

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

Material complementario

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

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



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

Material complementario

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

Supplementary material

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Martínez Férrez, Isabel M.

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

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

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

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

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

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.
Consejería de Salud y Consumo

Junta de Andalucía

Avda. de la Innovación n.º 5. Edificio ARENA 1. Planta baja.
41020 Sevilla. España – Spain
aetsa.csalud@juntadeandalucia.es
www.aetsa.org

MINISTERIO DE SANIDAD

Paseo del Prado 18-20. 28014 Madrid. España

Depósito legal: SE 1356-2025

NIPO: 133-25-006-0

DOI: <http://doi.org/10.52766/WVEA7099>



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

Cita sugerida:

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

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

Material complementario

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

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



Conflicto de interés

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

Autoría

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

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

Asesores

(por orden alfabético)

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

Revisores del informe

(por orden alfabético)

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

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

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

Índice

Índice de tablas y figuras	15
Listado de abreviaturas	19
Material complementario.....	21
M1_tumores cabeza y cuello.....	23
Características de los estudios en tumores de cabeza y cuello.....	23
Termometría de los estudios de tumores de cabeza y cuello	30
Calidad de la evidencia: GRADE. Estudios de tumores de cabeza y cuello.....	32
Análisis de influencia en tumores de cabeza y cuello	35
M2_tumores digestivos	40
Características de los estudios en tumores digestivos	40
Termometría de los estudios de tumores digestivos.....	46
Calidad de la evidencia: GRADE. Estudios en tumores digestivos	48
Análisis de influencia en tumores digestivos.....	51
M3_tumores ginecológicos	53
Características de los estudios en tumores digestivos	53
Termometría de los estudios de tumores ginecológicos.....	62
Calidad de la evidencia: GRADE. Estudios en tumores ginecológicos.....	64
Análisis de influencia en tumores de ginecológicos.....	67
M4_metástasis ósea.....	73
Características del estudio de metástasis ósea.....	73
M5_melanoma.....	77
Características del estudio de melanoma	77
Termometría del estudio de melanoma.....	78

M6_tumores de pulmón	79
Características de los estudios de cáncer de pulmón	79
Termometría de los estudios de cáncer de pulmón (NSCLC)	82
Calidad de la evidencia: GRADE. Estudios de cáncer de pulmón (NSCLC)	83
M7_sarcoma.....	85
Características del estudio de HT en sarcoma.....	85
Termometría del estudio de sarcoma.....	86
M8_tumores de vejiga	87
Características del estudio de HT en cáncer de vejiga	87
Termometría del estudio de cáncer de vejiga	88
Referencias.....	89

Índice de tablas y figuras

Tabla M1.1. Características de los estudios de cabeza y cuello.....	23
Tabla M1.2. Termometría del tratamiento con hipertermia de los estudios de tumores de cabeza y cuello	30
Tabla M1.3. Calidad de la evidencia: GRADE de los estudios de tumores de cabeza y cuello	32
Tabla M2.1. Características de los estudios de tumores digestivos	40
Tabla M2.2. Termometría del tratamiento con hipertermia de los estudios incluidos en tumores digestivos.....	46
Tabla M2.3. Calidad de la evidencia: GRADE de los estudios de tumores digestivos	48
Tabla M3.1. Características de los estudios de la indicación ginecológica.....	53
Tabla M3.2. Termometría del tratamiento con hipertermia de los estudios incluidos de tumores ginecológicos.....	62
Tabla M3.3. Calidad de la evidencia: GRADE de los estudios de tumores ginecológicos	64
Tabla M4.1. Característica del estudio Chi <i>et al.</i> , 2018.....	73
Tabla M4.2. Termometría del tratamiento con hipertermia del estudio incluido de metástasis ósea	75
Tabla M5.1. Característica del estudio de melanoma Overgaard, 1995-2009....	77
Tabla M5.2. Termometría del tratamiento con hipertermia del estudio incluido	78
Tabla M6.1. Características de los estudios de cáncer de pulmón (NSCLC) ..	79
Tabla M6.2. Termometría del tratamiento con hipertermia de los estudios incluidos.....	82
Tabla M6.3. Calidad de la evidencia: GRADE de los estudios de tumores de cáncer de pulmón (NSCLC).....	83
Tabla M7.1. Característica del estudio Issels <i>et al.</i> , 2010-2018.....	85

Tabla M7.2. Termometría del tratamiento con hipertermia del estudio incluido	86
Tabla M8.1. Característica del estudio van der Zee <i>et al.</i> , 2000	87
Tabla M8.2. Termometría del tratamiento con hipertermia del estudio incluido	88
Figura M1.1. Gráfica de Baujot para detectar los estudios que contribuyen a la heterogeneidad en la RC de tumores de cabeza y cuello ..	35
Figura M1.2. Diagramas de bosque ordenados por el tamaño del efecto agrupado y por el valor I^2 de los efectos agrupados de RC recalculados con un estudio omitido cada vez	35
Figura M1.3. Gráfica de Baujot para detectar los estudios que contribuyen a la heterogeneidad en la RG de tumores de cabeza y cuello	36
Figura M1.4. Diagramas de bosque ordenados por el tamaño del efecto agrupado y por el valor I^2 de los efectos agrupados de RG recalculados con un estudio omitido cada vez	36
Figura M1.5. Gráfica de Baujot para detectar los estudios que contribuyen a la heterogeneidad en la DCR de tumores de cabeza y cuello...	37
Figura M1.6. Diagrama de bosque ordenados por el tamaño del efecto agrupado de la DCR recalculados con un estudio omitido cada vez	37
Figura M1.7. Diagrama de bosque ordenados por el valor I^2 de los efectos agrupados de la DCR recalculados con un estudio omitido cada vez	38
Figura M1.8. Gráfica de Baujot para detectar los estudios que contribuyen a la heterogeneidad en la OS de tumores de cabeza y cuello	38
Figura M1.9. Diagramas de bosque ordenados por el tamaño del efecto agrupado y por el valor I^2 de los efectos agrupados de la OS recalculados con un estudio omitido cada vez	39
Figura M2.1. Gráfica de Baujot para detectar los estudios que contribuyen a la heterogeneidad en el control de la enfermedad de tumores digestivos	51

Figura M2.2. Diagramas de bosque ordenados por el tamaño del efecto agrupado y por el valor I^2 de los efectos agrupados recalculados con un estudio omitido cada vez.....	52
Figura M3.1. Gráfica de Baujot para detectar los estudios que contribuyen a la heterogeneidad en la respuesta completa de tumores ginecológicos.....	67
Figura M3.2. Diagramas de bosque ordenados por el tamaño del efecto agrupado y por el valor I^2 de los efectos agrupados recalculados con un estudio omitido cada vez.....	68
Figura M3.3. Gráfica de Baujot para detectar los estudios que contribuyen a la heterogeneidad en el control de la enfermedad de tumores ginecológicos.....	69
Figura M3.4. Diagramas de bosque ordenados por el tamaño del efecto agrupado y por el valor I^2 de los efectos agrupados recalculados con un estudio omitido cada vez.....	70
Figura M3.5. Gráfica de Baujot para detectar los estudios que contribuyen a la heterogeneidad en la supervivencia global de tumores ginecológicos.....	71
Figura M3.6. Diagramas de bosque ordenados por el tamaño del efecto agrupado y por el valor I^2 de los efectos agrupados recalculados con un estudio omitido cada vez.....	72

Listado de abreviaturas

AETSA: Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

DC: Control de la enfermedad (*Disease Control*).

DCR: Tasa de control de la enfermedad (*Disease Control Rate*).

DFS: Supervivencia libre de enfermedad (*Disease Free Survival*).

EE: Estabilización de la enfermedad.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*.

EM: Electromagnético.

ESHO: *European Society for Hyperthermic Oncology*.

ETS: Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

GIQLI: *Gastrointestinal Quality of-life Index*.

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

HT: Hipertermia.

IC: Intervalo de confianza.

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

ND: No descrito.

OS: Supervivencia Global (*Overall survival*).

PE: Progresión de la enfermedad.

PFS: Supervivencia libre de progresión (*Progression free survival*).

QT: Quimioterapia.

RC: Respuesta COMPLETA.

RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*.

RF: Radiofrecuencia.

RG: Respuesta global u objetiva.

RP: Respuesta parcial.

RQT: Radioquimioterapia.

RT: Radioterapia.

RTOG: *Radiation Therapy Oncology Group*.

SLP: Supervivencia libre de progresión local.

Tto: Tratamiento.

Material complementario

El presente documento recoge el material complementario correspondiente a la revisión sistemática y metanálisis del informe de evaluación titulado “Eficacia de la hipertermia locorregional no invasiva coadyuvante a la radio/quimioterapia en indicaciones oncológicas” (Martínez Férrez & Maesa Márquez, 2024).

Este material complementario incluye tablas con las características de los estudios considerados en la revisión, así como los distintos análisis de influencia (sensibilidad) de los metanálisis realizados.

Los resultados incluidos en este material complementario, al igual que los resultados del informe antes mencionado, se presentan agrupados por indicaciones oncológicas, según especialidades médicas o criterios anatómicos, para facilitar la lectura y comprensión de los mismos. Dentro de cada indicación se han organizado por variables de resultado.

M1_tumores cabeza y cuello

Características de los estudios en tumores de cabeza y cuello

Tabla M1.1. Características de los estudios de cabeza y cuello						
Estudio		Población		Intervención		Análisis
Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia	Variables de resultado
Egawa, 1989	33 RT: 18 RT+HT: 15 Japón	Pacientes de cualquier edad con tumores superficiales localizados > 3 cm de diámetro (cuando los tumores a tratar eran múltiples, la suma de los diámetros de los tumores era mayor de 3 cm) La mayoría de los pacientes (N = 84) con metástasis y recurrencia	ND	RT: Rayos X y gamma, y haz de electrones Una fracción de 2Gy, 5 fracciones por semana La dosis total de radiación fue de 35 a 75 Gy	RT+HT: RT de referencia HT: por microondas y por radiofrecuencia (capacitivo): Dosis HT: > 42,5 ± 0,5 °C 40 min 1 vez/semana durante la RT	Respuesta al tratamiento: <ul style="list-style-type: none">• Respuesta completa (RC) cuando el tumor desapareció• Respuesta parcial (PR) cuando el tamaño del tumor se redujo ≥ 50 %• Sin respuesta (NR) cuando el tamaño del tumor era más del 50 % de su tamaño original• Enfermedad progresiva (EP) cuando continúa el crecimiento del tumor

Tabla M1.1. Características de los estudios de cabeza y cuello (continuación)

Estudio		Población		Intervención		Análisis
Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia	Variables de resultado
Krishnamurthi, 1990	67 RQT: 31 RQT+HT: 36 India	Pacientes con carcinomas de células escamosas de la mucosa bucal confirmados histológicamente T3 y T4, con o sin metástasis en los ganglios cervicales, excepto las masas N 3 fijas fuera de la región submandibular Sin límite de edad, pero con un buen estado general Se incluyeron casos con enfermedades coexistentes como diabetes, hipertensión, cardiopatía isquémica o enfermedad pulmonar crónica Solo se admitían casos aptos para teleterapia	Metástasis a distancia	QT (PEP): 5 mg por inyección en bolo 10 ml de solución salina normal 24 horas antes de cada tratamiento de radioterapia RT: Mediante un acelerador lineal de 6 MeV utilizado a una FSD (<i>Focus to skin distance</i>) de 100 cm o teleterapia con cobalto-60 a una SSD (<i>Source to Surface Distance</i>) de 80 cm. La tasa de dosis se ajustó a alrededor de 80 cGy/min. Se administró una TmD mínima de 250 cGy/fracción en un programa de tres días a la semana hasta una TmD total de 5500 – 6000 cGy / en 7 – 8 semanas	HT: Thermotron RF-8. Se trata de un equipo capacitivo que genera radiaciones de radiofrecuencia (RF) de 8 MHz	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta completa (RC): curación clínica total el tumor a las 4 – 8 semanas del final de la radioterapia • Tasa libre de recurrencia: ausencia de recurrencia del tumor dentro del volumen de radiación al momento de la muerte o a los 5 años, lo que ocurra primero • Supervivencia a los cinco años: Supervivencia libre de enfermedad a los 5 años, incluidos aquellos casos que desarrollaron recurrencia que fue extirpada por un segundo procedimiento

Tabla M1.1. Características de los estudios de cabeza y cuello (continuación)

Estudio		Población		Intervención		Análisis
Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia	Variables de resultado
Svetitsky, 1990	54 RQT: 28 RQT+HT: 26 URRS	<p>Pacientes con carcinoma de laringe recurrente macroscópico después de laringectomía total y radioterapia posoperatoria (40 Gy)</p> <p>Todos los pacientes tenían carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado comprobado histológicamente. Las categorías T y N se asignaron utilizando los criterios de la UICC para el cáncer de laringe. Todos los pacientes de esta serie eran varones con una mediana de edad de 57 años (rango 33 – 67 años)</p>	ND	<p>QT: Metotrexato 15 mg, dos días a la semana, dosis total de 90 mg, y prospidinum 200 mg, dos días a la semana, dosis total de 1200 mg</p> <p>RT: 10 Gy de radiación gamma (Co 60) una vez por semana, dosis total de 30 Gy en tres semanas</p>	<p>HT: La hipertermia de ultra alta frecuencia de 39 Mhz. La salida máxima fue de 200W. Se mantuvo una temperatura intratumoral de 40 °C a 42 °C (promedio superior a 41 °C) durante 30 minutos. Se aplicó en tres días consecutivos, semanalmente, durante tres semanas. El primer día del tratamiento, la hipertermia fue seguida de irradiación. En el segundo y tercer día la hipertermia fue combinado con quimioterapia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta al tratamiento fue evaluada mediante dos observaciones con un intervalo de cuatro semanas de la siguiente manera: <ol style="list-style-type: none"> 1. Respuesta completa: definida como la desaparición completa del tumor 2. Respuesta parcial: reducción de más del 50 por ciento 3. Estable: sin cambios de tamaño 4. Sin respuesta: aumento de tamaño • Supervivencia desde el inicio de la terapia

Tabla M1.1. Características de los estudios de cabeza y cuello (continuación)

Estudio		Población		Intervención		Análisis
Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia	Variables de resultado
Datta, 1990	65 RT: 32 RT+HT: 33 India	Pacientes con carcinoma de cabeza y cuello de células escamosas confirmado histológicamente	Metástasis a distancia	RT: Radioterapia con telecobalto (dosis de 50 Gy en 5 semanas mediante el uso de dos campos opuestos paralelos que abarcan los linfáticos primario y regional. Se administró una dosis adicional de 10 a 15 Gy en 5 a 10 días en el sitio de la enfermedad macroscópica. La dosis tumoral diaria administrada fue de 2 Gy. Todos los campos fueron tratados diariamente	RT + HT: RT: con telecobalto HT: radiofrecuencia 27,12 MHz Siemens Ultraterm 607E Diathermia dispositivo 42,5 ± 0,5 °C. ≥ 20 min, dos veces por semana antes de la RT con un período de 72 h entre las dos sesiones para prevenir la termotolerancia; la irradiación se llevó a cabo 5 días a la semana	Respuesta al tratamiento tras 8 meses: <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta completa: desaparición completa de la enfermedad • Respuesta parcial: 50 % de reducción de la enfermedad • No respuesta: < 50 % de reducción de la enfermedad Complicaciones <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad a 18 meses • Tasa de supervivencia global y sin enfermedad a 18 meses
Pérez, 1991	113 RT: 60 RT+HT: 53 EE.UU.	Pacientes con tumores malignos superficiales de origen epitelial o mesenquimal con espesores < 5 cm <i>La mayoría de los pacientes presentaban tumores recurrentes o metastásicos</i>	ND	RT: 3200 cGy en 8 fracciones de 400 cGy dos veces por semana mediante electrones (9 – 15 MeV) en la mayoría de los pacientes u ocasionalmente con 60Co o 4 MV fotones	RT+HT: La misma dosis de irradiación seguida de HT dentro de los 15 a 30 minutos siguientes (42,5 °C durante 60 minutos dos veces por semana). HT con microondas 915 MHz	Respuesta al tratamiento Respuesta completa: desaparición del tumor tratado Efectos adversos

Tabla M1.1. Características de los estudios de cabeza y cuello (continuación)

Estudio		Población		Intervención		Análisis
Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia	Variables de resultado
Valdagni, 1994	41/ 44 nódulos RT: 23 RT+HT: 21 Italia	Pacientes con cáncer de cabeza y cuello de células escamosas T1-T3 con N3 nódulos cervicales inoperables (diámetro ≤ 7 cm y profundidad ≤ 5 cm) Karnofsky ≥ 60 Esperanza de vida ≥ 3 meses Sin tratamiento con RT o QT previo	ND	RT: Con aceleradores lineales de 6 o 12 MeV (haz de electrones o fotones) o una unidad de 60Co. Una dosis total de 64-70 Gy en fracciones de 2,0-2,5 Gy por día, cinco veces por semana. La dosis total promedio administrada al tumor fue de 67,05 Gy	RT+HT: RT: dosis promedio a este grupo de 67,85 Gy HT: se aplicó calor dos veces por semana (MA-I 50, BSD Medical Corporation, Salt Lake City, Utah, USA). En un rango de frecuencia de 280 – 300 MHz. El calor a 42,5 °C durante 30 minutos se suministró 20 – 25 minutos tras la irradiación	Respuesta nodal al tratamiento (criterios WHO) a los 3 meses: Respuesta completa: desaparición de afectación nodal Respuesta parcial: reducción del tamaño nodal > 50 % No respuesta: reducción tamaño nodal < 50 % o un incremento ≤ 25 % Progresión de la enfermedad: incremento del tamaño nodular ≥ 25 %
Huigol, 2010	56 RT: 26 RT+HT: 28 India	Pacientes con cáncer epitelial en cabeza y cuello confirmado histológicamente	Pacientes con metástasis Con cuello corto y grueso Con índice de Karnofsky < 70	RT: Radioterapia con telecobalto dosis de 70 Grey Gy en 7 semanas con fraccionamiento convencional para todos los pacientes. Los pacientes fueron tratados 5 días a la semana de lunes a viernes	RT+HT: RT: como el control HT: radiofrecuencia 8,2 MHz, durante 30 minutos después de un enfriamiento previo de 10 minutos. La HT se administró el mismo día de la semana, todas las semanas después de la radiación. Se planificaron de cinco a 5 – 7 sesiones de HT junto con radiación convencional para cada paciente	Respuesta al tratamiento 7 – 10 días: Respuesta completa: desaparición completa de la enfermedad Respuesta parcial: 50 % de reducción de la enfermedad Progresión de la enfermedad: incremento del tamaño del tumor Tasa de supervivencia

Tabla M1.1. Características de los estudios de cabeza y cuello (continuación)

Estudio	Población			Intervención		Análisis
Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia	VARIABLES de resultado
Kang, 2013	154 RQT: 78 RT+QT+HT: 76 China	Pacientes de 18 – 68 años con cáncer nasofaríngeo T1-4 N2-3 M0 confirmado histológicamente. Estadios III-IV Karnofsky ≥ 80	Metástasis a distancia Embarazo o lactancia Neoplasia maligna previa o concomitante QT, RT o inmunoterapia previa	RQT: RT 2Gy por día durante 5 días QT: cisplatino solo (80 mg/m ² /d, infusión intravenosa durante 2 horas en los días 1 y 22)	RQT+HT: RT y QT como el grupo control HT: con microondas de 915 MHz y diámetro de calentamiento externo de 80 mm o 150 mm; la temperatura superficial se mantuvo entre 41,5 °C y 42 °C, 45 min, 2 veces por semana y de 3 a 14 veces en total	Tasa de respuesta completa en el Tto de nódulos linfáticos Regresión del tamaño de tumor (criterios WHO) Tasa de supervivencia libre de enfermedad Tasa de supervivencia global
Zhao, 2014	83 RQT: 40 RQT+HT: 43 China	Pacientes con cáncer nasofaríngeo sin tratamiento previo Estadio II: 9 (11 %) Estadio III: 43 (52 %) Estadio IV: 31 (37 %) <i>Prevía ala aleatorización todos los pacientes recibieron QT con paclitaxel 135 – 175 mg/m² y cisplatino 60 – 90 mg/m² cada 3 semanas, durante dos ciclos</i>	Metástasis a distancia	RQT: 3D-CRT, con una dosis total prevista de 50 Gy al ganglio linfático cervical y de 70 a 74 Gy (2 Gy por fracción, en un curso de 7 semanas) al tumor. Con QT simultánea con cisplatino 30 mg/m ² , una vez por semana. Por último, todos recibieron (paclitaxel 135 – 175 mg/m ² , cisplatino 60 – 90 mg/m ² , cada 3 semanas durante cuatro ciclos)	RQT: igual que el grupo control HT: capacitiva por radiofrecuencia utilizando aplicadores HG-2000/NRL-002	Tasa de OS Tasa FDS Calidad de vida (EORTC QLQ-C30 (versión 3.0 y EORTC QLQ-H & N35)

Tabla M1.1. Características de los estudios de cabeza y cuello (continuación)

Estudio	Población			Intervención		Análisis
	Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia
Ren, 2021	120 QT: 60 QT+HT: 60 China	Pacientes entre 18 – 75 años con carcinoma oral de células escamosas confirmado histológicamente, resecable en estadio III y IVA (T1-3N1M0 o T1 3N2M0 o T4aNO 2M0 según el sistema Union for International Cancer Control, 2002)	Cánceres o metástasis a distancia Cirugía de ganglios linfáticos o de tumores primarios (excepto biopsia para diagnóstico) QT o RT previa Creatinina < 30 ml/min Otros tumores malignos dentro de los 5 años	QT neoadyuvante de inducción con 5-fluorouracil, cisplatino and docetaxel (TPF) Seguido de cirugía y RT postquirúrgica	QT neoadyuvante TPF+HT: por ultrasonido (Centro de Ingeniería de Shanghai Med-X para Equipos Médicos y Tecnología afiliado a la Universidad Jiao Tong de Shanghai) Seguido de cirugía y RT postquirúrgica	Variable primaria: Respuesta al tratamiento según Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.0. Variables secundarias: Toxicidad: según The Common Terminology Criteria for AE Supervivencia libre de enfermedad Supervivencia global

RT: radioterapia; HT: hipertermia; QT: quimioterapia; RQT: radioquimioterapia, ND: no descrito; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: estabilización de la enfermedad; PE: progresión de la enfermedad; OS: supervivencia global; FDS: supervivencia libre de enfermedad

Termometría de los estudios de tumores de cabeza y cuello

Tabla M1.2. Termometría del tratamiento con hipertermia de los estudios de tumores de cabeza y cuello

Estudio	Equipamiento HT	Método de termometría	Temperatura mínima (°C)	Temperatura máxima (°C)	Tiempo (min)	Notas
Egawa, 1989	Capacitativo radiofrecuencia Microondas	Thermister o thermocouples en el centro el tumor	39 °C	45 °C	< 119 (n = 4) 120 – 239 (n = 17) 249 – 299 (n = 8) 300 < (n = 15)	Datos de todos los pacientes con tumores superficiales. No hay datos desagregados para cabeza y cuello
Valdagni, 1994	MA-I 50, BSD Medical Corporation, Salt Lake City, Utah, USA.	Termometría multipunto con sondas Bowman en al menos, cinco puntos intra y peritumorales y en tres sitios en la piel	< 40,0 – 43,9 °C	40,3 – 54,2 °C	ND	No encontraron correlación entre respuesta al tratamiento a los 3 meses y los parámetros térmicos
Datta, 1990	Radiofrecuencia 27,12 MHz Siemens Ultraterm 607E diathermia	Thermocouple de cobre Eureka en el centro el tumor	ND	ND	ND	Las lecturas de temperatura se realizaron a intervalos de 15 min mientras se apagaba el aparato de diatermia. El tratamiento se continuó hasta alcanzar una temperatura de $42,5 \pm 0,5$ °C que se mantuvo durante al menos 20 min
Pérez, 1991	Microondas 915 MHz	<ul style="list-style-type: none"> •Sondas thermistor o thermocouple •Sondas Bowman o sensores de fibra óptica Christensen Todas en el centro del tumor	ND	ND	ND	Solo el 52 % de los pacientes del grupo hipertermia recibieron al menos 4 sesiones a 42,5 °C durante 45 min
Huigol, 2010	Dispositivo de radiofrecuencia Theratron a 8,2 MHz	Sonda thermistor cuando fue posible	ND	< 44 °C	ND	La temperatura media fue 42,3 °C

Tabla M1.2. Termometría del tratamiento con hipertermia de los estudios de tumores de cabeza y cuello (continuación)

Estudio	Equipamiento HT	Método de termometría	Temperatura mínima (°C)	Temperatura máxima (°C)	Tiempo (min)	Notas
Kang, 2013	Dispositivo de microondas de 915 MHz Pingliang 778WR-L-4 (Sunostick Medical Technology Co., Ltd, London, UK)	SYI Thermal System (Sunostick Medical Technology Co., Ltd, London, UK) en el centro del tumor y zonas adyacentes	ND	ND	ND	a los 3 meses del tratamiento, la tasa de regresión de los ganglios linfáticos cervicales fue del 85,7 % y 64,3 % en pacientes con tratamiento T90 ≥ 43 °C y aquellos con tratamiento T90 < 43 °C, y 97,6 % y 85,7 % a los 5 años del tratamiento. La diferencia entre los pacientes con tratamiento T90 ≥ 43 °C y aquellos con tratamiento T90 < 43 °C fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$)
Zhao, 2014	Dispositivo de radiofrecuencia HG-2000/NRL-002	Sistema de sondas termocouple	ND	ND	ND	Especifican que la temperatura en el tumor debía ser 43 °C, pero no aportan datos
Ren, 2021	Ultrasonidos Shanghai Med-X Engineering Center for Medical Equipment and Technology affiliated to Shanghai Jiao Tong University	Sensor en el tumor	38,0 °C	44 °C	28,71 min	Se aplicaron diez campos hipertérmicos por paciente y un total de 600 campos hipertérmicos. De estos campos, 6 tenían una temperatura de tratamiento inferior a 40,0 °C, 13 tenían una temperatura de tratamiento entre 42 °C y 44 °C, y los otros 581 tenían una temperatura de tratamiento entre 40,0 °C y 42 °C

ND: no descrito

*

Calidad de la evidencia: GRADE. Estudios de tumores de cabeza y cuello

Tabla M1.3. Calidad de la evidencia: GRADE de los estudios de tumores de cabeza y cuello

Evaluación de la calidad										
Nº estudios	Diseño estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Calidad*	Importancia desenlace
							HT	Co		
Respuesta completa al tratamiento										
9	ECA	-2 Limitaciones serias por ausencia de cegamiento (-1) > 50 % de los estudios no se puede valorar correctamente el sesgo de selección y en la mayoría de ellos el sesgo de información selectiva (-1)	No $I^2 = 21\%$ (baja)	No Las comparaciones son directas y el resultado medido también	No El IC del estimador es (1,07 – 1,72). IC de los estudios similar al del efecto global y no engloba el valor nulo	Pocos estudios para valorar sesgo de publicación	340	355	Baja	Crítica*
Respuesta global al tratamiento										
7	ECA	-2 Limitaciones serias por ausencia de cegamiento (-1) > 50 % de los estudios no se puede valorar correctamente el sesgo de selección y en la mayoría de ellos el sesgo de información selectiva (-1)	-1 $I^2 = 45\%$ (moderada)	No Las comparaciones son directas y el resultado medido también	-1 El IC del estimador es (0,93 – 1,32). El IC engloba el valor nulo, por lo tanto, el efecto de la HT puede aportar beneficios o perjuicio	Pocos estudios para valorar sesgo de publicación	251	264	Muy baja	Crítica*

Tabla M1.3. Calidad de la evidencia: GRADE de los estudios de tumores de cabeza y cuello (continuación)

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Calidad*	Importancia desenlace
Nº estudios	Diseño estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HT	Co		
Control de la enfermedad (DCR)										
5	ECA	-2 Limitaciones serias por ausencia de cegamiento (-1) No se puede valorar correctamente el sesgo de selección y en la mayoría de ellos el sesgo de información selectiva (-1)	-1 $I^2 = 58\%$ (alta)	No Las comparaciones son directas y el resultado medido también	-1 El IC del estimador es (0,85 – 3,11). El IC engloba el valor nulo, por lo tanto, el efecto de la HT puede aportar beneficios o perjuicio	Pocos estudios para valorar sesgo de publicación	203	214	Muy baja	Crítica*
Supervivencia global (OS)										
7	ECA	-2 Limitaciones serias por ausencia de cegamiento (-1) > 50 % de los estudios no se puede valorar correctamente el sesgo de selección y en la mayoría de ellos el sesgo de información selectiva (-1)	-1 $I^2 = 73\%$ (alta)	No Las comparaciones son directas y el resultado medido también	-1 El IC del estimador es (0,85 – 3,11). El IC engloba el valor nulo, por lo tanto, el efecto de la HT puede aportar beneficios o perjuicio	Pocos estudios para valorar sesgo de publicación	277	285	Muy baja	Crítica*

Tabla M1.3. Calidad de la evidencia: GRADE de los estudios de tumores de cabeza y cuello (continuación)

Evaluación de la calidad										Nº de pacientes		Calidad*	Importancia desenlace	
Nº estudios	Diseño estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HT	Co						
Supervivencia libre de enfermedad (DFS)														
3	ECA	-2 Limitaciones serias por ausencia de cegamiento (-1) No se puede valorar correctamente el sesgo de selección y en la mayoría de ellos el sesgo de información selectiva (-1)	No $I^2 = 0 \%$	No Las comparaciones son directas y el resultado medido también	No El IC del estimador es (1,49 – 3,92). El IC no engloba el valor nulo	Pocos estudios para valorar sesgo de publicación	125	131	Baja	Crítica*				

*Calidad Grade (Aguayo-Albasini, Flores-Pastor y Soria-Aledo, 2014)

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

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

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

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

HT: grupo hipertermia; Co: grupo control; IC: intervalo de confianza

Análisis de influencia en tumores de cabeza y cuello

Respuesta completa (RC)

Figura M1.1. Gráfica de Baujot para detectar los estudios que contribuyen a la heterogeneidad en la RC de tumores de cabeza y cuello

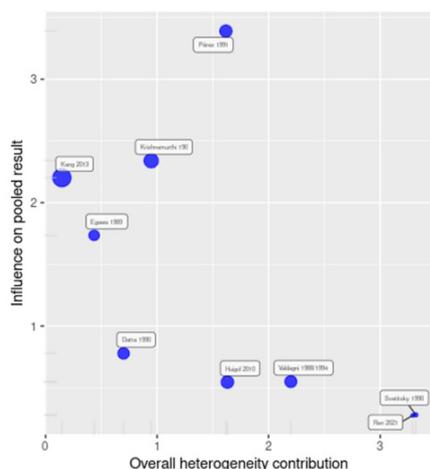
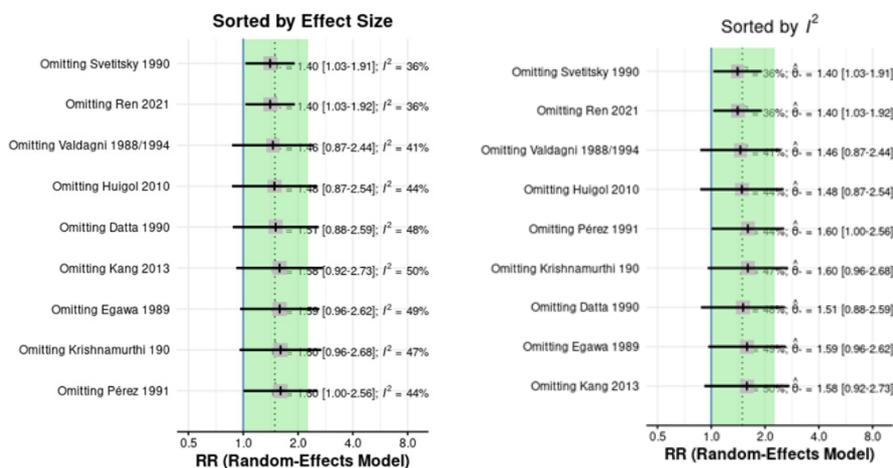


Figura M1.2. Diagramas de bosque ordenados por el tamaño del efecto agrupado y por el valor I^2 de los efectos agrupados de RC recalculados con un estudio omitido cada vez



Respuesta global u objetiva (RG)

Figura M1.3. Gráfica de Baujot para detectar los estudios que contribuyen a la heterogeneidad en la RG de tumores de cabeza y cuello

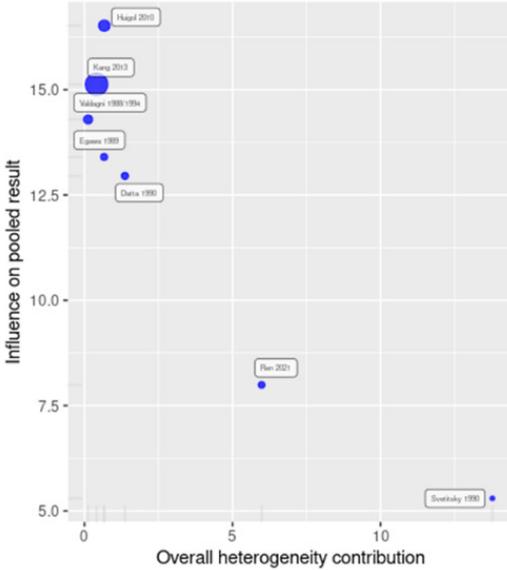
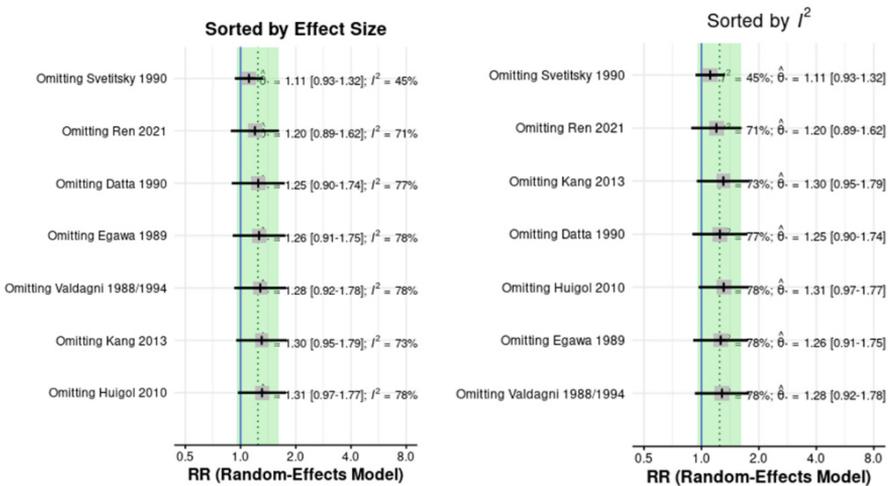


Figura M1.4. Diagramas de bosque ordenados por el tamaño del efecto agrupado y por el valor I^2 de los efectos agrupados de RG recalculados con un estudio omitido cada vez



Control de la enfermedad (DCR)

Figura M1.5. Gráfica de Baujot para detectar los estudios que contribuyen a la heterogeneidad en la DCR de tumores de cabeza y cuello

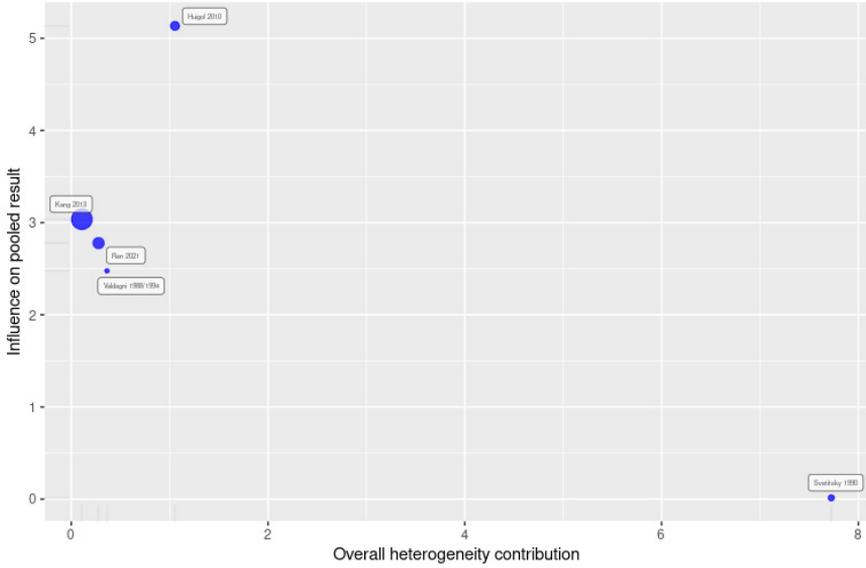


Figura M1.6. Diagrama de bosque ordenados por el tamaño del efecto agrupado de la DCR recalculados con un estudio omitido cada vez

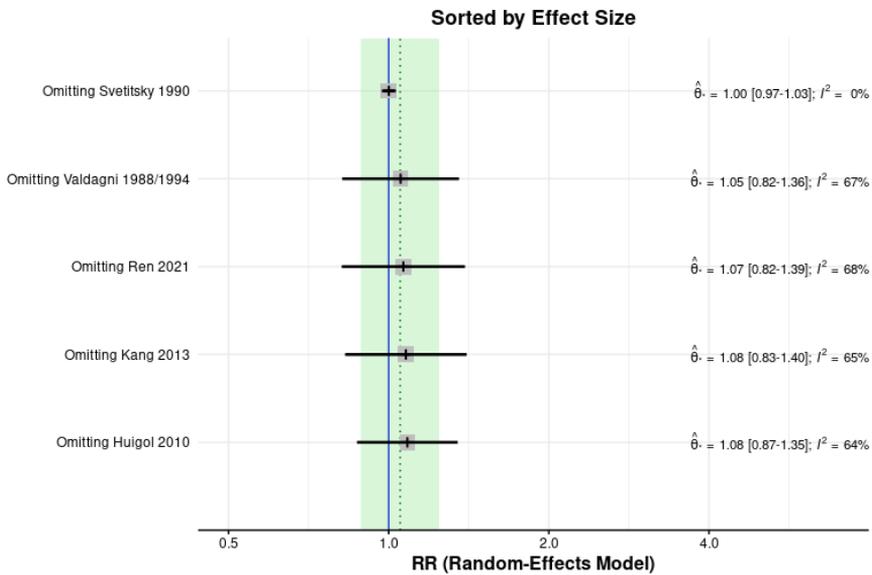
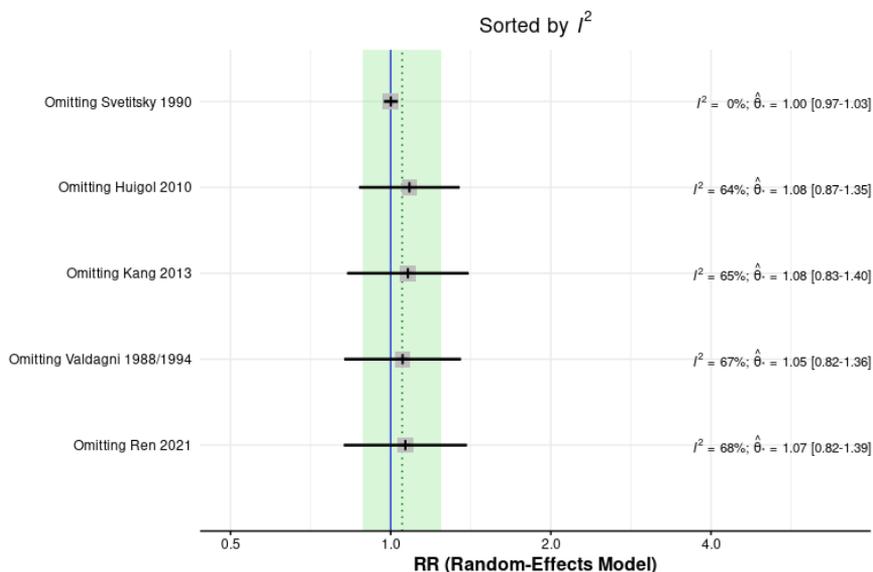


Figura M1.7. Diagrama de bosque ordenados por el valor I^2 de los efectos agrupados de la DCR recalculados con un estudio omitido cada vez



Supervivencia global (OS)

Figura M1.8. Gráfica de Baujot para detectar los estudios que contribuyen a la heterogeneidad en la OS de tumores de cabeza y cuello

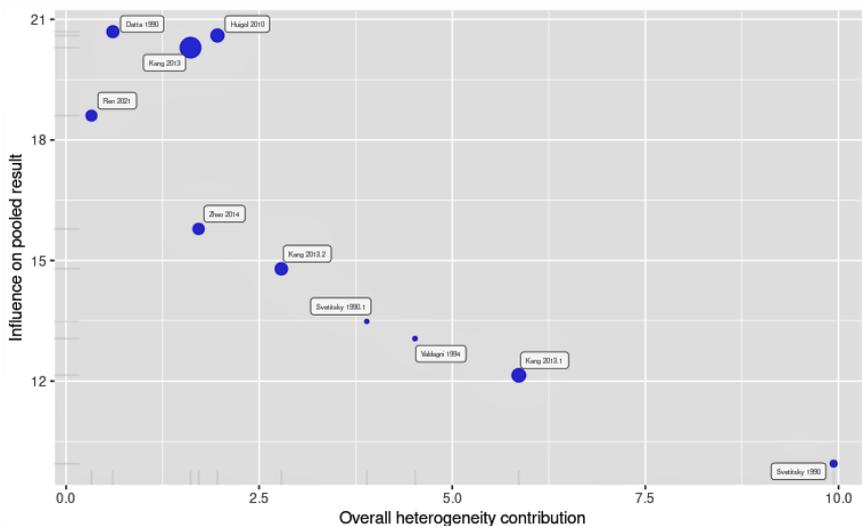
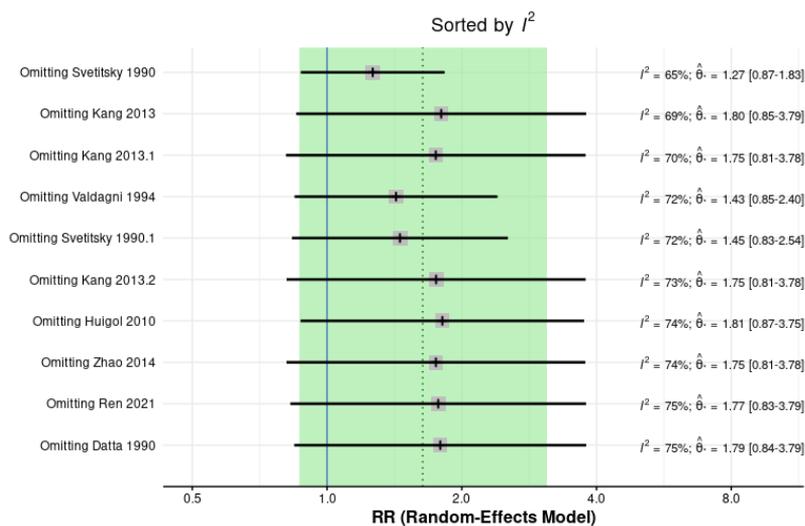
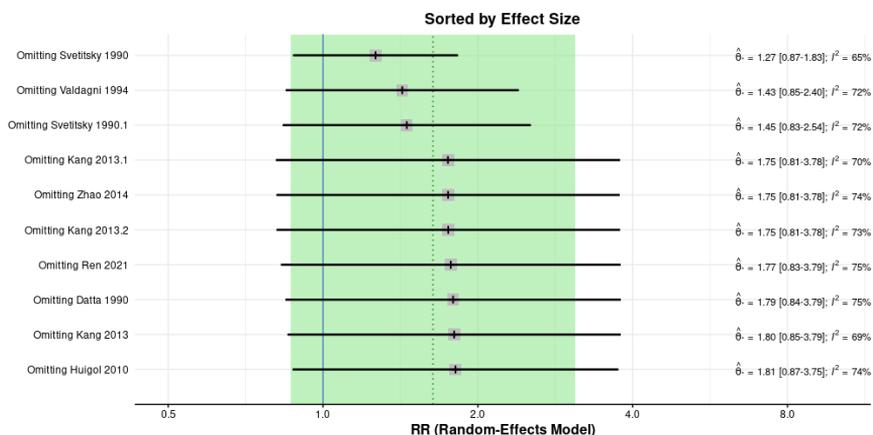


Figura M1.9. Diagramas de bosque ordenados por el tamaño del efecto agrupado y por el valor I2 de los efectos agrupados de la OS recalculados con un estudio omitido cada vez



M2_tumores digestivos

Características de los estudios en tumores digestivos

Tabla M2.1. Características de los estudios de tumores digestivos						
Estudio	Población			Intervención		Análisis
Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia	Variables de resultado
Trotter, 1996	73 RT: 37 RT+HT: 36 Australia	Pacientes con adenocarcinoma rectal localmente recurrente o primario inoperable con parámetros hematológicos adecuados y recurrencia local con y sin metástasis a distancia	Irradiación previa al campo de tratamiento planificado o quimioterapia citotóxica previa Enfermedades potencialmente mortales como las metástasis hepáticas extensas	RT: convencional de haz externo con una dosis máxima de 5000 cGy administrada en fracciones de 180 cGy durante 6 semanas	RT: convencional de haz externo con una dosis máxima de 600 – 4000 cGy administrada durante 5 – 6 semanas HT: mediante un dispositivo de microondas en fase anula de 434 mHz (Annular Phased Array, Tronado, Hamburg, Germany)	Supervivencia Respuesta local al tratamiento (RC, RP, EE, PE) Calidad de vida

Tabla M2.1. Características de los estudios de tumores digestivos (continuación)

Estudio		Población		Intervención		Análisis
Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia	Variables de resultado
Dutch Deep Hyperthermia Trial (van der Zee, 2000)	143 RT: 71 RT+HT: 72 Países Bajos	Pacientes con cáncer de recto primario localmente avanzado (17 %) o recurrente (83 %) Estadio M0-1: El 19 % de los pacientes presentaban metástasis Con una expectativa de vida \geq 6 meses Con una puntuación $<$ 2 en la escala de estado funcional de la WHO	Marcapasos o implantes metálicos en la región pélvica mayores de 10 cm (por ejemplo, prótesis de cadera)	RT: De haz externo, los pacientes recibieron dosis totales de 46 a 50 Gy en fracciones de 1,8 a 2,3 Gy directamente al tumor y a los ganglios linfáticos pélvicos regionales. Más un refuerzo de 10 a 24 Gy a la masa tumoral si era posible. Varios pacientes recibieron dosis totales de 50 Gy con la intención de lograr la reseccabilidad	RT+HT: RT de referencia. HT: se utilizaron diferentes sistemas: el sistema BSD-2000 en Rotterdam (BSD Medical Corporation, Salt Lake City, UT, EE.UU.) el sistema aplicador de 4 guías de onda en Amsterdam y el aplicador coaxial TEM en Utrecht (sistemas hechos a la medida) 60 min a 42 °C, o (generalmente) durante una duración total máxima de 90 min	Principales: La respuesta al tratamiento evaluando la respuesta completa a los 3 meses del tratamiento y el control local de la enfermedad Secundarias: Toxicidad: criterios RTOG Supervivencia

Tabla M2.1. Características de los estudios de tumores digestivos (continuación)

Estudio		Población		Intervención		Análisis
Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia	VARIABLES de resultado
Schulze, 2006	137 RQT: 68 RQT+HT: 69 Alemania	Pacientes con cáncer de recto NO metastásico localmente avanzado confirmado histológicamente	Enfermedad maligna previa QT previa	RQT: (1) RT: 5 días / semana con una fracción de 1,8 Gy en el punto de referencia. La dosis total del punto de referencia fue de 45 Gy, con una dosis máxima de menos de 50 Gy (2) QT: 50 mg leucovorina por infusión intravenosa durante 30 minutos, seguidos de un bolo de 5-fluorouracilo (300 mg/m ² por día en el primer ciclo y 350 mg/m ² en el segundo)	RQT igual que el grupo control HT: aplicada con un dispositivo BSD 2000s (BSD Medical Corporation, Salt Lake City, Utah) SIGMA 60-ring applicator	<ul style="list-style-type: none"> Calidad de vida (GIQLI scores): Se pidió a los pacientes que respondieran las preguntas del cuestionario GIQLI en cuatro momentos: antes del inicio de la terapia neoadyuvante (TP1; media: 88 ± 2 días antes de la cirugía), después del final de la terapia neoadyuvante (TP2; media: 9 ± 2 días antes de la cirugía), temprano después de la intervención quirúrgica (TP3; media: 53 ± 4 días después de la cirugía) y durante el seguimiento a largo plazo (TP4; media: 849 ± 77 días después de la cirugía). El cuestionario GIQLI se entregó a todos los pacientes en cada momento. La participación de los pacientes fue voluntaria. Se excluyeron del análisis las series incompletas de cuestionarios respondidos Toxicidad (OMS) y efectos adversos (LENT SOMA)

Tabla M2.1. Características de los estudios de tumores digestivos (continuación)

Estudio		Población		Intervención		Análisis
Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia	Variabes de resultado
Shchepotin, 1994	100 RT: 98 RT+HT: 95 EE.UU. Ucrania	Pacientes consecutivos con cáncer gástrico, con diagnóstico reciente y sin tratamiento previo	ND	RT + cirugía: Radioterapia intensiva de haz externo (5 Gy/día, con una dosis total de 20Gy) seguida de cirugía	HT+RT+cirugía: N = 95 radioterapia intensiva preoperatoria de haz externo con hipertermia local de microondas seguida de cirugía. HT aplicada con un sistema de calentamiento por microondas desarrollado en el Centro Científico Oncológico de Ucrania con un aplicador cilíndrico especial (diámetro 9 cm)	Supervivencia: Tasa de supervivencia (%) a 3 y 5 años
Lyu, 2014	69 RT: 34 RT+HT: 35 China	Pacientes con cáncer gástrico recurrente tras cirugía con: Esperanza de vida \geq 3 meses sin QT previa edad de 20 años a < 80 años Zubrod Score 0 – 1 diagnóstico confirmado histológicamente de carcinoma gástrico recurrente postoperación Capacidad de ingerir líquidos y sólidos lesiones medibles o no medibles según los criterios RECIST Funciones orgánicas adecuadas	Otro cáncer activo ascitis severa que requiere drenaje neuropatía periférica grado 2 o severa fibrosis pulmonar pneumonitis intersticial historial de QT o RT para cáncer gástrico	RT: RT tridimensional en el tumor y ganglios linfáticos regionales. 5 – 6 semanas con una dosis total 45 – 54 Gy en fracciones diarias de 1,8 Gy	RT + HT: RT como el grupo de referencia HT: HT de radiofrecuencia con un dispositivo SR1000 RF thermotherapy system (Xianke Co. Ltd, Shenzhen, China). Se ajustó la potencia para mantener una temperatura de 41 – 43 °C	Primarias: Supervivencia global Secundarias: Supervivencia libre de progresión de la enfermedad Tasa de respuesta Seguridad

Tabla M2.1. Características de los estudios de tumores digestivos (continuación)

Estudio		Población		Intervención		Análisis
Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia	VARIABLES de resultado
Fang, 2019	118 QT: 63 QT+HT: 55 China	Pacientes con cáncer gástrico estadio III-IV Sin enfermedad hepática, renal o cardíaca obvia y Karnofsky \geq 70 puntos	ND	QT: S-1 80 mg/m ² + oxalipaltino 130 mg/m ²	QT+HT: QT de referencia HT: hipertermia regional abdominal dos veces por semana desde el comienzo hasta el final de la quimioterapia; con un dispositivo (tipo NRL-002, Jilin Maida Co., Jilin, China) que utiliza ondas de 36,40 MHz como fuente de calor	Primarias: Proporción de pacientes con respuesta objetiva (RC+RP) Proporción de pacientes con control de la enfermedad (RC+RP + enfermedad estable) Secundarias Supervivencia general seguridad del tratamiento (criterios del <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0.</i>)

Tabla M2.1. Características de los estudios de tumores digestivos (continuación)

Estudio		Población		Intervención	Análisis	
Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia	Variables de resultado
Dong & Wu, 2016	80 RT: 40 RT+HT:40 China	Pacientes con carcinoma hepatocelular primario	Cánceres hepáticos secundarios Disfunciones hepáticas, renales y de la coagulación sanguínea Graves trastornos cardíacos Graves enfermedades cerebrales Esperanza de vida < 2 meses	RT tridimensional	RT+HT: RT tridimensional HT: dispositivo de radio frecuencia, La frecuencia fue ajustada a 40 MHz y se administró en sesiones de 1h de duración 1 – 2 veces por semana a 600W de potencia	A corto plazo: 3 meses RC: respuesta completa: desaparición de todos los síntomas clínicos y las lesiones RP: respuesta parcial: mejora significativa de los síntomas clínicos y reducción de las lesiones en más del 50 %; EE: estabilización de la enfermedad: alivio de los síntomas clínicos y reducción de las lesiones 25 – 50 %; Progresión de la enfermedad: no significativa mejoría de los síntomas clínicos y no significativa cambios en la(s) lesión(es) o incluso aparición de nueva(s) lesión(es) Tasa efectiva de tratamiento (DCR): fue la suma de remisión completa + remisión parcial + estabilización) / total número de pacientes inscritos x 100 % A medio plazo: 6 y 12 meses Tasa de recurrencia Mortalidad

RT: radioterapia; HT: hipertermia; QT: quimioterapia; ND: no descrito; Tto: tratamiento; GIQLI: *Gastrointestinal Quality of-life Index*

Termometría de los estudios de tumores digestivos

Tabla M2.2. Termometría del tratamiento con hipertermia de los estudios incluidos en tumores digestivos						
Estudio	Equipamiento HT	Método de termometría	Temperatura mínima	Temperatura máxima	Tiempo medio*	Notas
Trotter, 1996	Termómetro fluoróptico (Luxton modelo 20006, Mountain View, CA, EE.UU.)	El plan para realizar mediciones regulares de temperatura utilizando un termómetro fluoróptico (Luxton modelo 20006, Mountain View, CA, EE.UU.) colocado bajo control de TC resultó difícil de implementar en la práctica, principalmente debido al aislamiento geográfico del centro de tratamiento del dpto. de radiología	ND	ND	ND	Sin información de las temperaturas alcanzadas. Aportaban el tiempo (mediana y rango) de tratamiento; el número de sesiones; la duración de las sesiones y la potencia
Dutch Deep Hyperthermia Trial (van der Zee 2000)	En un centro se usó el BSD-2000 (BSD Medical Corp., Salt Lake City, UT). En los otros centros, se utilizaron sistemas personalizados: un sistema aplicador de cuatro guías de ondas en Ámsterdam y un aplicador Coaxial TEM en Utrecht	En Rotterdam, se colocaron sondas Bowman en la vagina En los otros dos centros zonas <i>thermocouple multisenso</i>	ND	ND	ND	
Shchepotin, 1994	Sistema de calentamiento por microondas desarrollado en el Centro Científico Oncológico de Ucrania con un aplicador cilíndrico especial (diámetro 9 cm)	La temperatura se midió mediante una sonda nasogástrica delgada con dos microtermopares de cobre constante insertados en el estómago adyacentes al tumor	ND	ND	ND	No fue posible medir la temperatura en 38 pacientes (40 %). En 42 pacientes (44,2 %) se alcanzaron los 42,5 °C y en 15 (15,8 %) la temperatura máxima alcanzada fue menor de 40 °C

Tabla M2.2. Termometría del tratamiento con hipertermia de los estudios incluidos en tumores digestivos (continuación)

Estudio	Equipamiento HT	Método de termometría	Temperatura mínima	Temperatura máxima	Tiempo medio ^a	Notas
Lyu, 20014	Dispositivo SR1000 RF thermotherapy system (Xianke Co. Ltd, Shenzhen, China)	No describen cómo miden la temperatura de HT	ND	ND	ND	Se ajustó la potencia para mantener una temperatura de 41 – 43 °C
Fang, 2019	Dispositivo tipo NRL-002, (Jilin Maida Co., Jilin, China)	Se colocaron sondas de termómetro en la cavidad abdominal mediante abdominocentesis y en la superficie de la piel en el área de hipertermia del recto	ND	ND	ND	Durante la hipertermia, la temperatura se monitoreaba en tiempo real. En general, la temperatura del centro del tumor se elevó al rango objetivo en 10 a 15 minutos, T90 fue de 42 a 43 °C y el calentamiento duró 60 minutos
Dong & Wu, 2016	Dispositivo de radio frecuencia, la frecuencia fue ajustada a 40 MHz y se administró en sesiones a 600W de potencia	ND	ND	ND	ND	Se registró la curva de temperatura y potencia de cada sesión de calentamiento y la temperatura de la superficie de la piel controlada fue de aproximadamente 41°C. No describen el método usado de sondas para determinar la temperatura en el tumor

ND: no descrito

Calidad de la evidencia: GRADE. Estudios en tumores digestivos

Tabla M2.3. Calidad de la evidencia: GRADE de los estudios de tumores digestivos

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Calidad*	Importancia desenlace
Nº estudios	Diseño estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HT	Co		
Respuesta completa al tratamiento										
5	ECA	-2 Limitaciones serias por ausencia de cegamiento, imposibilidad de valorar el sesgo de información selectiva y más del 50 % de los estudios no describen método de aleatorización	No $I^2 = 0\%$ (baja)	No Las comparaciones son directas y el resultado medido también	No El IC del estimador es 1,01 – 1,98 El IC no engloba el valor nulo		238	245	Baja	Crítica*
Respuesta global al tratamiento										
4	ECA	-2 Limitaciones serias por ausencia de cegamiento, imposibilidad de valorar el sesgo de información selectiva y más del 50 % de los estudios no describen método de aleatorización	No $I^2 = 0\%$ (baja)	No Las comparaciones son directas y el resultado medido también	No El IC del estimador es 1,05 – 1,59 El IC no engloba el valor nulo		166	174	Baja	Crítica

Tabla M2.3. Calidad de la evidencia: GRADE de los estudios de tumores digestivos (continuación)

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Calidad*	Importancia desenlace
Nº estudios	Diseño estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HT	Co		
Control local de la enfermedad (DCR)										
5	ECA	-2 Limitaciones serias por ausencia de cegamiento, imposibilidad de valorar el sesgo de información selectiva y el 50 % de los estudios no describen método de aleatorización	-1 Hay inconsistencia $I^2=61$ % (alta)	No Las comparaciones son directas y el resultado medido también	-1 El IC del estimador es 0,89 – 1,50 y engloba el valor nulo, por lo tanto, el efecto de la HT puede suponer un beneficio o un perjuicio		238	245	Muy Baja	Crítica
Supervivencia global (OS)										
5	ECA	-2 Limitaciones serias por ausencia de cegamiento, imposibilidad de valorar el sesgo de información selectiva y el 50 % de los estudios no describen método de aleatorización	No $I^2=0$ % (baja)	No Las comparaciones son directas y el resultado medido también	-1 El IC del estimador es (0,98 – 1,18) El IC engloba el valor nulo, por lo tanto, el efecto de la HT puede suponer un beneficio o un perjuicio		413	418	Muy Baja	Crítica

Tabla M2.3. Calidad de la evidencia: GRADE de los estudios de tumores digestivos (continuación)

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Calidad*	Importancia desenlace
Nº estudios	Diseño estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HT	Co		
Tiempo de supervivencia global										
3	ECA	-2 Limitaciones serias por ausencia de cegamiento, imposibilidad de valorar el sesgo de información selectiva y el 50 % de los estudios no describen método de aleatorización	-1 Los resultados de los estudios son contradictorios	No Las comparaciones son directas y el resultado medido también	-		126	109	Muy baja	Crítica*
Progresión local de la enfermedad										
2	ECA	-2 Limitaciones serias por ausencia de cegamiento, imposibilidad de valorar el sesgo de información selectiva y el 50 % de los estudios no describen método de aleatorización	No $I^2=0$ % (baja)	No Las comparaciones son directas y el resultado medido también	-1 El IC del estimador es (0,29 – 3,34) y engloba el valor nulo, por lo tanto, el efecto de la HT puede suponer un beneficio o un perjuicio		71	71	Muy baja	Crítica*

*Calidad Grade (Aguayo-Albasini, Flores-Pastor y Soria-Aledo, 2014)

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

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

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

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

HT: Grupo hipertermia; Co: Grupo Control; IC: intervalo de confianza

Análisis de influencia en tumores digestivos

Control de la enfermedad (DCR)

Figura M2.1. Gráfica de Baujot para detectar los estudios que contribuyen a la heterogeneidad en el control de la enfermedad de tumores digestivos

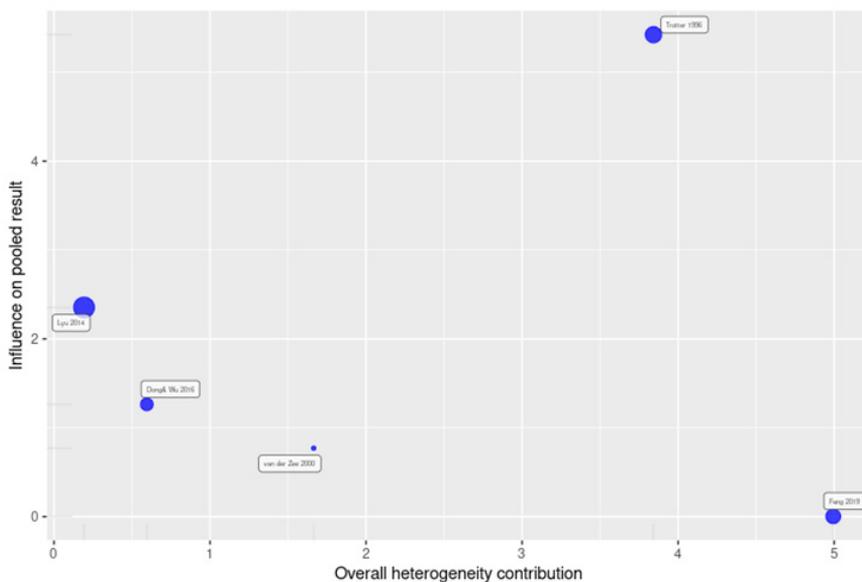
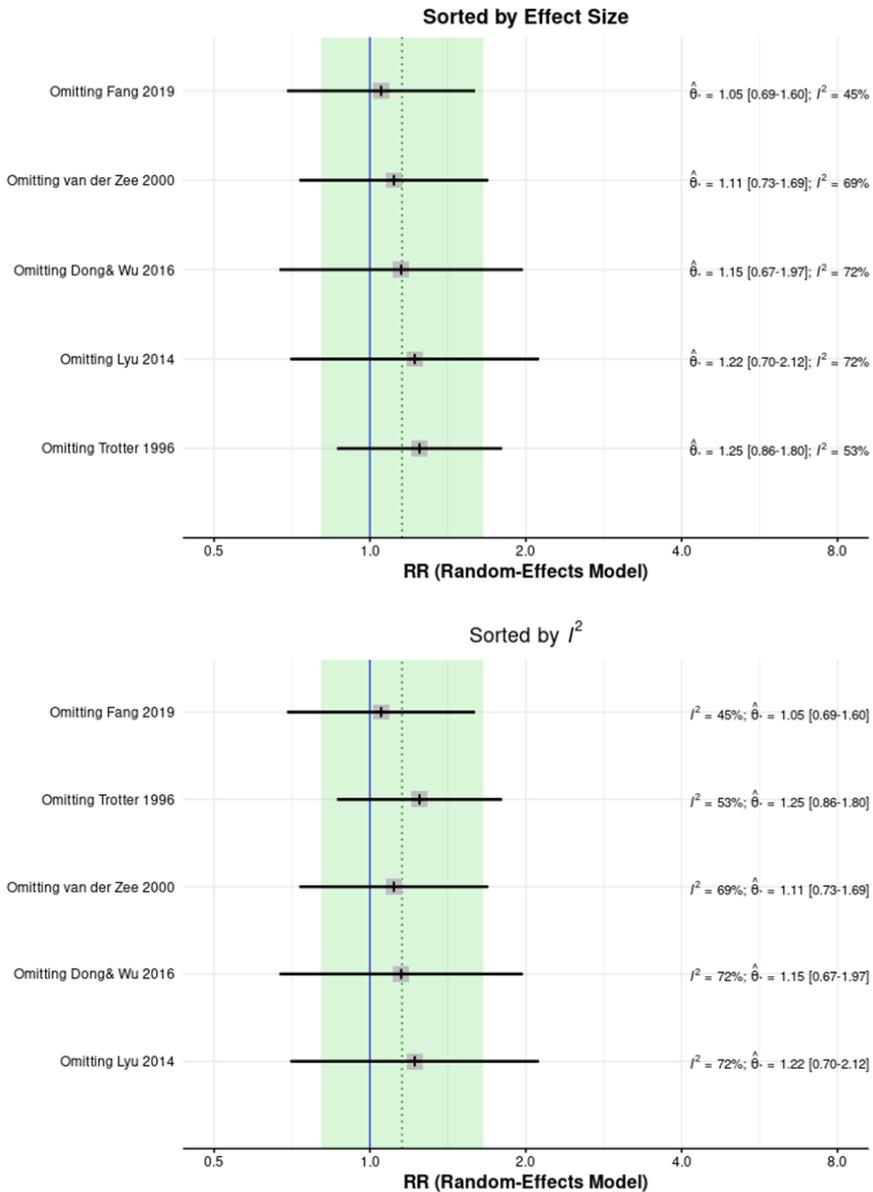


Figura M2.2. Diagramas de bosque ordenados por el tamaño del efecto agrupado y por el valor I^2 de los efectos agrupados recalculados con un estudio omitido cada vez



M3_tumores ginecológicos

Características de los estudios en tumores digestivos

Tabla M3.1. Características de los estudios de la indicación ginecológica						
Estudio	Población			Intervención		Análisis
Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia	Variables de resultado
Dutch Deep Hyperthermia Trial (van der Zee, 2000, 2002; Franckena, 2008)	114 RT: 56 RT+HT: 58 Países Bajos	Pacientes con cáncer de cérvix con estadios FIGO: IIB (con extensión eparametrial) IIIB (extensión a la pared pelviana, hidronefrosis o disfunción renal) IV (el carcinoma de estadio IV se extiende más allá de la pelvis verdadera o invade la mucosa de la vejiga y/o del recto) confirmados histológicamente La supervivencia esperada \geq 6 meses y la puntuación de rendimiento de la OMS $<$ 2	Marcapasos o implantes metálicos en la región pélvica mayores de 10 cm (por ejemplo, prótesis de cadera)	RT: De haz externo, 23 a 28 fracciones de 1,8 a 2,0 Gy al tumor y a los ganglios pélvicos. De ser factible, se administró un refuerzo de braquiterapia a una dosis total de 17 Gy	RT+HT: RT de referencia HT: se utilizaron diferentes sistemas: el sistema BSD-2000 en Rotterdam (BSD Medical Corporation, Salt Lake City, UT, EE.UU.), el sistema aplicador de 4 guías de onda en Amsterdam y el aplicador coaxial TEM en Utrecht (sistemas hechos a la medida) 60 min a 42 °C, o (generalmente) durante una duración total máxima de 90 min	Principales: La respuesta al tratamiento evaluando la respuesta completa (RC), la respuesta parcial (PR) y sin cambios (NC) Duración del control local Secundarias: Toxicidad: criterios RTOG Supervivencia

Tabla M3.1. Características de los estudios de la indicación ginecológica (continuación)

Estudio		Población		Intervención		Análisis
Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia	VARIABLES de resultado
Harima, 2001	40 RT: 20 RT+HT: 20 Japón	Pacientes con carcinoma de cuello uterino histológicamente probado (1) En estadio IIIB de la FIGO (2) Estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0 ± 2 (3) Sin QT, RT o cirugías previas (4) Con adecuada función de la médula ósea, del hígado y de los riñones (5) Ausencia de neoplasias malignas concomitantes (6) Consentimiento informado	Pacientes con marcapasos o aquellos con una capa de grasa subcutánea superior a 4 cm	RT: Con acelerador lineal de 6 MeV. Se dirigió un total de 30,6 Gy a toda la pelvis, con una dosis adicional a los parametrios con blindaje central para un total de 52,2 Gy. Las fracciones fueron de 1,8 Gy diarios, administrados 5 días a la semana. Además, se administró braquiterapia de dosis alta de iridium 192 en fracciones de 7,5 Gy una vez por semana para un total de 30 Gy hasta el punto A	RT+HT: RT: como grupo referencia HT: dispositivo de calentamiento capacitivo de radiofrecuencia (Thermotron RF-8, Yamamoto Vinita Co., Osaka, Japón), que utiliza ondas electromagnéticas de radiofrecuencia de 8 MHz como fuente de calor. La potencia de salida osciló entre 800 ± 1500 W. La hipertermia generalmente se aplicó dentro de los 30 minutos posteriores a la radioterapia externa, por un total de 60 min, una vez por semana con tres sesiones totales	Principales: La respuesta al tratamiento evaluando la respuesta completa (RC), la respuesta parcial (PR) y sin cambios (NC) Supervivencia global Secundaria: Toxicidad: criterios RTOG Supervivencia libre de enfermedad

Tabla M3.1. Características de los estudios de la indicación ginecológica (continuación)

Estudio		Población		Intervención		Análisis
Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia	Variables de resultado
Harima, 2016	101 RQT: 50 RQT+HT: 51 Japón	Pacientes con cáncer de cérvix en estadios FIGO IB bulky (4 cm diámetro), IIA, IIB, IIIA, IIIB o IVA. ECOG entre 0-2. Sin RT, QT o cirugía previa, ganglios linfáticos negativos para metástasis; sin cáncer doble; sin marcapasos; función hematológica adecuada; funciones renales, hepáticas y cardíacas adecuadas, electrocardiograma o electrocardiograma normal; viabilidad del tratamiento con cisplatino; factibilidad de HT; consentimiento informado por escrito	Embarazo o lactancia; metástasis a distancia; problemas médicos o neurológicos simultáneos graves e incontrolados condiciones; insuficiencia cardíaca crónica o insuficiencia cardíaca en los 3 anteriores meses; trastorno vascular cerebral en los 3 meses anteriores; infección activa	RT: mediante aceleradores lineales de alta energía de 6 o 10 MV. Se administró una dosis adicional a los parametrios con blindaje central. La radiación se administró al tumor en fracciones de 1,8 a 2 Gy diarios, 5 días a la semana. Además, se administró braquiterapia intracavitaria de alta dosis de ¹⁹² Ir a una dosis de 5 – 6 Gy por sesión una vez por semana QT: cisplatino a una dosis de 30 – 40 mg/m ² durante 3 – 5 ciclos	Se administró HT regional de toda la pelvis semanalmente junto con cisplatino-CRT, pero no con braquiterapia. El tratamiento se administró sucesivamente en el siguiente orden: cisplatino, RT y HT HT: HT se administró a través de un dispositivo de calentamiento capacitivo de radiofrecuencia (Thermotron RF-8, Yamamoto Vinita Com, Osaka, Japón), que utiliza ondas electromagnéticas de radiofrecuencia de 8 MHz como fuente de calor	Principal: Supervivencia global a 5 años (OS) Secundarias: Tasa de respuesta completa Supervivencia libre de enfermedad a 5 años (DFS) Supervivencia libre de recaída local a 5 años (LRFS) Toxicidad aguda o tardía (RTOG)

Tabla M3.1. Características de los estudios de la indicación ginecológica (continuación)

Estudio		Población		Intervención		Análisis
Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia	Variables de resultado
Vasanthan, 2005	110 RT: 55 RT+HT: 55 India Ucrania Corea China	Pacientes entre 20 – 75 años con carcinoma de cuello uterino comprobado por biopsia, en estadios FIGO IIB, III o IVA Criteriosinclusión: Esperanza de vida \geq 3 meses Una puntuación de desempeño de 0 a 2 de la Organización Mundial de la Salud consentimiento informado de acuerdo con las pautas del comité de ética institucional	Marcapasos u otros objetos metálicos grandes dentro del área de tratamiento RT previa en el área de tratamiento Metástasis a distancia Espesor de grasa subcutánea de más de 3 cm Embarazo Cáncer dentro de los últimos 5 años	RT: Radioterapia de haz externo y braquiterapia	RT: igual que el grupo de referencia HT: empleando un dispositivo de calentamiento capacitivo de radiofrecuencia (RF) Hipertermia en Pusan se administró antes de la RT y en los demás centros después de la RT	Control local de la enfermedad No definen lo que consideran control local

Tabla M3.1. Características de los estudios de la indicación ginecológica (continuación)

Estudio		Población		Intervención		Análisis
Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia	Variables de resultado
Wang, 2020	435 RQT: 218 RQT+HT: 217 China	Pacientes con cáncer de cérvix estadio FIGO IB-IV Criterios inclusión: (1) Edad entre 25 y 70 años (2) Estado funcional de Karnofsky > 70 (3) FIGO, 2009 etapas IB-IV (4) Sin RT, QT o cirugía previa (5) Carcinoma escamoso cervical confirmado histológicamente (6) Sin contraindicaciones de RT y QT y sin contraindicaciones de HT (sin marcapasos cardíaco, sin cuerpo metálico) (7) Rutina normal de sangre y función hepática y renal, sin fallo funcional en ningún órgano vital (8) Sin cáncer primario doble (sin malignidad excepto CC)	(1) Tratamiento inacabado de RT o QT (RT o QT intolerable) < 2 HT (2) Perdido durante el seguimiento (no regresó para el seguimiento programado o no pudo ser contactado durante el seguimiento durante 5 años)	RQT: RT de haz externo (EBRT) utilizando aceleradores lineales de alta energía de 6 o 10 MV. La radiación se administró al tumor en una fracción de 1,8 a 2,0 Gy por día, 5 días a la semana, con RT conformada tridimensional o RT de intensidad modulada, hasta una dosis total de 50,4 Gy o 50 Gy. Después de la EBRT, se realizó braquiterapia intracavitaria de alta dosis en los pacientes hasta una dosis total de DT de 20 a 25 Gy QT: cisplatino 30 mg/m ² , d1-3; 5-fluorouracilo 350 mg/m ² , d1-5	RQT + HT: RQT como el grupo de referencia HT: HT se aplicó después de la QT (la tercera semana después de la primera EBRT) utilizando la máquina de HT por radiofrecuencia NRL-004 (Jilin, China). La potencia calibrada de fábrica es de 1500 W, y la frecuencia es de 30,32 MHz y 40,68 MHz	Primarias: Supervivencia global a 5 años Toxicidad tardía (a los 3 meses del tratamiento) según criterios RTOG Secundarias: Supervivencia libre de recaída local Toxicidad aguda según la puntuación de la escala de morbilidad del RTOG

Tabla M3.1. Características de los estudios de la indicación ginecológica (continuación)

Estudio		Población		Intervención		Análisis
Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia	Variables de resultado
Egawa, 1989	19 RT: 10 RT+HT: 9 Japón	Pacientes de cualquier edad con tumores superficiales localizados > 3 cm de diámetro (cuando los tumores a tratar eran múltiples, la suma de los diámetros de los tumores era mayor de 3 cm) La mayoría de los pacientes (N = 84) con metástasis y recurrencia	ND	RT: Rayos X y gamma, y haz de electrones Una fracción de 2Gy, 5 fracciones por semana. La dosis total de radiación fue de 35 a 75 Gy	RT+HT: RT de referencia HT: por microondas y por radiofrecuencia (capacitivo): Dosis HT: > 42,5 ± 0,5 °C 40 min 1 vez/semana durante la RT	Respuesta al tratamiento: Respuesta completa (RC) cuando el tumor desapareció Respuesta parcial (PR) cuando el tamaño del tumor se redujo ≥ 50 % Sin respuesta (NR) cuando el tamaño del tumor era más del 50 % de su tamaño original Enfermedad progresiva (EP) cuando continúa el crecimiento del tumor
Pérez, 1991	81 RT: 39 RT+HT: 42 EE.UU.	Pacientes con tumores malignos superficiales de origen epitelial o mesenquimal con espesores < 5 cm La mayoría de los pacientes presentaban tumores recurrentes o metastásicos	ND	RT: 3200 cGy en 8 fracciones de 400 cGy dos veces por semana mediante electrones (9 – 15 MeV) en la mayoría de los pacientes u ocasionalmente con 60Co o 4 MV fotones	RT+HT: La misma dosis de irradiación seguida de HT dentro de los 15 a 30 minutos siguientes (42,5 °C durante 60 minutos dos veces por semana) HT con microondas 915 MHz	Respuesta al tratamiento Respuesta completa: desaparición del tumor tratado Efectos adversos

Tabla M3.1. Características de los estudios de la indicación ginecológica (continuación)

Estudio		Población		Intervención		Análisis
Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia	Variables de resultado
Vernon, 1996	306 RT: 135 RT+HT: 171 Países Bajos, Gran Bretaña, Canadá Sociedad Europea de Hipertermia Oncológica	Pacientes con cáncer de mama no operable Y lesiones únicas Dentro de los ensayos se distinguen tres grupos de pacientes: Con cáncer de mama primario inoperable Con recurrencia en sitios sin irradiación previa Con recurrencias en áreas previamente irradiadas	ND	RT: radioterapia con fotones o electrones de alto voltaje a través de uno o varios puertos	RT+HT: RT: igual que en el grupo de referencia HT: varios aplicadores electromagnéticos aplicados externamente, la mayoría de los cuales operaban a 434 MHz	1. Respuesta local al tratamiento: según criterios OMS: Respuesta completa Progresión de la enfermedad: tiempo hasta el fallo local 2. Progresión a metástasis a distancia 3. Supervivencia 4. Efectos adversos: toxicidad aguda y tardía

Tabla M3.1. Características de los estudios de la indicación ginecológica (continuación)

Estudio	Población			Intervención		Análisis
	Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia
Lodoba, 2020	200 QT: 97 QT+HT: 103 Ucrania	Mujeres con cáncer de mama localmente avanzado Criterios inclusión: Edad ≥ 18 años Diagnóstico histológico de cáncer de mama unilateral invasivo con estadio (T2N1M0, T3N0M0, T1N2aM0, T2N2aM, T3N1M0, T3N2aM0) ECOG de 0 – 2 Todos los pacientes tenían una indicación clara de terapia neoadyuvante y dieron su consentimiento informado por escrito para RIMH	Pacientes embarazadas o amamantando Trastorno concomitante grave (insuficiencia cardíaca congestiva en etapa 3, insuficiencia hepática o renal, etc.) Cualquier enfermedad maligna distinta al cáncer de mama	QT: 4 sesiones de quimioterapia neoadyuvante con FAC (5-fluorouracilo 500 mg/m ² , doxorubicina 50 mg/m ² y ciclofosfamida 500 mg/m ²)	QT+HT: 4 sesiones de quimioterapia neoadyuvante con FAC (5-fluorouracilo 500 mg/m ² , doxorubicina 50 mg/m ² y ciclofosfamida 500 mg/m ²) seguidas de una sesión de HT 30 minutos después de la infusión de quimioterapia. La HT se administró simultáneamente a la mama y a la axila mediante un sistema inductivo electromagnético MagTerm system (Radmir, Ukraine) a 27,12 ± 0,16 MHz y 50 W de potencia durante 30 min	Reducción del tamaño del tumor primario Respuesta al Tratamiento Respuesta completa: desaparición del tumor tratado Respuesta parcial Estabilización de la enfermedad Progresión de la enfermedad Respuesta objetiva Tasa de supervivencia global a 10 años Efectos adversos: las toxicidades se clasificaron según los Criterios de terminología común para eventos adversos (NCI-CTCAE) v4.03 utilizando una escala del 1 al 5

Tabla M3.1. Características de los estudios de la indicación ginecológica (continuación)

Estudio		Población		Intervención		Análisis
Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia	Variables de resultado
He, 2017	48 QT: 24 QT+HT: 24 China	Pacientes con cáncer de ovario en estadios IIIC o IV asociado con ascitis y resistencia a medicamentos con células cancerosas detectables en el fluido peritoneal Criterios inclusión: Edad 40 – 75 años Karnofsky > 60 Esperanza de vida > 3 años	Enfermedad mental Embarazo o lactancia Otros cánceres o metástasis cerebrales Trastornos o infecciones graves o incontrolables Insuficiencia orgánica Otros factores como la negativa de los pacientes a someterse a quimioterapia o hipertermia	QT: 1000 mg de gemcitabina y 80 mg de paclitaxel por metro cuadrado de superficie corporal en días 1 y 8	QT+HT: QT como el grupo de referencia HT: BSD 2000 Sistema de hipertermia (BSD Medical Corporation, Salt LakeCity, Utah, EE.UU.) Frecuencia: 75 – 120 MHz Potencia: 450 – 550 W Los tratamientos se realizaron en 30 min y 3 d tras la quimioterapia, durante 60 min cada uno	Efectos adversos y calidad de vida Eficacia: respuesta al Tto (RC, RP, y tasa de control de la enfermedad = RC + RP + estabilización enfermedad) Supervivencia libre de enfermedad Supervivencia global

RT: radioterapia; HT: hipertermia; QT: quimioterapia; ND: no descrito; Tto: tratamiento; RTOG: *Radiation Therapy Oncology Group*; FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

Termometría de los estudios de tumores ginecológicos

Tabla M3.2. Termometría del tratamiento con hipertermia de los estudios incluidos de tumores ginecológicos

Estudio	Equipamiento HT	Método de termometría	Temperatura mínima	Temperatura máxima	Tiempo medio*	Notas
Dutch Deep Hyperthermia Trial (van der Zee, 2000, 2002; Franckena, 2008)	En un centro se usó el BSD-2000 (BSD Medical Corp., Salt Lake City, UT). En los otros centros, se utilizaron sistemas personalizados: un sistema aplicador de cuatro guías de ondas en Ámsterdam y un aplicador Coaxial TEM en Utrecht	En Rotterdam, se colocaron sondas Bowman en la vagina En los otros dos centros zonas thermocouple multisenso	ND	ND	ND	
Harima, 2001	Thermotron RF-8, Yamamoto Vibita co., Osaka, Japan	Termometría multipunto con sonda 4-point microthermocouple insertada en el interior del tumor	39,6 ± 0,9 °C	41,8 ± 1,1 °C	ND	La temperatura media fue de 40,6 ± 1 °C
Vasanthan, 2005	Thermotron RF-8, Disositivo radiofrecuencia 8-MHz	Thermocouple en la vagina Sondas multipunto	41 °C (36,4 – 43,8)	42,1 °C (37,7 – 46,6)	ND	Las termometrías se realizaron utilizando los dispositivos disponibles en cada centro
Harima, 2016	Thermotron RF-8, Yamamoto Vibita Co., Osaka, Japan	Termometría multipunto con sonda 4-point microthermocouple insertada en el interior del tumor	ND	42,2 ± 0,9 °C	ND	Minutos equivalentes acumulados a 3 °C para T90 (CEM43T90) 3,8 min (0,1 – 46,6 min)
Wang, 2020	NRL-004 radiofrequency HT machine (Jilin, China)	Detector termométrico en la vagina y el recto	ND	ND	ND	La temperatura se mantuvo en un promedio de 40,5 °C (39,5 °C – 41,5 °C)
He, 2017	BSD 2000 Hyperthermia System (BSD Medical Corporation, Salt Lake City, Utah, USA)	Se distribuyeron termómetros uniformemente alrededor del tumor				La retroalimentación de la temperatura fue recopilada por ordenador para que la temperatura del tumor se mantuviera entre 42,5 y 43 °C

Tabla M3.2, Termometría del tratamiento con hipertermia de los estudios incluidos de tumores ginecológicos (continuación)

Estudio	Equipamiento HT	Método de termometría	Temperatura mínima	Temperatura máxima	Tiempo medio*	Notas
Egawa, 1989*	Capacitativo radiofrecuencia Microondas	Thermister o Thermocouples en el centro el tumor	39 °C	45 °C	< 119 (n = 4) 120 – 239 (n = 17) 249 – 299 (n = 8) 300 < (n = 15)	Datos de todos los pacientes con tumores superficiales. No hay datos desagregados para mamacuella
Pérez, 1991	Microondas 915 MHz	<ul style="list-style-type: none"> Sondas <i>thermistor</i> o <i>thermocouple</i> Sondas Bowman o sensores de fibra óptica Christensen Todas en el centro del tumor	ND	ND	ND	Solo el 52 % de los pacientes del grupo hipertermia recibieron al menos 4 sesiones a 42,5 °C durante 45 min
Vernon, 1996	Varios aplicadores electromagnéticos aplicados externamente, la mayoría de los cuales operaban a 434 MHz	Sonda thermistor cuando fue posible	ND	DHG: 43,5 °C (41,9 – 50,7) MRC BrI: 45,1 °C (41,0 – 47,5) MRC BrR: 45,6 °C (42,0 – 49,1) ESHO: 43,3 °C (39,8 – 44,7) PMH: 44,6 °C (43,4 – 46,5)	DHG: 60 min (50 – 60) MRC BrI: 60 min (30 – 60) MRC BrR: 60 min (17 – 65) ESHO: 60 min (60 – 60) PMH: 28 min (22 – 36)	
Lodoba, 2020	Sistema inductivo electromagnético MagTerm system (Radmir, Ukraine) a 27,12± 0,16 MHz y 50 W de potencia durante 30 min	Se monitorizó la temperatura en el tumor mediante una cámara de imagen termal FLIR y termómetros de fibra óptica (TM-4, Radmir, Ukraine)	ND	ND	ND	

* Mediana y rango

ND: no descrito; DHG: Estudio del *Dutch Hyperthermia Group at the Academic Medical Center in Amsterdam and the Daniel den Hoed Cancer Center in Rotterdam*; MRC BrI: Estudio del *Medical Research Council*; MRC BrR: Estudio del *Medical Research Council*; ESHO: Estudio de la *European Society of Hyperthermic Oncology*; PMH: Estudio del *Hyperthermia Group at the Princess Margaret Hospital/Ontario Cancer Institute*

Calidad de la evidencia: GRADE. Estudios en tumores ginecológicos

Tabla M3.3. Calidad de la evidencia: GRADE de los estudios de tumores ginecológicos

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Calidad*	Importancia desenlace
Nº estudios	Diseño estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HT	Co		
Respuesta completa al tratamiento										
12	ECA	-1 Limitaciones serias por ausencia de cegamiento y en la mayoría de ellos imposible valorar el sesgo de información selectiva	No $I^2 = 32\%$ (moderada-baja)	No Las comparaciones son directas y el resultado medido también	No El IC del estimador (1,10 – 1,60) no incluye el valor nulo	No se detecta sesgo de publicación ("Test de Egger" $p = 0,371$)	477	430	Moderada	Crítica*
Respuesta global al tratamiento										
4	ECA	-2 Limitaciones serias por ausencia de cegamiento, imposibilidad de valorar el sesgo de información selectiva y más del 50 % de los estudios no describen método de aleatorización	No $I^2 = 0\%$ (baja)	No Las comparaciones son directas y el resultado medido también	No El IC del estimador (1,12 – 1,61) no engloba el valor nulo	Pocos estudios para una valoración adecuada del sesgo de publicación Muy pocos pacientes en cada grupo	156	151	Baja	Crítica*

Tabla M3.3. Calidad de la evidencia: GRADE de los estudios de tumores ginecológicos (continuación)

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Calidad*	Importancia desenlace
Nº estudios	Diseño estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HT	Co		
Control local de la enfermedad										
4	ECA	-2 Limitaciones serias por ausencia de cegamiento, imposibilidad de valorar el sesgo de información selectiva y el 50 % de los estudios no describen método de aleatorización	-1 Hay inconsistencia $I^2 = > 57\%$ (alta) (basada en el metanálisis de 3 estudios)	No Las comparaciones son directas y el resultado medido también	-1 El IC del estimador es (0,94 – 1,44). El IC engloba el valor nulo, por lo tanto, el efecto de la HT puede suponer un beneficio o un perjuicio	Pocos estudios para una valoración adecuada del sesgo de publicación Evidencia procedente únicamente de tres estudios independientes	205	197	Muy baja	Crítica*
Supervivencia global (OS)										
11	ECA	-1 Limitaciones serias por ausencia de cegamiento y en la mayoría de ellos imposible valorar el sesgo de información selectiva	No $I^2 = 39\%$ (Moderada-Baja)	No Las comparaciones son directas y el resultado medido también	No El IC del estimador (1,04 – 1,46) no engloba el valor nulo	No se detecta sesgo de publicación ("Test de Egger" $p = 0,201$)	609	573	Moderada	Crítica*

Tabla M3.3. Calidad de la evidencia: GRADE de los estudios de tumores ginecológicos (continuación)

Evaluación de la calidad									Nº de pacientes		Calidad*	Importancia desenlace
Nº estudios	Diseño estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HT	Co				
Supervivencia libre de enfermedad (DFS)												
2	ECA	-1 Limitaciones serias por ausencia de cegamiento y no es posible valorar si existe sesgo de información selectiva	No $I^2 = 0\%$ (baja)	No Las comparaciones son directas y el resultado medido también	-1 El IC del estimador es (0,43 – 3,45). El IC engloba el valor nulo, por lo tanto, el efecto de la HT puede suponer un beneficio o un perjuicio	La evidencia procede de dos estudios japoneses con pocos pacientes y todos con cáncer de <i>cérvix</i> para poder generalizar los resultados Pocos estudios para una valoración adecuada del sesgo de publicación	71	70	Baja	Crítica*		
Supervivencia libre de recurrencia local (LRFS)												
9	ECA	-1 Limitaciones serias por ausencia de cegamiento y no se puede valorar correctamente el sesgo de información selectiva	No $I^2 = 3,0\%$ (baja)	No Las comparaciones son directas y el resultado medido también	-1 El IC del estimador es (0,97 – 1,15). El IC engloba el valor nulo, por lo tanto, el efecto de la HT puede suponer un beneficio o un perjuicio	Pocos estudios para una valoración adecuada del sesgo de publicación	391	326	Baja	Crítica*		

* Calidad Grade (Aguayo-Albasini, Flores-Pastor y Soria-Aledo, 2014)

Alta: alta confianza en los resultados. El cuerpo de la evidencia tiene pocas o ninguna deficiencia. Creemos que los resultados son concluyentes y más estudios no alteraran los mismos
 Moderada: moderada confianza en los resultados. El cuerpo de la evidencia tiene alguna deficiencia. Creemos que los resultados probablemente son concluyentes, pero quedan algunas dudas
 Baja: confianza limitada en los resultados. El cuerpo de la evidencia tiene importantes deficiencias. Se necesitan más estudios antes de obtener conclusiones reales
 Muy baja: sin confianza en los resultados. No es apropiado establecer conclusiones, bien porque no hay evidencia o porque la evidencia disponible presenta deficiencias inaceptables
 HT: Grupo hipertermia; Co: Grupo Control; IC: intervalo de confianza

Análisis de influencia en tumores de ginecológicos

Respuesta completa

Figura M3.1. Gráfica de Baujot para detectar los estudios que contribuyen a la heterogeneidad en la respuesta completa de tumores ginecológicos

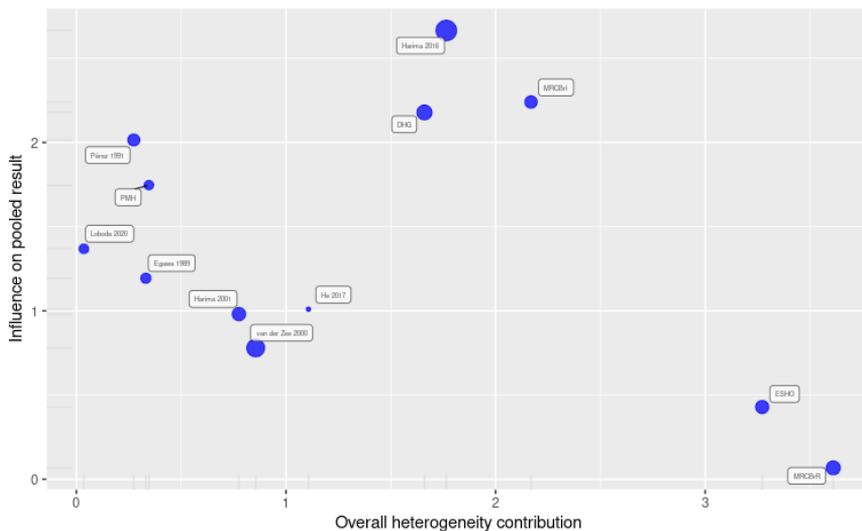
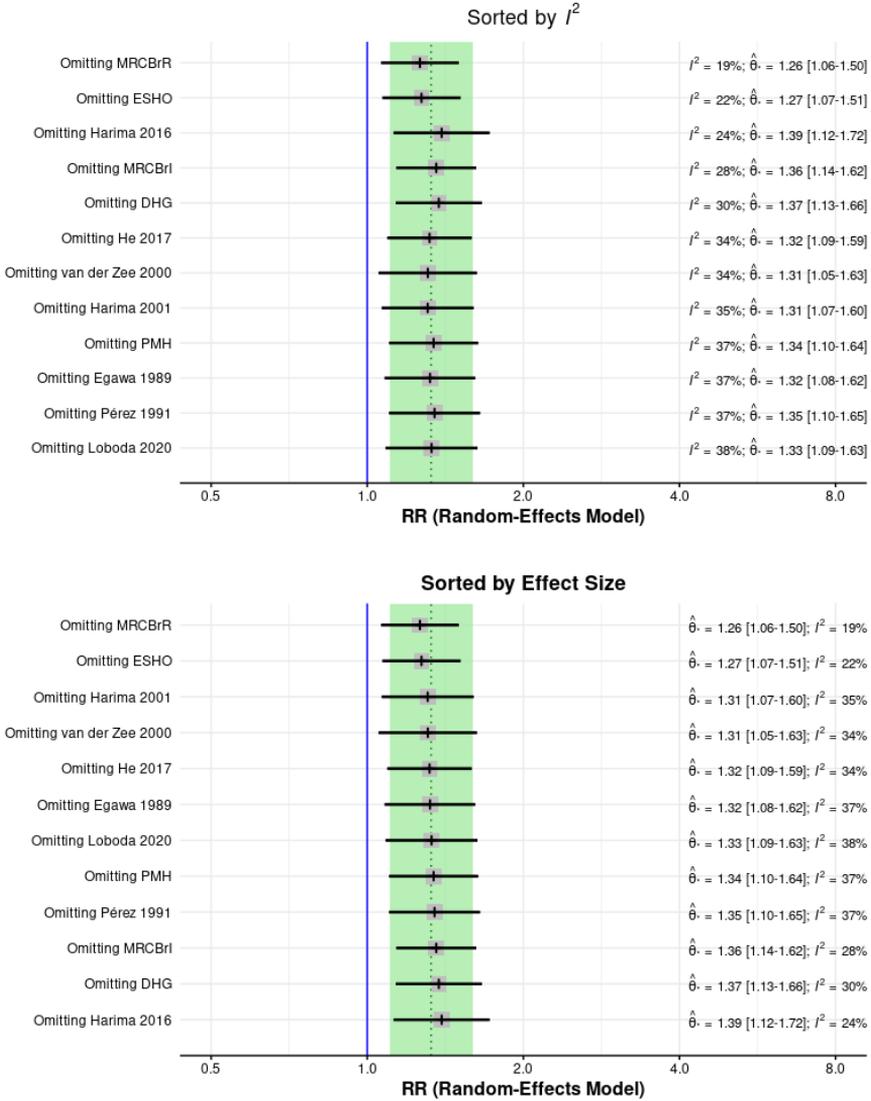


Figura M3.2. Diagramas de bosque ordenados por el tamaño del efecto agrupado y por el valor I^2 de los efectos agrupados recalculados con un estudio omitido cada vez



Control de la enfermedad (DCR)

Figura M3.3. Gráfica de Baujot para detectar los estudios que contribuyen a la heterogeneidad en el control de la enfermedad de tumores ginecológicos

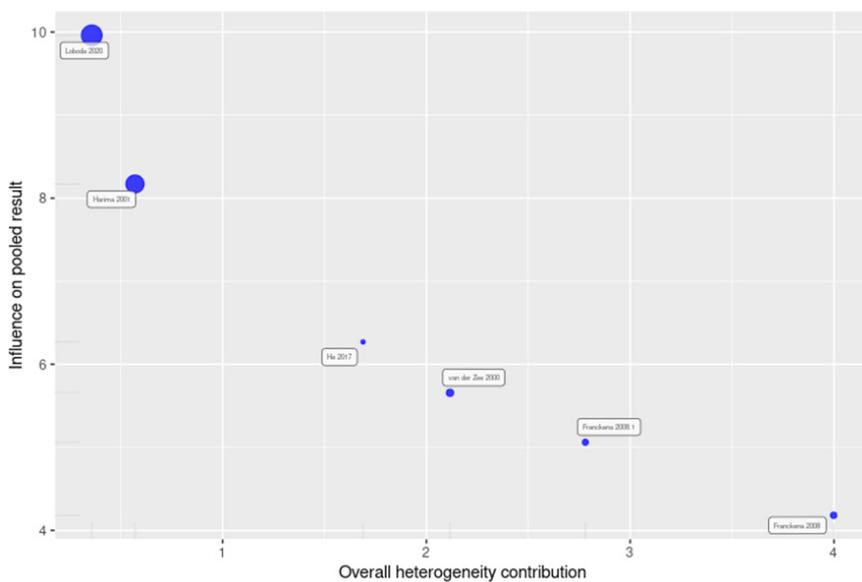
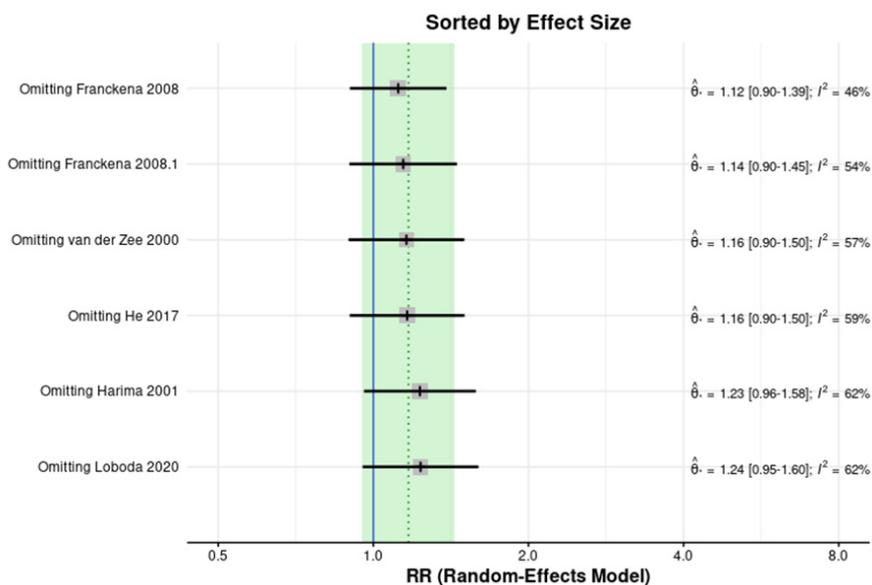
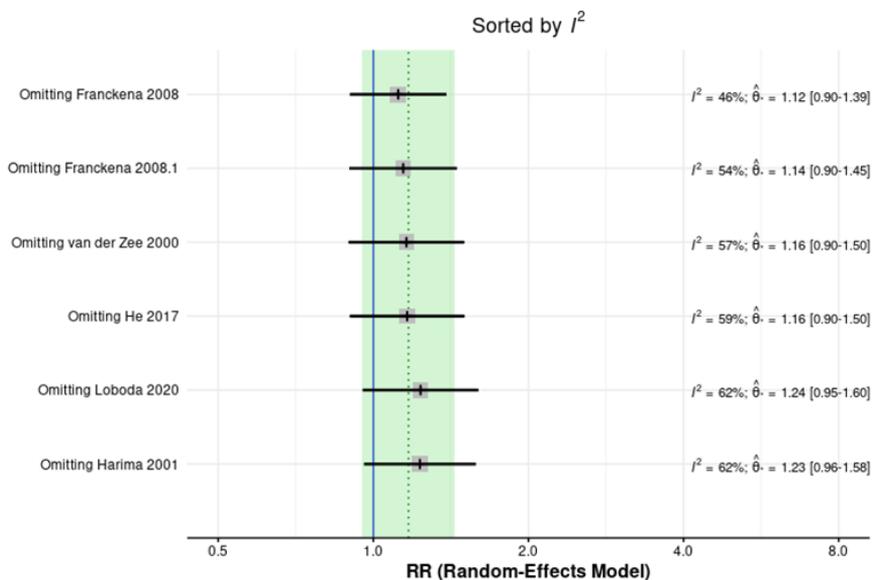


Figura M3.4. Diagramas de bosque ordenados por el tamaño del efecto agrupado y por el valor I^2 de los efectos agrupados recalculados con un estudio omitido cada vez



Supervivencia global de tumores ginecológicos

Figura M3.5. Gráfica de Baujot para detectar los estudios que contribuyen a la heterogeneidad en la supervivencia global de tumores ginecológicos

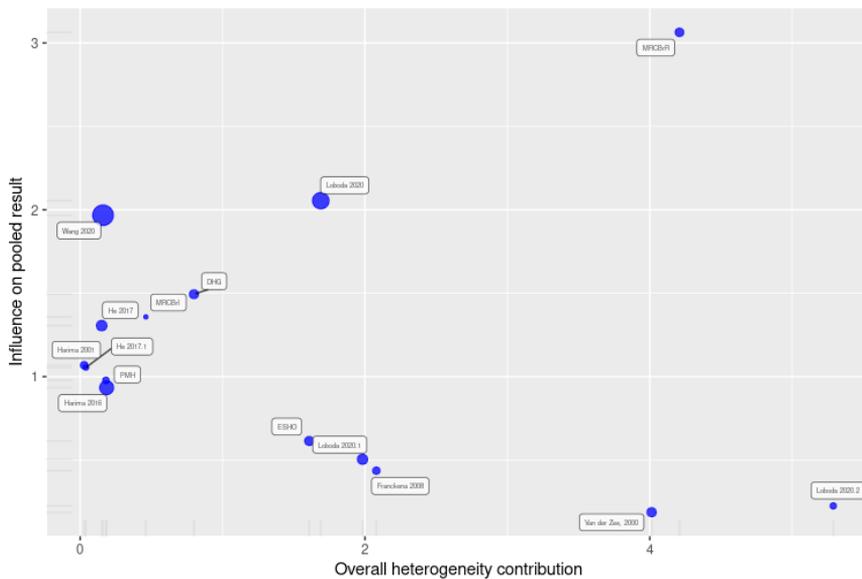
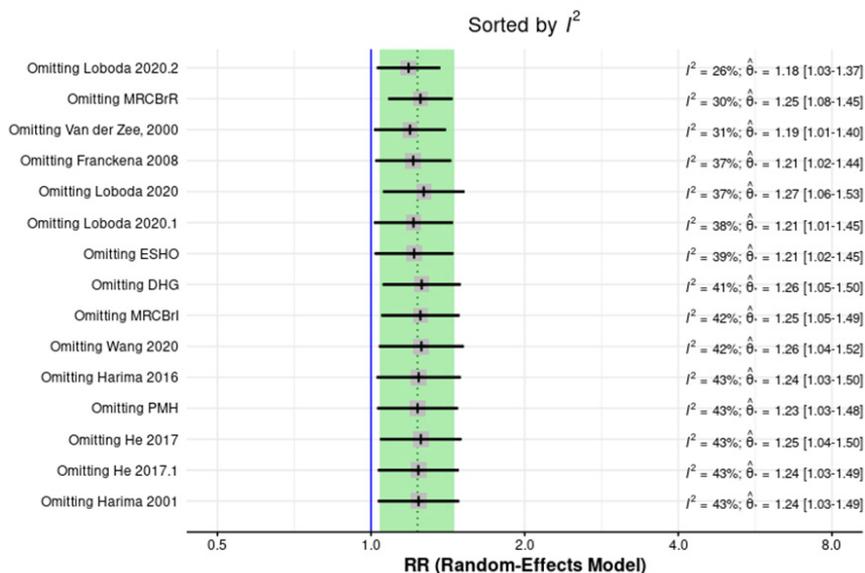
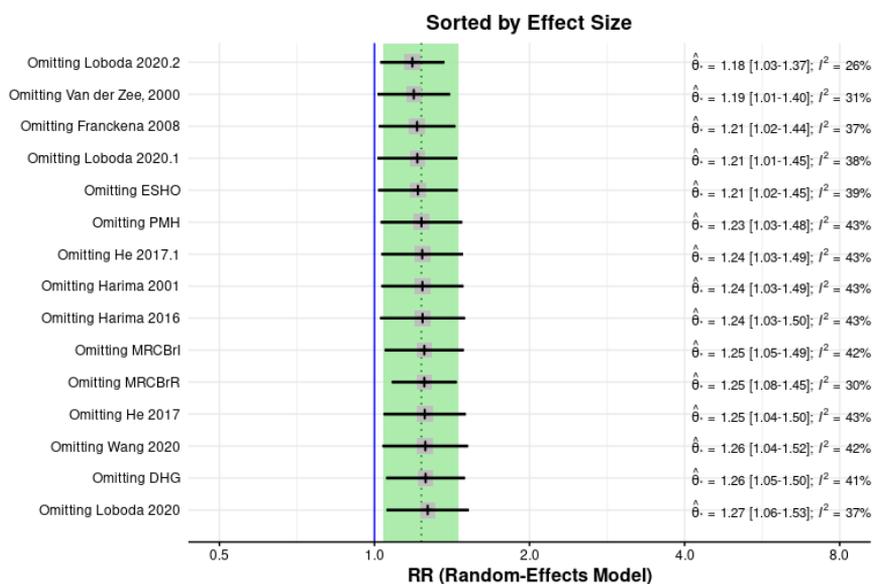


Figura M3.6. Diagramas de bosque ordenados por el tamaño del efecto agrupado y por el valor I^2 de los efectos agrupados recalculados con un estudio omitido cada vez



M4_metástasis ósea

Características del estudio de metástasis ósea

Tabla M4.1. Característica del estudio Chi et al., 2018

Estudio		Población		Intervención		Análisis
Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia	Variables de resultado
Chi, 2018	57 pacientes Taiwan	Pacientes de cáncer con metástasis óseas de tumor sólido y dolor con una puntuación en el Inventario Breve del Dolor (BPI) ≥ 4	<ul style="list-style-type: none"> • Lesión índice que involucrara el cráneo • Fractura patológica que requiriera intervención quirúrgica inmediata • RT previa en el sitio de la lesión • Cambio en el programa de tratamiento sistémico durante el periodo de estudio • Antecedentes de implante de metal dentro o fuera del campo de irradiación • Marcapasos 	El protocolo de radiación fue de 3 Gy por fracción, 5 veces por semana, para un total de 30 Gy (2 semanas de tratamiento). El plan de tratamiento se llevó a cabo mediante el sistema de planificación de tratamiento Pinnacle (Fitchburg, Wisconsin) y la RT (RT tridimensional o RT de intensidad modulada de paso y disparo) se administró mediante una máquina Elekta (Estocolmo, Suecia)	HT administrada por el dispositivo de radiofrecuencia Thermotron RF-8 (Yamamoto Vinita, Osaka, Japan). Los pacientes en el grupo RT + HT mantuvieron la temperatura objetivo durante al menos 40 minutos por tratamiento con la máquina RF-8 dos veces por semana, durante 2 semanas dentro de las 2 horas posteriores a la RT recibiendo HT en total de 4 sesiones	Principal: Tasa de respuesta completa: definida como Puntuación del Inventario Breve del Dolor de cero más ningún aumento concomitante de la ingesta de analgésicos dentro de los 3 meses posteriores a la radioterapia

Tabla M4.1. Característica del estudio Chi et al., 2018 (continuación)

Estudio		Población		Intervención		Análisis
Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia	VARIABLES de resultado
Chi, 2018	57 pacientes Taiwan	<p>Criterios inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Una metástasis ósea de tumor sólido confirmada histológica o clínicamente (tomografía computarizada [TC], imágenes por resonancia magnética, gammagrafía ósea o tomografía por emisión de positrones/TC) • Con la lesión índice involucrando o colindando con el hueso. La lesión índice se definió como una lesión < 20 cm con el peor dolor (BPI 4) durante las últimas 24 horas, en el campo irradiado contorneado a partir de la simulación de TC y cubierto por electrodos (diámetro máximo 30 cm) • Estado funcional del ECOG de 0 a 3 • Edad entre 20 y 75 años • Esperanza de vida 3 meses • Cada paciente podía tener solo 1 lesión índice para tratamiento y evaluación 				<p>Secundarias:</p> <p>Efectos adversos</p> <p>Respuesta del tumor: diferencia de la respuesta tumoral radiológica en las lesiones indicadas medibles en la semana 12</p> <p>Alivio del dolor: diferencia en la respuesta del alivio del dolor mediante la puntuación del Inventario Breve del Dolor. Para determinar el tiempo y la duración del alivio del dolor en la lesión indicada</p> <p>Calidad de vida (cuestionarios EORTC-C30)</p>

RT: radioterapia; HT: hipertermia; QT: quimioterapia; ND: no descrito; Tto: tratamiento

Termometría del estudio de metástasis ósea

Tabla M4.2. Termometría del tratamiento con hipertermia del estudio incluido de metástasis ósea

Estudio	Equipamiento HT	Método de termometría	Temperatura mínima	Temperatura máxima	Tiempo medio*	Notas
Chi, 2018	Thermotron RF-8	Se colocó un catéter sensor intratumoral o intracavitario con 4 puntos de temperatura siempre que fue posible, de acuerdo con la localización de la lesión, el estado funcional del paciente y la aceptación del paciente para la medición invasiva Como alternativa se realizó la medición intracavitaria cercana a la lesión índice, como lesiones sobre la pelvis (intravaginal, intraanal) o lesión de la columna torácica por temperatura esofágica. Si esas medidas no eran adecuadas, a todos los pacientes se les midió la temperatura de la piel debajo de los electrodos y sobre el lado lateral del plano medio del cuerpo entre los electrodos	ND	ND	ND	Solo se midió directamente la temperatura intratumoral en 3 pacientes La temperatura media más alta medida en el tumor fue de 41,9 °C ± 1,2 °C A 10 pacientes se midió la temperatura intracavitaria (4 por vía intraanal, 2 por vía intravaginal y 4 por sonda nasogástrica)

* Mediana y rango

ND: no descrito

M5_melanoma

Características del estudio de melanoma

Tabla M5.1. Característica del estudio de melanoma Overgaard, 1995-2009

Estudio	Población			Intervención		Análisis
Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia	Variables de resultado
Overgaard, 1995; 2009	68 pacientes 128 lesiones RT: 65 lesiones RT+HT: 63 lesiones Europa: Dinamarca, Países Bajos, Italia, Noruega, Polonia, Francia, Gran Bretaña y Alemania	Pacientes con lesiones avanzadas, recurrentes o metastásicas de melanoma maligno no lentiginoso candidatos a radioterapia Criterios inclusión: Esperanza de vida > 3 meses No recibir otra terapia contra el cáncer (especialmente QT) al mismo tiempo que el tratamiento protocolizado Sin tratamiento previo con radioterapia Todas las lesiones debían ser factibles de calentar con el equipo disponible	ND	RT con electrones o fotones de alto voltaje a través de uno o múltiples portales. Las dosis de radioterapia se prescribieron según lo especificado en ICRU-29. Se administraron tres fracciones de 8 o 9 Gy con un intervalo de 4 días entre fracción (lunes / viernes / martes)	RT como al grupo control HT: microondas o radiofrecuencia. No hubo limitaciones en el equipo utilizado excepto que tenía que ser capaz de proporcionar una temperatura del tumor de 43'0 °C. Se permitió el enfriamiento activo de la piel. El tratamiento térmico se aplicó después de cada una de las fracciones de radiación, comenzando dentro de los 30 min (temperatura mínima de tratamiento del tumor 43 – 0 °C en 60 min)	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta al tratamiento: Completa, parcial • Control persistente de la enfermedad • Daño tisular agudo y tardía • Supervivencia

RT: radioterapia; HT: hipertermia; QT: quimioterapia; nd: no descrito; Tto: tratamiento

Termometría del estudio de melanoma

Tabla M5.2. Termometría del tratamiento con hipertermia del estudio incluido

Estudio	Equipamiento HT	Método de termometría	Temperatura mínima	Temperatura máxima	Tiempo medio*	Notas
Overgaard, 1995-2009	Dispositivo capacitivo de radiofrecuencia (RF) o microondas	Termometría multipunto tanto en tejido tumoral como normal se realizaron de acuerdo con las pautas de garantía de calidad de ESHO	ND	ND	ND	La calidad del calentamiento estuvo muy por debajo del objetivo propuesto en el protocolo Así, sólo en el 14 % de los tratamientos térmicos se consiguió el objetivo terapéutico

* Mediana y rango
ND: no descrito

M6_tumores de pulmón

Características de los estudios de cáncer de pulmón

Tabla M6.1. Características de los estudios de cáncer de pulmón (NSCLC)						
Estudio	Población			Intervención		Análisis
Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia	Variabes de resultado
Mitsumori, 2007	80 RT: 40 RT+HT: 40 Ucrania, China y Corea	Pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado Criterios inclusión: (1) Pacientes con NSCLC en estadio II, III (2) Tumor bien definido y medible (3) Malignidad comprobada histológicamente (4) Esperanza de vida de al menos 3 meses (5) Puntaje de desempeño (OMS) de 0 – 2 (6) Candidato a RT radical (7) Posible inducción de hipertermia (8) Consentimiento informado por escrito (9) Edad entre 20 y 75 años	(1) Marcapasos cardíaco (2) Objetos metálicos grandes dentro del área de tratamiento (3) Antecedentes de radioterapia para el área de tratamiento (4) Derrame pleural o pericárdico maligno (5) Espesor de grasa subcutánea de más de 3 cm (6) Embarazo (7) Antecedentes de otras neoplasias malignas en los últimos 5 años	RT con haz externo. Dosis total de 66 o 70 Gy al volumen tumoral bruto. Inicialmente, 40 Gy en fracciones de 2 Gy. Luego, se administraron de 26 a 30 Gy adicionales, evitando la médula espinal	RT como al grupo control HT: cinco sesiones (60 min cada una, una vez por semana) empleando calentamiento capacitivo de radiofrecuencia (RF) (Yamamoto Thermotron, Osaka, Japón)	Principal: • Respuesta al tratamiento: Completa, parcial, estabilización y progresión de la enfermedad Secundarias: • Supervivencia global • Supervivencia libre de progresión local • Toxicidad aguda y tardía

Tabla M6.1. Características de los estudios de cáncer de pulmón (NSCLC) (continuación)

Estudio		Población		Intervención		Análisis
Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia	Variables de resultado
Shen, 2011	80 QT: 40 QT+HT: 40 China	Pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado según la evaluación quirúrgica (67/80) o la punción pulmonar (13/60), y al menos una lesión medible. 16 no tenían tratamiento previo y 64 sí con Tto de primera línea fallido con platino con o sin irradiación; y además no eran operables. Un ECOG de 0 – 1 y una esperanza de vida > 3 meses	ND	QT: gemcitabina 1000 mg/m ² intravenoso el día 1 y el día 8 y cisplatino 80 mg/m ² intravenoso el día 1 (GP), con hidratación adecuada y diuresis repetida cada 3 semanas. Se administró gemcitabina por vía intravenosa durante un período de 30 min. La suma objetivo de quimioterapia fue de cuatro ciclos	Mismo régimen de QT más HT HT: con un sistema de calor externo HY-7000 RF (frecuencia de trabajo de 40,68 MHz) 1 h después de que se administraron los medicamentos de QT. El tiempo total de calentamiento fue de hasta 60 min, dos veces por semana, con el intervalo entre los procedimientos superior a 48 h	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta al tratamiento (RECIST): RC, RP, EE y PE DCR (RC+RP+EE) Toxicidad (NCI-CTC versión 2.0) • Calidad de vida (índice CBR): Reducción de la dosis de analgésicos en un 50 %, registrado todos los días Reducción de la intensidad del dolor en un 50 %, registrado con el dolor conmemorativo tarjeta de evaluación (rango de puntuación de 0 a 100) Mejora del estado funcional 20, evaluado con PS anotando cada semana Aumento de peso corporal 7 %, medido todos los días

Tabla M6.1. Características de los estudios de cáncer de pulmón (NSCLC) (continuación)

Estudio		Población		Intervención		Análisis
Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia	Variables de resultado
Zhou, 2019	136 QT: 68 QT+HT: 68 China	Pacientes con cáncer de pulmón Criterios de inclusión: (1) Cáncer de pulmón confirmado por examen citológico o patológico (2) > 65 años (3) Sin contraindicación para la cirugía (4) Sin contraindicaciones de quimioterapia (5) Estadio TNM II-III	(1) Disfunción cardiopulmonar (2) Pacientes con tumores malignos dentro de los 5 últimos años (3) Datos clínicos incompletos (4) OS < 1 mes (5) < 6 meses de duración del seguimiento	QT: mitomicina + cisplatino. La dosis de fármacos quimioterapéuticos (mitomicina y cisplatino) dependía del área de superficie corporal y condición física	QT+HT: QT de referencia HT: Se realizó hipertermia de alta frecuencia 1 h antes de la quimioterapia con un dispositivo Hejia Medical Equipment Co., Ltd., ciudad de Zhuhai, modelo HG-2000, Zhuhai, China, utilizaron una frecuencia de 13,56 Hz, una temperatura de 41 – 44 °C, un voltaje de 200 V y una duración del tratamiento de 1 hora. 24 h después de la QT de infusión, se realizó nuevamente la hipertermia de la misma manera	Efectividad: Respuesta global u objetiva Supervivencia global (OS) Niveles de CEA, sPD-L1 y subserie de linfocitos T

RT: radioterapia; HT: hipertermia; QT: quimioterapia; ND: no descrito; Tto: tratamiento

Termometría de los estudios de cáncer de pulmón (NSCLC)

Tabla M6.2. Termometría del tratamiento con hipertermia de los estudios incluidos

Estudio	Equipamiento HT	Método de termometría	Temperatura mínima	Temperatura máxima	Tiempo medio*	Notas
Mitsumori, 2007	Dispositivo capacitivo de radiofrecuencia (RF) (Yamamoto ThermoTron, Osaka, Japón)	Se planificó la medición de la temperatura intraesofágica en el primer tratamiento hipertérmico y al menos una vez más durante el curso del tratamiento. Veintisiete pacientes se sometieron a medición de temperatura al menos una vez y 16 se sometieron a medición de temperatura al menos dos veces según lo requerido por el protocolo	Media: 39,5 °C (35,5 – 41,7)	Media: 41,3 °C (37,7 – 44,0)	La duración media de las sesiones varió de 35 a 59 min dependiendo del centro hospitalario	La temperatura media intratumoral durante las sesiones fue de 40,3 (37 – 42,7)
Shen, 2011	Sistema de calor externo HY-7000 RF	La temperatura se monitorizó con electrodos pegados a la superficie de la piel del tórax. Si había masas metastásicas en la cavidad abdominal, la temperatura se controló con un termómetro anal en el recto	ND	ND	ND	La HT se administró 1 h después de la QT. El tiempo total de calentamiento fue de hasta 60 min / dos veces por semana, con el intervalo entre los procedimientos superior a 48 h. La temperatura objetivo osciló entre 39 °C a 42,5 °C y el grado de precisión fue controlado $\pm 0,1$ °C. La temperatura empezó desde 39 °C, y aumentó lentamente de acuerdo con la tolerancia del paciente, pero sin exceder los 42,5 °C
Zhou, 2019	Dispositivo modelo HG-2000 Hejia Medical Equipment Co., Ltd, Zhuhai, China	No describen el método de termometría utilizado	ND	ND	ND	

* Mediana y rango

ND: no descrito

Calidad de la evidencia: GRADE. Estudios de cáncer de pulmón (NSCLC)

Tabla M6.3. Calidad de la evidencia: GRADE de los estudios de tumores de cáncer de pulmón (NSCLC)

Evaluación de la calidad										Nº de pacientes		Calidad*	Importancia desenlace	
Nº estudios	Diseño estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HT	Co						
Respuesta completa al tratamiento														
2	ECA	-2 Limitaciones serias por ausencia de cegamiento, imposibilidad de valorar el sesgo de información selectiva. Uno de los estudios no describe método de aleatorización y el otro presenta pérdidas de pacientes	No $I^2 = 0\%$ (baja)	No Las comparaciones son directas y el resultado medido también	-1 El IC del estimador es 0,34 – 9,44 IC engloba el valor nulo lo que implicaría que la HT podría aportar beneficio o perjuicio	Número de estudios (k = 2) demasiado pequeños para evaluar el sesgo de publicación de forma adecuada	80	80	Muy baja	Crítica*				
Respuesta global u objetiva al tratamiento														
3	ECA	-2 Limitaciones serias por ausencia de cegamiento, imposibilidad de valorar el sesgo de información selectiva. Uno de los estudios no describe método de aleatorización y el otro presenta pérdidas de pacientes	No $I^2 = 0\%$ (baja)	No Las comparaciones son directas y el resultado medido también	No El IC del estimador es 1,07 – 1,35 No se ha estimado el tamaño óptimo de información en dos de los ECAs y el otro lo ha calculado, pero no ha logrado alcanzarlo, de 108 estimados reclutaron 80 pacientes	No se detecta sesgo de publicación ("Test de Egger" $p = 0,152$) Pocos estudios para una valoración adecuada	148	148	Baja	Crítica				

Tabla M6.3. Calidad de la evidencia: GRADE de los estudios de tumores de cáncer de pulmón (NSCLC) (continuación)

Evaluación de la calidad								Nº de pacientes		Calidad*	Importancia desenlace
Nº estudios	Diseño estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HT	Co			
Control local de la enfermedad (DCR)											
2	ECA	-2 Limitaciones serias por ausencia de cegamiento, imposibilidad de valorar el sesgo de información selectiva. Uno de los estudios no describe método de aleatorización y el otro presenta pérdidas de pacientes (posible sesgo de desgaste)	No $I^2 = 0\%$ (baja)	No Las comparaciones son directas y el resultado medido también	-1 El IC del estimador es 0,95 – 1,09 El IC engloba el valor nulo, por lo tanto, el efecto de la HT puede suponer un beneficio o un perjuicio	Número de estudios (k = 2) demasiado pequeños para evaluar el sesgo de publicación de forma adecuada	80	80	Muy Baja	Crítica	
Supervivencia global (OS)											
2	ECA	-2 Limitaciones serias por ausencia de cegamiento, imposibilidad de valorar el sesgo de información selectiva. Uno de los estudios no describe método de aleatorización y el otro presenta pérdidas de pacientes	No $I^2 = 0\%$ (baja)	No Las comparaciones son directas y el resultado medido también	-1 El IC del estimador es 0,66 – 2,33 IC engloba el valor nulo lo que implicaría que la HT podría aportar beneficio o perjuicio	Número de estudios (k = 2) demasiado pequeños para evaluar el sesgo de publicación de forma adecuada	108	108	Muy baja	Crítica	

* Calidad Grade (Aguayo-Albasini, Flores-Pastor y Soria-Aledo, 2014)

Alta: alta confianza en los resultados. El cuerpo de la evidencia tiene pocas o ninguna deficiencia. Creemos que los resultados son concluyentes y más estudios no alteraran los mismos.
 Moderada: moderada confianza en los resultados. El cuerpo de la evidencia tiene alguna deficiencia. Creemos que los resultados probablemente son concluyentes, pero quedan algunas dudas.
 Baja: confianza limitada en los resultados. El cuerpo de la evidencia tiene importantes deficiencias. Se necesitan más estudios antes de obtener conclusiones reales.
 Muy baja: sin confianza en los resultados. No es apropiado establecer conclusiones, bien porque no hay evidencia o porque la evidencia disponible presenta deficiencias inaceptables.
 HT: grupo hipertermia; Co: grupo control; IC: intervalo de confianza

M7_sarcoma

Características del estudio de HT en sarcoma

Tabla M7.1. Característica del estudio Issels *et al.*, 2010-2018

Estudio	Población			Intervención		Análisis
Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia	Variables de resultado
Issels <i>et al.</i>, 2010-2018	341 pacientes Alemania, Noruega, Austria, EE.UU.	Pacientes adultos con sarcoma de tejidos blandos localizados y de alto riesgo Criterios inclusión: Edad 18-70 años Grado 2-3 por la FNCLCC Diámetro del tumor ≥ 5 cm Fascia profunda afectada Sin metástasis a distancia Enfermedad primaria o recurrente Con cirugía previa (márgenes libres de tumor ≤ 1 cm o márgenes contaminados) Se permitió la asignación aleatoria al tratamiento dentro de las 8 semanas posteriores a la cirugía	ND	QT inducción: Cuatro ciclos de EIA (etopósido, ifosfamida y doxorubicina) cada 3 semanas. Cada ciclo de EIA consistió: etoposide 125 mg/m ² los días 1 y 4, fosfamida 1500 mg/m ² los días 1 – 4, y doxorubicina 50 mg/m ² el día 1 QT postinducción: Tras cirugía y/o RT, se repitieron los 4 ciclos del tratamiento asignado a cada grupo	QT inducción y post inducción como al grupo control HT inducción y post inducción: RF con el sistema BSD-2000. La HT se administró los días 1 y 4 de cada ciclo de QT. La temperatura tumoral objetivo era de 42 °C durante 60 minutos. La hipertermia regional y el mapeo térmico se realizaron de acuerdo con las pautas ESHO para garantía de calidad y seguridad	Primaria: Supervivencia libre de progresión local (LPFS) Secundarias: Supervivencia libre de enfermedad (DFS) Supervivencia global (OS) Respuesta del tumor tras la terapia de inducción Toxicidad (<i>Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute</i> (1994)) Complicaciones a largo plazo

RT: radioterapia; HT: hipertermia; QT: quimioterapia; ND: no descrito; RF: radiofrecuencia; FNCLCC: *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer*

Termometría del estudio de sarcoma

Tabla M7.2. Termometría del tratamiento con hipertermia del estudio incluido

Estudio	Equipamiento HT	Método de termometría	Temperatura a mínima	Temperatura máxima	Tiempo medio*	Notas
Issels et al., 2010-2018	Se usó el BSD-2000 (BSD Medical Corp., Salt Lake City, UT, USA)	Las temperaturas se midieron con sondas de termistor electromagnéticamente no perturbadoras de alta resistencia con una precisión de + 0,1 °C (BSD Medical Corp). Se colocaron de uno a tres catéteres de termometría de teflón (FA Angiomed, Munich, República Federal de Alemania) a lo largo del diámetro del tumor, dentro del campo de la HT planificada Se midieron las temperaturas de la piel en varios sitios de la región calentada	ND	Mediana de la temperatura intratumoral: 41,8 °C (IQR 41,1 – 43,2)	ND	Dentro del grupo de tratamiento combinado, se realizaron mediciones de la temperatura del tumor en el 71,6 % (116/162) de los pacientes

* Mediana y rango
ND: no descrito

M8_tumores de vejiga

Características del estudio de HT en cáncer de vejiga

Tabla M8.1. Característica del estudio van der Zee et al., 2000

Estudio		Población		Intervención		Análisis
Autor/año	N/País	Características clínicas	Criterios exclusión	Tratamiento de referencia	Hipertermia	Variabes de resultado
Van der Zee, 2000	101 pacientes Países Bajos	Pacientes con cáncer de vejiga localmente avanzado estadio: T2 T3 (> 5 cm e inoperable) T4, N0, M0	Marcapasos o implantes metálicos en la región pélvica mayores de 10 cm (por ejemplo, prótesis de cadera)	RT de haz externo. Los pacientes recibieron dosis totales de 66 a 70 Gy en fracciones de 2 Gy, administradas directamente al tumor; se incluyeron los ganglios linfáticos pélvicos regionales en el campo hasta una dosis total de 40 G	RT como al grupo control HT: microondas o radiofrecuencia Se utilizaron diferentes sistemas: el sistema BSD-2000 en Rotterdam (BSD Medical Corporation, Salt Lake City, UT, EE.UU.) el sistema aplicador de 4 guías de onda en Amsterdam y el aplicador coaxial TEM en Utrecht (sistemas hechos a la medida) 60 min a 42 °C, o (generalmente) durante una duración total máxima de 90 min	Principales: La respuesta al tratamiento evaluando la respuesta completa a los 3 meses del tratamiento y el control local de la enfermedad Secundarias: Toxicidad: criterios RTOG Supervivencia

RT: radioterapia; HT: hipertermia; QT: quimioterapia; ND: no descrito; Tto: tratamiento

Termometría del estudio de cáncer de vejiga

Tabla M8.2. Termometría del tratamiento con hipertermia del estudio incluido

Estudio	Equipamiento HT	Método de termometría	Temperatura mínima	Temperatura máxima	Tiempo medio*	Notas
Van der Zee, 2000	En un centro se usó el BSD-2000 (BSD Medical Corp., Salt Lake City, UT). En los otros centros, se utilizaron sistemas personalizados: un sistema aplicador de cuatro guías de ondas en Ámsterdam y un aplicador Coaxial TEM en Utrecht	En Rotterdam, se colocaron sondas Bowman en la vagina. En los otros dos centros zonas sondas thermocouple multisenso	ND	ND	ND	

ND: no descrito

Referencias

Martínez Férez, I.M., Maesa Márquez, J.M. (2024). Eficacia de la hipertermia locorregional no invasiva coadyuvante a la radio/quimioterapia en indicaciones oncológicas. Material complementario. Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad.

