayliss EJ, Shepherd JM, et al. Adjuvant VHF therapy in locally recurrent and primary unresectable rectal cancer. *Australas Radiol.* 1996;40(3):298-305.
23. Van der Zee J, Gonzalez D, van Rhoon GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. *Dutch Deep Hyperthermia Group. Lancet.* 2000;355(9210):1119-25.
24. You QS, Wang RZ, Suen GQ, Yan FC, Gao YJ, Cui SR, et al. Combination preoperative radiation and endocavitary hyperthermia for rectal cancer: Long-term results of 44 patients. *Int J Hyperthermia.* 1993;9(1):19-24.
25. Bujko K, Kolodziejczyk M. The 5 x 5 Gy with delayed surgery in non-resectable rectal cancer: a new treatment option. *Radiother Oncol.* 2008;87(3):311-3.
26. Ben-Yosef R, Vigler N, Inbar M, Vexler A. Hyperthermia combined with radiation therapy in the treatment of local recurrent breast cancer. *Isr Med Assoc J.* 2004;6(7):392-5.
27. Engin K, Tupchong L, Waterman FM, Komarnicky L, Mansfield CM, Hussain N, et al. Multiple field hyperthermia combined with radiotherapy in advanced carcinoma of the breast. *Int J Hyperthermia.* 1994;10(5):587-603.
28. Pattaranutaporn P, Chansilpa Y, Suntornpong N, Damrongkitudom N. Hyperthermia in conjunction with radiation therapy in breast cancer with chest wall recurrence: A preliminary report. *J Med Assoc Thai.* 1996;79(5):288-93.
29. Phromratanapongse P, Steeves RA, Severson SB, Paliwal BR. Hyperthermia and irradiation for locally recurrent previously irradiated breast cancer. *Strahlenther Onkol* 1991;167(2):93-7.
30. Scott R, Gillespie B, Perez CA, Hornback NB, Johnson R, Emami B et al. Hyperthermia in combination with definitive radiation therapy: Results of a Phase I/II RTOG Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;15(3):711-6.

31. Chen HW, Jei J, Wei L. A randomized trial of hyperthermoradiochemotherapy for uterine cervix. *Chin J Oncol*. 1997;24:249-51.
32. Sharma S, Singhal S, Sandhu AP, Ghoshal S, Gupta BD, Yadav NS. Local thermo-radiotherapy in carcinoma cervix: improved local control versus increased incidence of distant metastasis. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol*. 1991;17(1):5-12.
33. Franckena M, Stalpers LJ, Koper PC, Wiggendaad RG, Hoogendaad WJ, van Dijk JD, et al. Long-term improvement in treatment outcome after radiotherapy and hyperthermia in locoregionally advanced cervix cancer: an update of the Dutch Deep Hyperthermia Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(4):1176-82.
34. Harima Y, Nagata K, Harima K, Ostapenko VV, Tanaka Y, Sawada S. A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. *Int J Hyperthermia*. 2009;25:338-43.
35. Datta NR, Bose AK, Kapoor HK. Thermoradiotherapy in the management of carcinoma cervix (stage IIIB): a controlled clinical study. *Ind Med Gazette*. 1987;121:68-71.
36. Vasanthan A, Mitsumori M, Park JH, Zhi-Fan Z, Yu-Bin Z, Oliynychenko P, et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for uterine cervical cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the International Atomic Energy Agency. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(1):145-53.
37. Lutgens LC, Koper PC, Jobsen JJ, van der Steen-Banasik EM, Creutzberg CL, van den Berg HA et al. Radiation therapy combined with hyperthermia versus cisplatin for locally advanced cervical cancer: results of the randomized RADCHOC trial. *Radiother Oncol*. 2016;120(3):378-382.

Anexos

Anexo I. Estrategias de búsqueda.

Las estrategias de búsqueda elaboradas en las cuatro de bases de datos consultadas se muestran a continuación

Búsqueda MEDLINE

1. Hyperthermia, Induced/
2. (hypertherm* OR diatherm* OR thermother* OR "induced fever").ti,ab.
3. ((hyperthermia adj3 (therap* OR induc* OR treatment OR local)) OR (fever adj3 therapy) OR thermotherapy).ti,ab.
4. (thermochemotherap\$ OR thermo-chemotherap\$ OR chemohypertherm\$ OR chemo-thermotherapy).ti,ab.
5. ((heat\$ OR hot) adj3 (therap\$ OR device\$ OR equipment)).ab,ti.
6. (plastipad OR thermogard OR "celsius control system").ti,ab.
7. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6
8. exp Breast Neoplasms/
9. ((breast* OR mamma*) adj3 (cancer* OR tumor* OR carcinoma* OR neoplasm* OR carcinogen* OR malignan* OR metasta* OR recur* OR relaps*)).ti,ab.
10. Uterine Cervical Neoplasms/
11. ((cervical OR cervix OR uterin*) adj3 (cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malignan* OR carcinoma* OR adenocarcinoma*)).ti,ab.
12. exp Rectal Neoplasms/
13. ((rectum OR rectal OR recti OR retrorectal OR pararectal OR anal OR anus) adj3 (carcinom* OR neoplas* OR adenocarcinom* OR cancer* OR tumor* OR tumour*)).ti,ab.
14. 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13
15. 7 AND 14
16. (letter OR "case report*" OR "historical article*" OR (comment OR editorial OR in vitro OR news)).pt.
17. 15 NOT 16
18. meta-analysis.pt.
19. meta-analysis/ OR systematic review/ OR meta-analysis as topic/ OR "meta analysis (topic)"/ OR "systematic review (topic)"/ OR exp technology assessment, biomedical/
20. ((systematic* adj3 (review* OR overview*)) OR (methodologic* adj3 (review* OR overview*))).ti,ab.
21. ((quantitative adj3 (review* OR overview* OR synthes*)) OR (research adj3 (integrati* OR overview*))).ti,ab.
22. ((integrative adj3 (review* OR overview*)) OR (collaborative adj3 (review* OR overview*)) OR (pool* adj3 analy*)).ti,ab.

23. (data synthes* OR data extraction* OR data abstraction*).ti,ab.
24. (handsearch* OR hand search*).ti,ab.
25. (mantel haenszel OR peto OR der simonian OR dersimonian OR fixed effect* OR latin square*).ti,ab.
26. (met analy* OR metanaly* OR technology assessment* OR HTA OR HTAs OR technology overview* OR technology appraisal*).ti,ab.
27. (meta regression* OR metaregression*).ti,ab.
28. (meta-analy* OR metaanaly* OR systematic review* OR biomedical technology assessment* OR bio-medical technology assessment*).mp,hw.
29. (medline OR cochrane OR pubmed OR medlars OR embase OR cinahl).ti,ab,hw.
30. (cochrane OR (health adj2 technology assessment) OR evidence report).jw.
31. (meta-analysis OR systematic review).tw.
32. (comparative adj3 (efficacy OR effectiveness)).ti,ab.
33. (outcomes research OR relative effectiveness).ti,ab.
34. ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.
35. 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34
36. 17 AND 35
37. animals/ NOT (animals/ and humans/)
38. 36 not 37
39. limit 38 to (yr="2009 -Current" and (english or spanish))

Búsqueda EMBASE

- #1. 'hyperthermic therapy'/exp
- #2. 'microwave therapy'/exp OR 'transpupillary thermotherapy'/exp OR 'transurethral microwave thermotherapy'/exp
- #3. 'hyperthermia'/exp OR 'experimental hyperthermia'/exp
- #4. hypertherm*:ab,ti OR diatherm*:ab,ti OR thermother* OR 'induced fever':ab,ti
- #5. (hyperthermia NEXT/3 (therap* OR induc* OR treatment OR local)):ab,ti OR (fever NEXT/3 therapy):ab,ti OR thermotherapy:ab,ti
- #6. thermochemotherap*:ab,ti OR 'thermo-chemotherap*':ab,ti OR chemohypertherm*:ab,ti OR 'chemo-thermotherapy' OR plastipadORthermogard OR 'celsius control system':ab,ti
- #8. ((heat* OR hot) NEXT/3 (therap* OR device* OR equipment)):ab,ti
- #9. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #8
- #10. 'breast tumor'/exp
- #11. 'breast adenoma'/exp OR 'breast cancer'/exp OR 'breast fibroadenoma'/exp OR 'breast fibroma'/exp OR 'breast hamartoma'/expOR'breast papilloma'/exp OR 'experimental mammary neoplasm'/exp

- #12. ((breast* OR mamma*) NEXT/3 (cancer* OR tumor* OR carcinoma* OR neoplasm* OR carcinogen* OR malignan* OR metasta* OR recur* OR relaps*)):ab,ti
- #13. 'uterine cervix tumor'/exp
- #14. ((cervical OR cervix OR uterin*) NEXT/3 (cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malignan* OR carcinoma* OR adenocarcinoma*)):ab,ti
- #15. 'rectum tumor'/exp
- #16. ((rectum OR rectal OR recti OR retrorectal OR pararectal OR anal OR anus) NEXT/3 (carcinom* OR neoplas* OR adenocarcinom* OR cancer* OR tumor* OR tumour*)):ab,ti
- #17. #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16
- #18. #9 AND #17
- #19. #18 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [2009-2016]/py

Búsqueda Cochrane

- #1. MeSH descriptor: [Hyperthermia, Induced] explode all trees
- #2. (hypertherm* OR diatherm* OR thermother* OR "induced fever"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #3. ((hyperthermia near/3 (therap* OR induc* OR treatment or local)) OR (fever near/3 therapy) OR thermotherapy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #4. (thermochemotherap* OR thermo-chemotherap* OR chemohypertherm* OR chemo-thermotherapy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #5. ((heat* OR hot) near/3 (therap* OR device* OR equipment)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #6. (plastipad OR thermogard OR "celsius control system"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
- #8. MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees
- #9. ((breast* OR mamma*) near/3 (cancer* OR tumor* OR carcinoma* OR neoplasm* OR carcinogen* OR malignan* OR metasta* OR recur* OR relaps*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #10. MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees
- #11. ((cervical OR cervix OR uterin*) near/3 (cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malignan* OR carcinoma* OR adenocarcinoma*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #12. MeSH descriptor: [Rectal Neoplasms] explode all trees
- #13. ((rectum OR rectal OR recti OR retrorectal OR pararectal OR anal OR anus) near/3 (carcinom* OR neoplas* OR adenocarcinom* OR cancer* OR tumor* OR tumour*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #14. #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13

#15. #7 AND #14

Publication Year from 2009 to 2016, in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews and Technology Assessments

Búsqueda CRD

1. MeSH DESCRIPTOR Hyperthermia, Induced EXPLODE ALL TREES
2. (hypertherm* OR diatherm* OR thermother* OR "induced fever")
3. ((hyperthermia adj3 (therap* OR induc* OR treatment or local)) OR (fever adj3 therapy) OR thermotherapy)
4. (thermochemotherap* OR thermo-chemotherap* OR chemohypertherm* OR chemothermotherapy)
5. ((heat* OR hot) adj3 (therap* OR device* OR equipment))
6. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7. MeSH DESCRIPTOR Breast Neoplasms EXPLODE ALL TREES
8. ((breast* OR mamma*) adj3 (cancer* OR tum* OR carcinoma* OR neoplasm* OR carcinogen* OR malignan* OR metasta* OR recur* OR relaps*))
9. MeSH DESCRIPTOR Uterine Cervical Neoplasms EXPLODE ALL TREES
10. ((cervical OR cervix OR uterin*) adj3 (cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malignan* OR carcinoma* OR adenocarcinoma*))
11. MeSH DESCRIPTOR Rectal Neoplasms EXPLODE ALL TREES
12. ((rectum OR rectal OR recti OR retrorectal OR pararectal OR anal OR anus) adj3 (carcinom* OR neoplas* OR adenocarcinom* OR cancer* OR tumor* OR tumour*))
13. #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
14. (#6 AND #13) IN DARE, HTA FROM 2009 TO 2

