



Hipertermia Oncológica

Fundamentos
y evidencia científica

Jorge Contreras Martínez
Félix Navarro Guirado
Ismael Herruzo Cabrera

Editores

Jorge Contreras Martínez

Coordinador del grupo de trabajo de hipertermia oncológica de SEOR.
Hospital Regional Universitario de Málaga.
Málaga, España.

Félix Navarro Guirado

Colaborador de la SEFM en el grupo de trabajo de hipertermia oncológica de SEOR.
Hospital Regional Universitario de Málaga.
Málaga, España

Ismael Herruzo Cabrera

Miembro del grupo de trabajo de hipertermia oncológica de SEOR.
Hospital Regional Universitario de Málaga.
Málaga, España.

Comité científico (por orden alfabético):

Arribas Alpuente, L (Fundación Instituto Valenciano de Oncología)
Galán Montenegro, P (Hospital Regional Universitario de Málaga)
Lara Jiménez, PC (H.U. San Roque / Universidad Fernando Pessoa Las Palmas)
Lloret Sáez-Bravo, M (Hospital Universitario Doctor Negrín)
Ortega Domínguez, JA (Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Quirón Salud)
Quilis Gimeno, MA (Fundación Instituto Valenciano de Oncología)
Serra Naz, E (Fundación Instituto Valenciano de Oncología)



EMIRAL EDICIONES 2018

EMIRAL CONGRESS BUREAU S.L
Av. Gran Capitán 46 4º1 Córdoba. España
Telf.: 957 080 733

ISBN: 978-84-09-05871-6
Depósito legal: CO 2166 - 2018
Obra registrada en SafeCreative

1ª Edición. Madrid, 2018

Reservados todos los derechos. Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares de los derechos, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio, así como la distribución de ella mediante alquiler o préstamo. Si necesita copiar o reproducir algún fragmento póngase en contacto con seor@seor.es.

HIPERTERMIA ONCOLÓGICA

Fundamentos y evidencia científica

Jorge Contreras Martínez

Félix Navarro Guirado

Ismael Herruzo Cabrera

Necesidad de este texto

El programa formativo en vigor de la especialidad de Oncología Radioterápica, definido en la Orden Ministerial 3142/2006, indica que los especialistas deben recibir formación en Hipertermia Oncológica. Además de esto, los estatutos de nuestra Sociedad declaran como uno de los fines que justifican su creación las tareas formativas. Por la unión de estos dos motivos, el Grupo de Hipertermia Oncológica creado dentro de nuestra Sociedad toma la iniciativa de editar este texto, con el fin de difundir los fundamentos y el estado actual de la técnica de hipertermia oncológica como terapia adyuvante de los tratamientos oncológicos radioterápicos, quimioterápicos e inmunoterápicos.

La hipertermia oncológica es un tratamiento generalmente desconocido entre la comunidad oncológica española. Sin embargo, en países como Estados Unidos, Suiza, Alemania o Países Bajos se encuentra dentro de los procesos asistenciales estándar, incluso de primera línea. A pesar de existir un cuerpo de evidencia científica que acredita sobradamente su indicación en muchas situaciones, la complejidad del sector oncológico, con múltiples focos de atención y una carga asistencial a menudo asfixiante, ha hecho que en nuestro país no haya entrado dentro de los procesos asistenciales oncológicos de manera rutinaria.

Desde la Creación del Grupo de Trabajo de Hipertermia Oncológica, la evidencia científica existente ha comenzado a difundirse. Este hecho ha llevado a la Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria de Andalucía (AETSA), miembro de la red nacional de agencias de evaluación, a valorar con resultado positivo su uso en las patologías de cáncer de cérvix avanzado y recidivas de cáncer de mama. De este modo, abre la puerta a la solicitud de su evaluación en más patologías y la inclusión en la cartera de servicios mínimos del Sistema Nacional de Salud y las carteras de servicios autonómicas.

La aprobación por parte de las agencias evaluadoras, la necesidad legal de difundir el conocimiento relacionado con la Hipertermia Oncológica y la existencia de evidencia sobre la mejora de resultados de los tratamientos al añadirla como terapia adyuvante, motivan la edición de este libro. Con él, los autores esperan que los compañeros especialistas dispongan de una puerta de entrada a una herramienta de nuestra especialidad tan eficaz como desconocida en España.

Este libro está dedicado a todos los compañeros que ponéis vuestro esfuerzo en facilitar los mejores tratamientos a los pacientes.

El comité científico.

Madrid, 9 de Abril de 2018

Tabla de contenidos

1. Definición	9
Jorge Contreras Martínez	
2. Fundamentos fisiológicos	19
Pedro Carlos Lara Jiménez, Rodolfo Chicas-Sett, Marta Lloret Sáez-Bravo	
3. Unidades, planificación y equipamiento	31
Félix Navarro Guirado	
4. Hipertermia en combinación con radioterapia	45
Ismael Herruzo Cabrera, María Paz López García	
5. Hipertermia en combinación con quimioterapia	65
Víctor Amezcua-Hernández, Javier García García, José Antonio Ortega Domínguez	
6. Hipertermia e Inmunidad	83
Leoncio Arribas Alpuente, María Luisa Chust Vicente, José Luis Guinot Rodríguez	
7. Cuidados de enfermería	89
María Amparo Quilis Gimeno, Esther Serra Naz	
8. Organización de una unidad de hipertermia oncológica	99
Marta Lloret Sáez-Bravo, Laura López Molina, Pedro C. Lara Jimenez	
9. Calidad en los tratamientos de hipertermia	111
Félix Navarro Guirado, Belén Ríos Pozo	
10. Marco regulador	119
Pedro Galán Montenegro, Félix Navarro Guirado	
Siglas y abreviaturas	126
Anexo I: Indicaciones clínicas	128
Anexo II: Contraindicaciones	130
Anexo III: Referencias bibliográficas	132



Jorge Contreras Martínez

Unidad de gestión clínica de Oncología Radioterápica,
Hospital Regional Universitario de Málaga.
GenesisCare Málaga. Málaga, España.



1. DEFINICIÓN

Jorge Contreras Martínez

1.1 Introducción

El cáncer sigue siendo una de las principales causas de fallecimiento por enfermedad a nivel mundial, sin embargo, gracias al avance de las técnicas y los nuevos tratamientos, muchos pacientes se convierten en largos supervivientes. El calor como una modalidad de tratamiento, conocida como hipertermia para el cáncer, sólo ha empezado a ser evaluado de forma rigurosa en las últimas décadas. Hoy en día parece haber un interés creciente gracias a la reciente publicación de múltiples estudios aleatorizados que demuestran que las mejoras en los resultados del tratamiento con Hipertermia adicional a los tratamientos estándar de quimio y radioterapia pueden ser muy prometedoras, ofreciendo mejores resultados clínicos, siempre y cuando se utilicen procesos de calentamiento adecuados, con máquinas desarrolladas tecnológicamente y supervisados por personal cualificado. [1.1]

1.2 Definición de hipertermia oncológica

La hipertermia (HT, terapia térmica, termoterapia) es un tratamiento contra el cáncer que, combinado con la cirugía y/o radioterapia y/o quimioterapia y/o inmunoterapia, mejora los resultados de estos tratamientos en situaciones clínicas en las cuales las expectativas de resultados no son óptimas en cuanto a respuestas y supervivencia.

Específicamente en el campo de la oncología, la hipertermia se considera como una forma artificial de aumentar la temperatura del tejido corporal mediante la entrega de calor obtenida de fuentes externas para destruir células cancerosas o impedir su crecimiento adicional. La hipertermia no ablativa se produce en el rango de temperaturas entre 39-43 °C mantenido en el sitio de tratamiento por un período aproximado entre media hora o más. [1.2]

Hasta la actualidad, el concepto de CEM43T90 (minutos equivalentes acumulados a una temperatura de tratamiento estándar de 43° C obtenido dentro de 90% del volumen del tumor) es el parámetro dosimétrico más útil para comparación de los tratamientos en la investigación clínica (concepto muy similar al D90% usado para la planificación de los tratamientos radioterápicos), por tanto, se considera como meta del tratamiento con Hipertermia para obtener el mejor resultado clínico posible, el conseguir una temperatura mínima en el tumor por encima de 39-40° C durante un tiempo no inferior a media hora. Puesto que el tejido sano tiene una mayor capacidad para disipar el calor y los equipos tienen capacidad para concentrar la dispensación de calor, los órganos sanos no se ven afectados. [1.3]

1.3 Mecanismos de acción

Como se ha mencionado, los objetivos de los tratamientos con hipertermia oncológica son el aumento de la eficacia del tratamiento oncológico convencional (cirugía y radio/quimioterapia) junto a la estimulación del sistema inmune en su lucha contra las células tumorales. Estos objetivos se alcanzan como consecuencia de distintos efectos provocados por la exposición prolongada a temperaturas en el rango entre 39°C y 43°C.

Básicamente podemos agrupar, con intención docente, 4 mecanismos generales de actuación en relación con el beneficio de la Hipertermia oncológica en el tratamiento del cáncer

Inhibición de las vías de reparación del ADN

El objetivo de los tratamientos radio/quimioterápicos es, principalmente, generar un daño en el ADN de las células tumorales con el fin de provocar su muerte o la de sus descendientes. Uno de los principales enemigos de los tratamientos convencionales es la reparación de los daños que éstos producen en el material genético, ya sean por rupturas simples o dobles en las cadenas del ADN. Los mecanismos de reparación de dicho daño son conocidos aún sólo en parte y se pueden resumir en la interacción de distintas moléculas (DNA-PK, BRCA-2, Rad51, etc.) con los elementos dañados de la cadena que terminan por modificar la ruptura provocada en el ADN, dejándola en su estado inicial, o algún otro estado modificado, que evita la muerte de la célula o de sus descendientes. Estas reacciones químicas se producen con determinada probabilidad en el estado energético normal, sin embargo, al someter a estos elementos a una temperatura fuera del rango habitual mediante hipertermia (como consecuencia del depósito de energía que provocamos con la aplicación de algún campo energía forzado artificialmente), se provoca un cambio en el estado energético que trae como resultado la modificación de la configuración espacial de las moléculas que la componen y, además, provocan la aparición de otros elementos debido a las reacciones químicas factibles en este nuevo estado energético. La mayor parte de estas nuevas moléculas son proteínas conocidas por su acrónimo del inglés Heat Shock Proteins (HSP). Esto es, al aplicar calor se cambia el modo en el que los elementos presentes se encuentran plegados (siempre que no superemos el umbral de temperaturas desnaturalizantes cuyas consecuencias son diferentes) y además aparecen nuevos actores que alteran la probable secuencia de sucesos de la reparación. Esta modificación espacial resulta en una modificación de la probabilidad con la que se producen las reacciones químicas de reparación habituales, mientras que la presencia de las nuevas HSP ofrecen reacciones competitivas con las que provocan reparación del ADN. [1.4]

La HT reduce la probabilidad de reparación del daño de la RT/QT

Aumento de la permeabilidad de la membrana

La membrana celular está compuesta por una capa bilipídica que impermeabiliza el interior de la célula. En esta capa existen proteínas que regulan el tránsito de moléculas (como las de los fármacos quimioterápicos) desde el exterior al interior. Los mecanismos de interacción entre los fármacos y la membrana celular no se conocen en su totalidad así, por ejemplo, del proceso de incorporación del cisplatino a las células se sabe que uno de los mediadores es la proteína CTR1 y que la exposición prolongada a temperaturas del rango 40 °C a 43 °C incrementa la incorporación de cisplatino en cultivos de células tumorales por factores de hasta 8:1. Esto, en mayor o menor medida, se puede extrapolar a otros fármacos citostáticos. En general, los efectos a la exposición del calor en el rango de la hipertermia oncológica provocan en la membrana de las células: aumento de la actividad de las proteínas permeabilizadoras, descenso del potencial de membrana y au-

mento de la concentración de iones K⁺ en la superficie, lo cual explica los incrementos de incorporación de fármacos quimioterápicos en los cultivos. Además de estos efectos en la membrana plasmática, se ha comprobado que las modificaciones en las membranas de las mitocondrias y del núcleo provocan una alteración en la respiración celular y de la síntesis de proteínas en el núcleo y en el retículo endoplasmático con el consiguiente efecto en la fracción de supervivencia. [1.5]

Las moléculas que regulan la incorporación de los quimioterápicos al tumor modifican su comportamiento por la aplicación de HT

Reducción de las regiones hipóxicas

Uno de los fundamentos del fraccionamiento de los tratamientos en radioterapia es la reoxigenación celular tras la sesión de irradiación. Esto es debido a que el oxígeno es uno de los elementos intervinientes en la cadena de reacciones que causa el daño al ADN tras la radiólisis causada por la radioterapia. Por este motivo, las regiones hipóxicas de los tumores son las más radio resistentes, debido a que el defecto de oxígeno reduce el rendimiento de los radicales y al aumenta probabilidad de quiescencia de las células.

La exposición a hipertermia moderada provoca una vasodilatación y aumento de la perfusión sanguínea en muy alto grado en el tejido sano, pero también lo provoca en el tejido tumoral, a pesar de lo aberrante de su vascularización.

Este aumento de la perfusión sanguínea tiene como consecuencia la oxigenación de las regiones hipóxicas del tumor con lo que, como se mencionó antes, aumenta la radiosensibilidad en los tumores. [1.6]

La HT causa la reducción de regiones hipóxicas en el tumor aumentando su radiosensibilidad

Estimulación del sistema inmune

De modo muy simplificado y resumido, el principal problema que presentan los tumores para el sistema inmune es la infiltración irregular o reducida por parte de las células inmunitarias del organismo donde se asientan, esto es debido a la ausencia de expresión de antígenos u otras moléculas que delaten su malignidad ante las distintas células de protección del sistema inmune. Los principales, aunque no los únicos, mecanismos de acción del sistema inmune en su relación con los tejidos tumorales son dos: la intervención directa de los natural killer (NK) si detectan defecto de presencia de complejos de mayor histocompatibilidad (MHC) en las células tumorales y la acción indirecta por la maduración de los linfocitos T tras el proceso de presentación de antígenos mediado por las células dendríticas (CD). [1.7] En el proceso directo o innato se requiere que se fije la célula NK a la célula tumoral, la fijación se hace a través de moléculas activadoras y su-

presoras de su acción. Los interferones propician la fijación de las moléculas activadoras mientras que el MHC tipo I provoca la fijación de las supresoras. La hipertermia en este caso provoca un doble efecto, por un lado, reduce la actividad de las moléculas tanto activadoras como supresoras, pero por otro aumenta la presencia de interferones en la superficie de las células tumorales causando la acción de los NK contra ella favoreciendo la lisis o su apoptosis. En el proceso de la actuación de los NK contra el tumor se liberan citocinas que provocan la llamada de una mayor población de NK con lo que los efectos agregados in vivo muestran una mayor actividad final. El proceso indirecto o adquirido es una secuencia de varias fases. Las CD capturan un antígeno que contenga MHC propio y, principalmente, tras su migración al ganglio linfático más cercano, lo procesan en su interior y liberan unos péptidos que hacen de señal de activación para los linfocitos T a lo largo de todo el sistema linfático contra ese antígeno. Este proceso resulta en la posible actuación de los linfocitos T contra células del tumor primario y contra metástasis al propagarse por toda la linfa. Muy importante a nivel inmune es el efecto del tratamiento de una lesión y la repercusión en otras lesiones distales que es conocido como el efecto abscopal (si son distales) o bystander (si son proximales). La hipertermia afecta en varios eventos del proceso de captura, maduración y migración de las CD, así como en la activación, penetración y actuación de los linfocitos T. El mejor conocido de todos los efectos de la hipertermia en este largo proceso es el causado por las proteínas de choque térmico HSP70. La exposición por periodos prolongados a temperaturas elevadas provoca la aparición y migración a la membrana de estas proteínas para proteger a la célula. Las HSP70 tienen la peculiaridad de hacer de aglutinante de antígenos. De esta forma la presencia de concentraciones elevadas de antígenos aumenta la probabilidad de su adquisición por las CD sirviendo como disparador del proceso de inmunidad adquirida. Este efecto se explota para provocar un efecto vacuna al irradiar una lesión (con la consiguiente liberación de antígenos) y tratar con hipertermia local la región irradiada. [1.8]

1.4 Modalidades de hipertermia oncológica

En general existen tres grandes métodos clínicos para la aplicación de la Hipertermia Oncológica no ablativa en función de la ubicación, profundidad y estadificación del tumor a tratar, denominándose: hipertermia local, hipertermia regional profunda o hipertermia corporal total (véase resumen en la Tabla 1.1). [1.9]

Existen diferentes posibilidades técnicas mediante la utilización de energías exógenas para aplicar calor al tumor que incluyen: microondas (en el rango de longitudes de onda de 433 MHz a 2450 MHz), radiofrecuencia (que van desde 100 KHz a 150 MHz), ultrasonidos, perfusión de agua caliente (tubos, mantas), nanopartículas, y radiadores infrarrojos.

Hipertermia local

La hipertermia local se utiliza en tumores pequeños (≤ 3 cm de profundidad hasta 5-6 cm de diámetro máximo) situados superficialmente o por dentro de una cavidad corporal accesible como el recto o el esófago. Los aplicadores intraluminales o intracavitarios pueden usarse de forma similar a como se hace en braquiterapia (próstata, mama, recto, vagina, cérvix, esófago, etc.) y para ello lo más frecuente es utilizar microondas, ondas de radio y ultrasonidos para entregar calor a los tumores. Las técnicas locales permiten el calentamiento de pequeñas áreas tumorales con preservación suficiente de los tejidos

normales. La prevención de efectos secundarios durante las sesiones de hipertermia consiste en la refrigeración concomitante usando bolus de agua cuyo objetivo es mantener la temperatura de la piel en un valor inferior a 37° C. Este método exige en muchas ocasiones una serie de aplicadores que se implantan bajo anestesia local o, a veces, anestesia general. La técnica más habitual es el uso externo de aplicadores de microondas con bolus incorporado por el que circula agua a temperatura regulable.

Tipo de HT	Localización	Aplicación	Equipamiento
Local · Superficial · Intracavitaria · Intraluminal · Intersticial	· Superficial · Poco profunda · Intracavitaria · Intraluminal · Intracraneal	· Cabeza y cuello · localm. avanzado o recurrente · Gliomas malignos · Ca. Recto · Ca. Esófago · Sarc. p. blandas	· Microondas · Radiofrecuencia · Ultrasonidos · Fuentes calientes: - Perfusión agua - Implantes - Nanopartículas
Regional · Abdominal · Pélvica · Extremidades	· Tumores profundos · Localmente avanzados	· Ca. Cérvix · Ca. Recto · Ca. Vejiga · Ca. Próstata · Sarc. p. blandas · Ca. Ovario · Mesotelioma · Carcinomat. periton.	
HCT	· Diseminada/metastásica	· Melanoma maligno · Sarc. p. blanda recurrente · Ca. Ovario	· Infrarrojo · Cámara térmica · Manta térmica

Tabla 1.1 Tipos de hipertermia, aplicaciones y equipamiento.

Hipertermia regional profunda

Empleamos este método cuando queremos calentar zonas amplias del cuerpo, volúmenes de gran tamaño, por ejemplo, cavidad abdominal, órganos en particular como el pulmón o extremidades. Generalmente se utiliza en el tratamiento de tumores avanzados situados en la pelvis, abdomen (cuello del útero, próstata, vejiga, colon y carcinomas de ovario) o muslos (sarcomas de tejidos blandos). Se puede aplicar mediante tres enfoques principales: a) Tumores profundamente asentados que se calientan con aplicadores externos (lo más frecuente); b) Extremidades u órganos calentados por medio de perfusión térmica y c) La perfusión hipertérmica peritoneal continua.

- a) Los aplicadores externos consisten en conjuntos coherentes de pares de antenas dipolo colocadas en un patrón de anillo alrededor del paciente. Las antenas emiten microondas o energía de radiofrecuencia para centrarse en una parte del cuerpo alternada por cáncer. Con dicho equipo, las regiones anatómicas seleccionadas se pueden calentar hasta 41-42 ° C y esta temperatura estará limitada por la deposición de energía en los tejidos circundantes. En los últimos años los investigadores han hecho muchos intentos de desarrollar sistemas útiles de planificación y de monitorización del tratamiento para la hipertermia regional profunda, usando la tomografía de resonancia magnética, que puede ser útil en la grabación no invasiva de la temperatura del tejido y la perfusión
- b) Los tumores malignos que afectan a los brazos o las piernas (por ejemplo, melanoma) o algunos órganos (hígado, pulmón) se pueden tratar con la perfusión regional. El procedimiento consiste en realizar un bypass en una gran arteria que perfunda a un miembro u órgano y en una vena que drena un miembro (u órgano) con el fin de suministrar calor a la sangre drenada de forma extracorpórea. Este método tiene menos efectos secundarios sistémicos en comparación con hipertermia corporal total.
- c) La perfusión continua peritoneal hipertérmica o, con la adición de agentes quimioterápicos, la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) son modalidades de tratamiento que se utilizan para hacer frente a los cánceres diseminados dentro de la cavidad abdominal. La estrategia terapéutica consiste en la resección del tumor primario y la citorreducción de sus metástasis peritoneales, así como metástasis en el hígado, en algunos casos. CHHP o HIPEC se administran en el periodo perioperatorio, entregando el fluido de lavado calentado (41,0-42,5 °C) con o sin medicamentos contra el cáncer a las capas peritoneales.

Hipertermia corporal total (HCT)

Esta forma de aplicar la hipertermia es una oportunidad para mejorar los resultados del tratamiento para los pacientes con enfermedad metastásica (sistémica) como el melanoma, sarcoma de tejidos blandos o cáncer de ovario. Se cree que las células tumorales diseminadas pueden ser destruidas o sensibilizadas a los medicamentos mediante el sometimiento a alta temperatura de todo el organismo. Para lograr este objetivo, aproximadamente 41,8 a 42,2 °C, se utilizan cámaras térmicas, mantas de agua caliente o radiadores de infrarrojos, de forma concomitante con la prevención de la pérdida de temperatura y la restauración de electrolitos. La hipertermia corporal total ofrece la distribución térmica más homogénea, pero, por otra parte, está relacionada con la mayor probabilidad de complicaciones (estrés térmico cardiológico, disfunción respiratoria, hepática o edema cerebral por poner unos ejemplos). Aunque se realice el procedimiento con intensidad moderada y progresiva de fácil manejo sintomático, lo que más comúnmente se puede observar es diarrea transitoria, náuseas y vómitos. Se debe tener en cuenta que estos tratamientos siempre deben ser realizados por personal entrenado, con monitorización constante del paciente y supervisión facultativa.

1.5 La hipertermia en el contexto de la comunidad oncológica

La utilización de la Hipertermia Oncológica en España está actualmente incluida dentro del plan de formación de los especialistas en Oncología Radioterápica [1.10] y, por ello, desde la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), se ha creado un grupo de trabajo para el estudio y desarrollo de la Hipertermia Oncológica en nuestro país, el cual este autor tiene el honor y la responsabilidad de dirigir en estos momentos. Este grupo de trabajo de SEOR tiene entre sus objetivos fundamentales realizar una campaña de divulgación de la técnica tanto a nivel de oncólogos como de pacientes que puedan estar interesados en recibir dicho tratamiento. Además, otra de las metas del grupo es la formación de los profesionales que vayan a administrar el tratamiento, protocolizando las indicaciones y técnicas de aplicación de la Hipertermia, además de fomentar la realización de ensayos clínicos y establecer controles de calidad a la hora de implementar unidades de Hipertermia Oncológica. Para todo esto se ha establecido un acuerdo de colaboración con la Sociedad Española de Física Médica (SEFM), siendo el representante de dicha sociedad el coeditor de este libro, D. Félix Navarro.

Hemos de resaltar que existe a nivel supranacional una Sociedad Europea de Hipertermia Oncológica (ESHO) que realiza reuniones periódicas todos los años, en las que se presentan los avances relacionados con el uso de esta técnica y su aplicación a pacientes con cáncer. En el ámbito extracomunitario existe una sociedad estadounidense denominada Society for Thermal Medicine (STM) y una sociedad asiática de Hipertermia Oncológica (ASHO).

La ESHO ha puesto en marcha múltiples estudios (fase II y III) en diversas patologías oncológicas con los que se trata de establecer el beneficio de la utilización de la técnica no solo en control local sino incluso en ganancias de supervivencia. Muchos de estos trabajos (que se mencionarán en los diferentes capítulos de este libro) han confirmado las expectativas generadas por los resultados de estos estudios experimentales, justificando ya a nivel asistencial el uso de la hipertermia como parte del tratamiento estándar en múltiples patologías oncológicas, tal como afirma el Informe emitido por la AETSA (Agencia de evaluación de tecnología Sanitaria de Andalucía) para cáncer de mama recidivado y cérvix avanzado.

Por tanto, queremos terminar este capítulo introductorio afirmando, sin duda alguna, que la hipertermia es actualmente un enfoque prometedor para el tratamiento del cáncer y merece más atención de la que ha recibido hasta ahora. Pero para que esto ocurra se ha de hacer con el máximo rigor científico y con una calidad técnica exquisita. Esto nos obliga a que, para aplicar un tratamiento de Hipertermia Oncológica de máxima calidad, éste deba ser prescrito por un especialista en Oncología Radioterápica, y que los radiofísicos participen en la definición del sistema de control del proceso, en el diseño de los tratamientos y en la ejecución del programa de garantía de calidad del equipamiento utilizado.

Todo lo anteriormente expuesto en el presente capítulo, nos hace pensar que en un corto periodo de tiempo la Hipertermia Oncológica se va a convertir en el cuarto pilar del tratamiento del cáncer.

Referencias bibliográficas

- 1.1. Hornback NB. Historical aspects of hyperthermia in cancer therapy. *Radiol Clin North Am.* 1989; 27 (48): 1–8.
- 1.2. Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G et al: Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol*, 2002; 3 (48): 7–97
- 1.3. Overgaard J, Horsman MR: Hyperthermia. In: Steel GG. *Basic clinical radiobiology*. 2nd ed. Edward Arnold, 1997; 21: 2–21
- 1.4. Eppink B, Krawczyk PM, Stap, J, Kanaar R. Hyperthermia-induced DNA repair deficiency suggests novel therapeutic anti-cancer strategies. *International Journal of Hyperthermia.* 2012;28(6):509–517.
- 1.5. Landon, CD, Benjamin SE, Ashcraft, KA, Dewhirs MW. A role for the copper transporter Ctr1 in the synergistic interaction between hyperthermia and cisplatin treatment. *International Journal of Hyperthermia. Int J Hyperthermia.* 2013;29(6), 528–38.
- 1.6. Oei A, Lianne EM, Crezee J, et al. Effects of hyperthermia on DNA repair pathways: one treatment to inhibit them all. *Radiation Oncology.* 2015; 10:165.
- 1.7. Toraya-Brown S, Fiering S Local tumour hyperthermia as immunotherapy for metastatic cancer. *Int J Hyperthermia.* 2014; 30(8), 531–9.
- 1.8. Mantso T, Goussetis G, Franco R, et al. Effects of hyperthermia as a mitigation strategy in DNA damage-based cancer therapies. *Seminars in Cancer Biology* 2016;37-38:96–105.
- 1.9. Chichel A, Skowronek J, Kubaszewska M, Kanikowski M. Hyperthermia- description of a method and a review of clinical applications. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2007; 12 (5): 267-275.
- 1.10. Orden Ministerial 3142/2006 de 20 de septiembre por la que publica y aprueba el programa formativo de la especialidad de Oncología Radioterápica. *Boletín Oficial del Estado*, núm. 245, de 13 de octubre de 2006, pp. 35519-35527.

Pedro Carlos Lara Jiménez
Rodolfo Chicas-Sett
Marta Lloret Sáez-Bravo

*Servicio de oncología radioterápica
Hospital Universitario Doctor Negrín
Hospital Universitario San Roque
Universidad Fernando Pessoa Canarias
Las Palmas de Gran Canaria. España.*



2. FUNDAMENTOS FISIOLÓGICOS

Pedro Carlos Lara Jiménez

Rodolfo Chicas-Sett

Marta Lloret Sáez-Bravo

2.1 Introducción

Los resultados clínicos obtenidos mediante la combinación de hipertermia con otras armas terapéuticas son prometedores, y esto ha producido la necesidad de realizar un profundo análisis de los mecanismos fisiológicos y moleculares que subyacen en la acción celular y tisular del calor aplicado al cáncer.

Estudios in vitro y en animales fueron capaces de demostrar que la hipertermia, fundamentalmente a partir de 43 °C, como también en su aspecto radio y quimio sensibilizador, producía un efecto directo de muerte celular a temperaturas de entre 41 y 47 °C. Aunque existe una amplia variabilidad de esos efectos en relación con la muerte celular, especialmente entre líneas celulares, tipos de tumor, etc.

Puede decirse que la muerte celular inducida por calor es fundamentalmente apoptótica, inducida por diversos mecanismos moleculares en los que se integran las HSP, genes de señalización del daño y de la regulación apoptótica. A nivel tisular, la hipertermia produce cambios en el flujo sanguíneo, en el microambiente y en la respuesta inmune celular.

A pesar del profundo conocimiento alcanzado en las bases biológicas del efecto del calor en el cáncer, muchas de ellas son de difícil traslación a la clínica diaria, quedando un largo camino en el descubrimiento de factores predictivos de respuesta al calor que nos ayuden a seleccionar pacientes para este tratamiento.

La muerte celular se produce fundamentalmente a partir de 43 °C, aunque este límite puede variar ligeramente según el tipo de tumor

2.2 Características básicas de la muerte inducida por hipertermia

La administración de temperaturas entre 41 y 47 °C a cultivos celulares proporciona una curva dosis-respuesta cuando se expresa en función de la muerte celular observada y el tiempo de exposición (figura 2.1).

De esta forma se define la dosis de hipertermia (D) como la combinación del tiempo de exposición (t) a una cierta temperatura (T) que es capaz de producir una tasa de muerte celular dada. La dosis de hipertermia afecta de forma diferente a cada tipo celular.

Dado que no en todas las situaciones clínicas se consigue una dosis de hipertermia igual durante todo el tiempo de administración de la hipertermia, surge el concepto de dosis isoeffecto de hipertermia que permite comparar exposiciones clínicas de hipertermia, diferentes en temperatura y exposición. Esta magnitud, introducida en el capítulo 1, permite convertir cualquier tratamiento de hipertermia en minutos equivalentes a 43 °C (CEM43). Su cálculo tiene en cuenta que una disminución de temperatura de 1 °C en el rango entre 42.5 y 47 °C puede ser compensado duplicando el tiempo de exposición. Si las tempera-

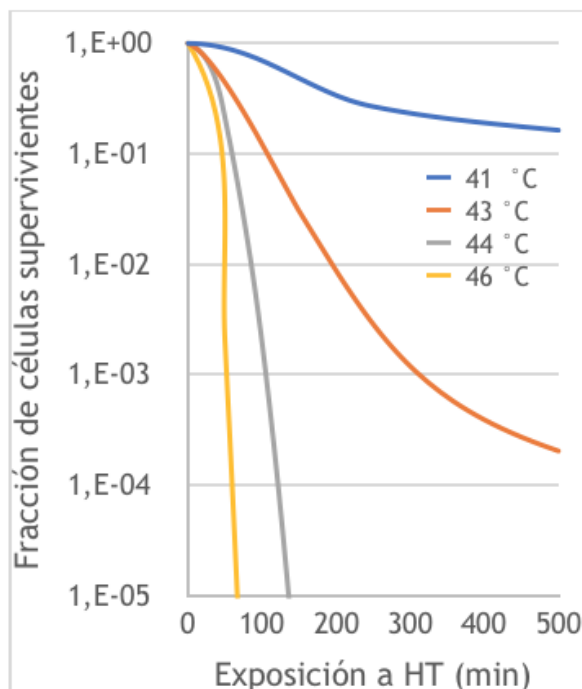


Figura 2.1. Representación esquemática de la curva dosis respuesta de muerte celular termal. Esta curva demuestra el típico "hombro" por combinación de una supresión del crecimiento al principio de la exposición, seguida de una fase exponencial de muerte inducida tras mayor tiempo de calentamiento. En estos estudios, pudo observarse que la muerte inducida por hipertermia fue mayor a partir de dosis de 43 °C.

turas son inferiores a 42,5°C la exposición debe ser prologada hasta 4 veces más. En la actualidad diferentes programas informáticos permiten realizar esa equivalencia de forma práctica en la clínica diaria.

Figura 2.1. Representación esquemática de la curva dosis respuesta de muerte celular termal. Esta curva demuestra el típico "hombro" por combinación de una supresión del crecimiento al principio de la exposición, seguida de una fase exponencial de muerte inducida tras mayor tiempo de calentamiento. En estos estudios, pudo observarse que la muerte inducida por hipertermia fue mayor a partir de dosis de 43 °C.

Si bien el efecto clínico de la hipertermia está modificado por otros factores dependientes de la distribución de la temperatura en el tumor o variaciones interindividuales, el valor de CEM43 como factor predictivo de respuesta ha sido ampliamente demostrado en diferentes ensayos clínicos.

La probabilidad de obtener muerte celular inducida por hipertermia varía no solo en función de la temperatura y tiempo de exposición, sino que depende también de características propias de la célula sometida a esos incrementos de temperatura.

Efectivamente, al igual que en otros tratamientos oncológicos, las células muestran diferentes sensibilidades al calor, en función de la fase del ciclo en que se encuentran. Son

las fases M y S donde se observa una mayor sensibilidad debido al daño inducido en el aparato mitótico, dando como resultado una mitosis ineficiente y la consecuente poliploidía en el primer caso y al daño cromosómico en el segundo. La fase G1 parece ser la más resistente al efecto citotóxico de la hipertermia.

Otro de los fenómenos que modifican la muerte celular inducida por Hipertermia es la Termotolerancia. Cuando las células malignas son expuestas a temperaturas superiores a 43 °C o enfriadas entre dos tratamientos de calor, se produce una inactivación de la muerte celular inducida por calor, con un aplanamiento de las curvas de supervivencia (figura 2.2). Este fenómeno de la termotolerancia es reversible y tiene un origen multifactorial. Está fundamentalmente basado en la expresión de HSP y otros procesos postranscripcionales como el arresto celular en G2 y cambios en el metabolismo.

Las HSP representan un grupo heterogéneo de al menos 5 subtipos de chaperonas (HSP 40, HSP 60, HSP 70, HSP 90 y HSP 100) con diferentes funciones. Las HSP ligan de forma no selectiva las secuencias hidrofóbicas liberadas en la desnaturalización de las proteínas, impidiendo que se produzca una interacción irreversible con las proteínas vecinas. Este hecho permite recuperar, tras un periodo de tiempo variable, la funcionalidad de la proteína desnaturalizada.

La síntesis de estas HSP se produce minutos después de impactos graves sobre la estabilidad proteica (p. ej. el calor). Efectivamente, en los tratamientos de hipertermia, las HSP son responsables de la protección de la célula frente al daño inducido por calor. Sin embargo, estos incrementos se producen a temperaturas moderadas, inhibiéndose la expresión de HSP a altas temperaturas.

HSP evita el daño letal por calor y de forma consecuente, la aparición de muerte apoptótica. De hecho, se observa un incremento de la apoptosis celular inducida por calor cuando se inhibe HSP.

Es evidente, por tanto, el papel de las HSP en la prevención del daño y muerte celular inducido por calor en las células, expresado a través de termotolerancia. En este periodo de tiempo de actividad de las HSP, nuevos "recalentamientos" de las células tumorales no conducirán a más muerte celular.

De cualquier forma, este fenómeno de termotolerancia es transitorio, y es revertido una vez recuperada completamente la funcionalidad de las proteínas desnaturalizadas. La mayoría de los autores convienen en que la duración media de los fenómenos de termotolerancia es de 72 horas, aunque existen grandes variaciones entre las diversas líneas tumorales estudiadas.

Entre los fenómenos celulares que se ponen en marcha con el daño por calor se incluyen también los generados sobre la membrana celular y el citoesqueleto. Efectivamente, la hipertermia afecta a la fluidez y estabilidad de la membrana celular impidiendo el transporte transmembranal de proteínas y receptores de superficie. Además, podría estar envuelta en el transporte de drogas citotóxicas y en los canales Na/K. Este efecto sobre la membrana se observa en células termosensibles y no en termotolerantes. El daño a

la membrana aparece como "burbujas" que pueden representar estadios iniciales de la muerte apoptótica de origen membranar.

Por tanto, el daño a la membrana pone en riesgo el metabolismo celular, el transporte de proteínas y fármacos, y la señalización molecular desde el espacio extracelular al núcleo celular. Además, predispone a las células tumorales a sufrir apoptosis inducida por otros tratamientos oncológicos.

Si bien se han demostrado cambios en el citoesqueleto en términos de forma celular, aparato mitótico, alteración de las membranas intracitoplasmáticas de retículo endoplásmico y lisosomas, estas no han podido relacionarse directamente con la termosensibilidad celular.

El calor inhibe la síntesis proteica y la reparación del daño al ADN. Efectivamente, la síntesis y polimerización de RNA y ADN durante la síntesis proteica está disminuida de forma temperatura-dependiente entre 42 y 45 °C. Si bien la síntesis de proteínas y RNA se recupera rápidamente tras la finalización del golpe de calor, la síntesis de ADN permanece inhibida durante más tiempo.

El golpe de calor induce la agregación de proteínas desnaturalizadas en la matriz nuclear, debido a la insolubilidad de las proteínas al perder su estructura cuaternaria. Esta situación conlleva un incremento de la concentración proteica nuclear.

Este incremento de proteínas nucleares desnaturalizadas conlleva la pérdida de varias funciones moleculares, pero especialmente el deterioro de la síntesis de ADN y su reparación. La dosis de calor necesaria para producir este efecto varía entre diversas líneas celulares. Esta variación viene dada no tanto por una mayor o menor sensibilidad a la muerte celular, como la variabilidad en el tiempo de recuperación de las funciones fisiológicas normales (termotolerancia).

La hipertermia, por tanto, no produce daño directo en el ADN, sino que impide la reparación del daño al ADN inducido por la radiación, las drogas citotóxicas etc. Este hecho permite incrementar el efecto antitumoral de los tratamientos oncológicos clásicos.

La inhibición de la temperatura dependiente de las enzimas responsables de la reparación del ADN, parece estar en la base de este fenómeno, especialmente de las ADN-polimerasas y, junto con la alteración de reparación del ADN, causado por las roturas dobles de cadena y que tiene que ver con los fenómenos de Non-Homologous End Joining Repair y Homologous Repair, la hipertermia parece inhibir de forma similar las enzimas responsables de los sistemas de reparación Mismatch Repair y Nuclear Excision Repair.

La señalización del daño por calor no reparado depende de P53 en células termosensibles. P53 actúa como factor de transcripción al inducirse su expresión ante un daño letal en el ADN que puede conllevar el arresto en G1 o a la apoptosis, en función de la cartera de genes constitutiva de cada línea celular o de las circunstancias celulares en el momento de la agresión al ADN. Si P53 está secuestrado (infección por HPV), se produce una proteína anómala o no se sintetiza proteína, la muerte celular en forma de apoptosis estará inhibida, permitiendo la supervivencia celular.

La evidencia de que las células normales o tumorales que tenían P53 normal (wt-p53) exhibían mayor termosensibilidad que las mismas células con P53 nula o mutada explica el papel de P53 en la señalización de la muerte celular por apoptosis inducida por calor. Es más, la inactivación de P53 y también de RB, conllevaba la supresión de la apoptosis en células de cáncer de colon.

Pero la acción de P53 no solo está relacionada con su papel en la inducción de apoptosis de células con ADN dañado, si no que P53 parece sobreexpresarse en situaciones de golpe de calor, con la capacidad de bloquear a HSP70. Así P53, favorecería la muerte celular al bloquear el papel de promotor de la supervivencia celular que tiene la inducción por calor de HSP 70.

Recapitulando lo arriba sucintamente descrito, podríamos afirmar que la muerte celular inducida por hipertermia se produce fundamentalmente por apoptosis, derivándose la misma tanto de a) un posible daño a la membrana celular por modificación de sus capacidades fisiológicas que disparan los mecanismos de apoptosis membranar, como de b) una alteración de la síntesis de proteínas, o de c) una disminución de la reparación del ADN inducida por otros agentes externos. La modulación molecular de la muerte por apoptosis, por parte de HSP y de factores de transcripción como P53, es la responsable de las variaciones observadas entre tipos o momentos celulares diversos (figura 2.3).

Si tenemos en cuenta que la hipertermia se administra en combinación con otros tratamientos oncológicos, es lógico pensar que al menos un cierto efecto aditivo proapoptótico pueda ser relevante en estos tratamientos multimodales. Además, este efecto puede ser incrementado por cambios vasculares, de microambiente (pH) e inmunológicos.

2.3 Factores tisulares que afectan la muerte inducida por hipertermia

El papel de la hipertermia sobre la Dosis de hipertermia requerida para observar este efecto varía entre tumores, dependiendo de la capacidad de termorregulación del tumor, el flujo tumoral y el microambiente es dependiente de la temperatura alcanzada en el tumor.

En general, el microambiente de los endoteliales y la permeabilización mayor a tumores se caracteriza por reducción del flujo sanguíneo, vasos tortuosos, poca densidad vascular, hipoxia, acidosis y privación de nutrientes, así en situaciones de temperaturas $>42\text{ }^{\circ}\text{C}$ la hipertermia induce daños en el endotelio como incremento de tamaño de las células endoteliales, microtrombosis y cambios en la viscosidad de los fluidos de la membrana de las células.

Todos estos cambios reducen el aporte de oxígeno y nutrientes incrementando la acidosis intratumoral. Esta situación es la causante de la muerte por necrosis observada a altas temperaturas.

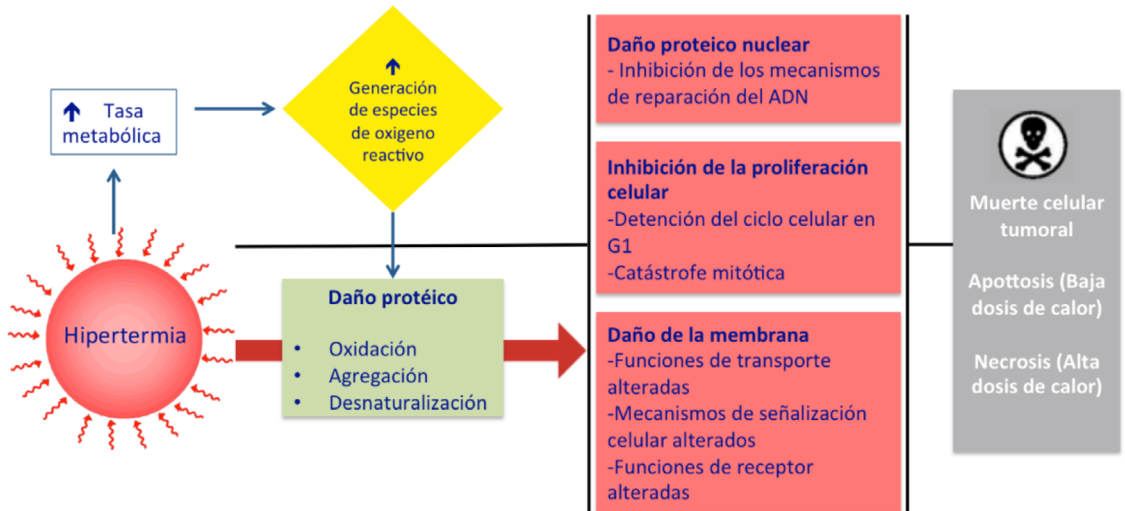


Figura 2.2. Causas de muerte celular por hipertermia.

Este efecto se produce a temperaturas en las que el endotelio de los tejidos sanos no sufre el mismo daño.

Esta situación de muerte por necrosis y de incremento de la permeabilidad del endotelio, podría tener un impacto relevante en la respuesta inmune inducida por hipertermia sobre el tumor, al favorecer la liberación de señales antigénicas y la infiltración por linfocitos citotóxicos del tumor.

Sin embargo, en la práctica clínica habitual la temperatura sobre el tumor se mantiene mayoritariamente en el rango de la hipertermia moderada (<42.0 °C). En esta situación se incrementa el flujo sanguíneo y el contenido de oxígeno. Este efecto sería muy beneficioso en la colaboración con quimioterapia (mejor acceso de las drogas al tumor) y de la radioterapia (mejor oxigenación, mayor efecto indirecto de la radiación).

Se deducen, por tanto, diferentes posibilidades de interacción de la hipertermia con los vasos tumorales, que dependerá fundamentalmente del tipo de tratamiento de hipertermia, la temperatura alcanzada y el tipo de tumor tratado.

Se generan así interesantes cuestiones para el futuro, como la mejor colaboración entre hipertermia y tratamientos de SBRT e inmunoterapia.

La hipertermia induce cambios en la respuesta inmune celular, a través de varios mecanismos. Es de resaltar en primer lugar que las HSP expresadas en la célula tras el golpe de calor, son capaces de inducir una activación de linfocitos T-citotóxicos (CTL) frente al tumor (figura 2.4).

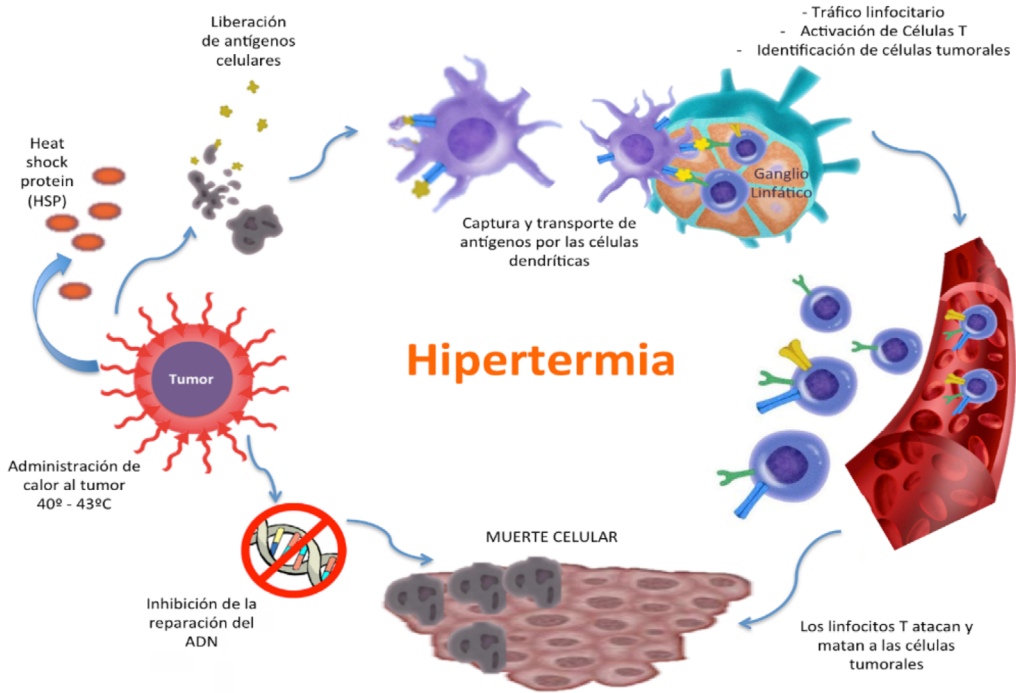


Figura 2.3. Hipertermia y respuesta inmune.

2.4 Combinación de la hipertermia con otros tratamientos oncológicos.

Parece evidente la colaboración sinérgica entre radiación e hipertermia si tenemos en cuenta que la hipertermia: a) incrementa la muerte celular en fase S, b) reduce la hipoxia celular c) promueve la apoptosis y d) reduce la reparación del ADN dañado por radiación. Por tanto, su efecto será visible al reducir el "hombro de la curva" de muerte celular por radiación, favoreciendo la expresión de daño letal (pendiente de la curva) al reducir el daño subletal (mejora hipoxia, sensibilidad fase S) o impedir su reparación.

La extensión de este efecto radio sensibilizador se denomina Thermal Enhancement Ratio, (TER) que toma un valor de entre 1,5 y 2, que varía según los distintos tipos celulares y el tratamiento al que complemente.

Desde luego este efecto sinérgico también depende de la temperatura aplicada, del intervalo de tiempo entre radiación y calor y la secuencia terapéutica. Los resultados en estudios in vitro o en animales difícilmente pueden ser extrapolados a la clínica. Parece que una ventana de 8 horas desde la administración de hipertermia hasta la radiación o de 2 a 4 desde la radiación a la hipertermia son las más eficientes. Un protocolo óptimo incluye dos sesiones semanales separadas por 72 horas teniendo en cuenta de forma genérica un periodo de termotolerancia de esta duración.

La hipertermia también incrementa el efecto citotóxico de ciertas drogas, y su efecto debe ser analizado también a través del TER para cada droga concreta a una temperatura concreta. (figura 2.5)

Algunas drogas con el CDDP producen roturas dobles de cadena como la radiación, otros como los alquilantes son muy sensibles a situaciones de hipoxia y la mayoría de los fármacos antitumorales sufren una biodisponibilidad reducida en el tumor, debido a las dificultades de distribución y farmacocinéticas. Finalmente, la actividad de sensibilización a la apoptosis que muestra la hipertermia favorecerá la muerte celular inducida por fármacos.

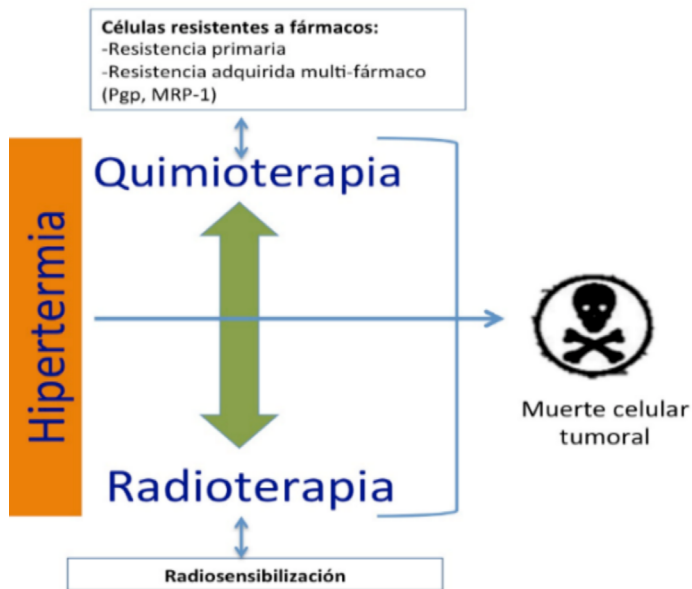


Figura 2.4. Interacción de la hipertermia con la radio y quimioterapia.

La combinación de hipertermia y fármacos, en cuanto a secuencia de estos en la administración clínica, está también sujeta a controversia. En nuestro centro, administramos la hipertermia en las horas previas a la administración de la quimioterapia.

Pero es quizás la modulación por parte de la hipertermia de los mecanismos moleculares de resistencia a drogas, uno de los aspectos que suscita mayor interés. Efectivamente, los mecanismos moleculares de resistencia a drogas representan la mayor causa de fallo del tratamiento sistémico en humanos. Los más conocidos son Multidrug Resistance (MDR) a través de la proteína P170 y Topoisomerasa II (TPII).

El fenómeno de termotolerancia, causada por la inducción de HSP tras un golpe de calor, también está estrechamente relacionado con la expresión de proteínas de resistencia a drogas. Efectivamente la hipertermia reduce la capacidad de estos sistemas para expul-

sar drogas citotóxicas fuera de la célula, debido a la desnaturalización de esas proteínas (P170) sin que parezca inducir el sistema MDR, pero a su vez podría inducir fenómenos de supervivencia celular como la expresión de HSP y otras proteínas como los vaults (MVP). MVP es también una proteína de supervivencia relacionada con la resistencia a drogas.

2.5 Resumen

Si bien es adecuado asegurar que la hipertermia tiene una capacidad independiente de otros tratamientos de producir muerte celular a temperaturas superiores de 43 °C, estas temperaturas son difícilmente alcanzables en la clínica durante periodos de una hora.

La radio-quimio sensibilización producida por la hipertermia se produce a temperaturas de entre 40.5 – 43 °C, y no solamente está definida por el daño celular en sí mismo, sino por los cambios tisulares en flujo, microambiente y sistema inmune.

Probablemente debemos dejar parcialmente a un lado la idea de que solamente alcanzado 43 °C se produce el efecto deseable de la hipertermia. La evidencia clínica muestra que esto no es absolutamente cierto. Esta evidencia parece sugerir que los mecanismos responsables de la acción clínica de la hipertermia son multifactoriales y complejos. De hecho, se han desarrollado en este capítulo algunos de los mecanismos que favorecen la acción antitumoral de la hipertermia, incluyendo el favorecimiento de la apoptosis, la modificación del microambiente o la potenciación del sistema inmune.

La hipertermia en el rango de la fiebre está alcanzando un gran reconocimiento a través de la potenciación de la inmunidad innata y adaptiva.

De lo aquí expresado puede concluirse que la hipertermia posee un gran potencial de uso en la clínica en el tratamiento multimodal del cáncer.

Referencias bibliográficas

- 2.1. Coffey DS, Getzenberg RH, DeWeese TL. Hyperthermic biology and cancer therapies: a hypothesis for the "Lance Armstrong effect". *JAMA*. 2006;296(4):445-8.
- 2.2. Dewhirst MW, Lee CT, Ashcraft KA. The future of biology in driving the field of hyperthermia. *Int J Hyperthermia*. 2016; 32(1):4-13.
- 2.3. Hildebrandt B. et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hemat*. 2002;43(1):33–56 .
- 2.4. Hurwitz M, Stauffer P. Hyperthermia, Radiation and Chemotherapy: The Role of Heat in Multidisciplinary Cancer Care. *Semin Oncology*. 2014;41 (6): 714-729.
- 2.5. Mansto T. Effects of hyperthermia as a mitigation strategy in ADN damage-based cancer therapies. *Semin in Cancer Biol*. 2016;37-38: 96-105.
- 2.6. Oei AL et al. Effects of hyperthermia on ADN repair path ways: one treatment to inhibit them all. *Radiat Oncol*. 2015;10:165.
- 2.7. Rapansky EA, Evans SS, Dewhirst MW. Temperature Matters! And Why it Should Matter to Tumor Immunologists. *Cancer Immunol Res*. 2013;1(4): 210–216.
- 2.8. Toraya-Brown S, Fiering S. Local tumour hyperthermia as immunotherapy for metastatic cancer, *Int J Hyperthermia*. 2014; 30(8):531-539.



Félix Navarro Guirado

U.G.C. Radiofísica Hospitalaria

H. Regional Universitario de Málaga, Málaga, España



3. FUNDAMENTOS TÉCNICOS Y EQUIPAMIENTO

Félix Navarro Guirado

3.1 Magnitudes usadas en hipertermia

Magnitudes relacionadas con la temperatura

Para describir un tratamiento de hipertermia, tanto para indicar cuánta dosis de hipertermia se ha de suministrar y cómo ha de distribuirse en el espacio, así como para poder sintetizar cómo resultó la ejecución de un tratamiento, es necesario disponer de unas magnitudes que permitan cuantificar aspectos relacionados con el resultado clínico.

En los ensayos in vitro se ha demostrado [3.1] que la fracción de clonógenos supervivientes ante una dosis de radiación se divide por la mitad ante incrementos de temperatura de 2 °C en el intervalo entre 39 °C y 43 °C, sin embargo, por encima de 43 °C, esta división ocurre por cada incremento de 1 °C. Por ello, se define como dosis isoeffecto (misma fracción de clonógenos supervivientes) a los minutos de exposición equivalentes a 43 °C (CEM43).

Su cómputo, por lo dicho anteriormente, se realiza según las ecuaciones (ec. 3.1) y (ec. 3.2) [3.1]:

$$CEM43 = \int_0^{t_{tto}} R^{43-T(t)} \cdot dt \quad (\text{ec. 3.1})$$

$$R = \begin{cases} 0.25 & \text{si } T(t) < 43 \text{ }^\circ\text{C} \\ 0.5 & \text{si } T(t) \geq 43 \text{ }^\circ\text{C} \end{cases} \quad (\text{ec. 3.2})$$

Donde $T(t)$ es la temperatura medida (en grados Celsius) a lo largo del tratamiento y t_{tto} el tiempo de exposición a hipertermia.

El resultado de los mismos experimentos para células humanas efectuadas in vitro [3.2] repite el mismo comportamiento que para células de roedores, pero con la temperatura de ruptura a 43.5 °C. Por el mismo motivo, la dosis isoeffecto se puede calcular siguiendo las ecuaciones (ec. 3.3) y (ec. 3.4) [3.2]:

$$CEM43 = \int_0^{t_{tto}} R^{43.5-T(t)} \cdot dt \quad (\text{ec. 3.3})$$

$$R = \begin{cases} 0.233 & \text{si } T(t) < 43.5 \text{ }^\circ\text{C} \\ 0.428 & \text{si } T(t) \geq 43.5 \text{ }^\circ\text{C} \end{cases} \quad (\text{ec. 3.4})$$

El uso de CEM43 para la documentación de los tratamientos ha sido la práctica habitual desde los inicios del uso clínico de la hipertermia [3.3]. De hecho, el CEM43, definido como en las ecuaciones (ec. 3.1) y (ec. 3.2), a pesar de usar el punto de inflexión de la curva de Arrhenius en células de roedores, es la definición recomendada para la documentación de ensayos clínicos [3.4].

No hay que olvidar que los motivos que causan la mejora de resultados clínicos de la hipertermia incluyen muchos sucesos que sólo ocurren in vivo. Este es el caso del aumento de la oxigenación por el aumento de perfusión, la activación del sistema inmune o el cambio de pH. Estos efectos no están contemplados en el cálculo del CEM43, que tiene en cuenta únicamente los efectos apreciados in vitro. Este es el motivo por el que la utilidad del CEM43 como unidad de prescripción de dosis térmica, tal y como está definida, es fuente de controversia [3.5] y su uso se restringe a la síntesis de las medidas realizadas en los tratamientos.

La instalación de unos pocos equipos compatibles con RM en el mundo permitirá recopilar información suficiente como para rediseñar las ecuaciones de cálculo del CEM43.

En hipertermia son de uso común los valores T_{min} , T_{max} , T_{50} y T_{90} . Estos valores determinan, en un instante del tratamiento, las temperaturas alcanzadas en distintas fracciones del volumen de tejido bajo estudio. En particular reflejan las temperaturas mínima, máxima y alcanzada por, al menos, el 50% y el 90% del volumen respectivamente.

Téngase en cuenta que la temperatura, al contrario que la dosis absorbida en radioterapia, no refleja un valor acumulado sino una magnitud instantánea.

La magnitud acumulada en hipertermia es CEM43. Por tanto, el equivalente a D_{min} , D_{max} , D_{50} y D_{90} de los tratamientos de radioterapia serían $CEM43T_{min}$, $CEM43T_{max}$, $CEM43T_{50}$ y $CEM43T_{90}$. Estas magnitudes se calculan según las ecuaciones (ec. 3.1) y (ec. 3.2) utilizando la temperatura que corresponda como la representativa del volumen. Obsérvese la necesidad de conocer mapas tridimensionales de temperatura precisos y exactos para poder obtener correctamente estos valores.

Históricamente, cuando no había posibilidad de hacer estas medidas en tres dimensiones, se aproximaban mediante medidas equiespaciadas en catéteres insertados en los tumores. Por tanto, la definición de T_x que se puede leer en algunos ensayos clínicos es la temperatura que se alcanza en el $x\%$ de puntos medidos en las posiciones donde se atravesaba el tumor, pues estas eran las únicas muestras de que disponían para el cálculo. Si además se tiene en cuenta que la práctica de realizar medidas de temperatura intraluminales se abandonó por el riesgo que suponía, no debe sorprender que las medidas disponibles sean en puntos de la cavidad más cercana a la lesión. Por este motivo ha de tenerse en cuenta la validez relativa de los valores proporcionados en ensayos con medidas no obtenidas mediante mapas tridimensionales y atender a las peculiaridades que presenta el método de medida según la localización.

La magnitud TRISE es la suma del tiempo de tratamiento ponderado por la diferencia del T_{50} con $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ y normalizado al tiempo total de tratamiento. Se formula de acuerdo con la ecuación (ec. 3.5): [3.6].

$$TRISE = \frac{\int_0^{t_{total}} (T50 - 37) \cdot dt}{t_{total}} \quad (\text{ec. 3.5})$$

Donde el subíndice "total" es el tiempo que dura el tratamiento de hipertermia incluyendo la fase inicial transitoria hasta que se alcanzan los 60 minutos de tratamiento en la fase estacionaria.

Magnitudes relacionadas con la potencia

Teniendo en cuenta que la homeostasis modifica la perfusión sanguínea para refrigerar los tejidos ante temperaturas suprafiológicas, para estimar la temperatura sería necesario disponer de un modelo preciso sobre la variación de la perfusión. Puesto que el flujo de sangre a temperatura de equilibrio sistémico hace de sumidero de calor variable, es necesario conocer la potencia depositada en lugar de la energía total. El objetivo es hacer el balance de las potencias suministrada por el equipo, desalojada por la sangre y conducida hacia otros tejidos. Por este motivo se realiza, como primera fase del cálculo, el cómputo de la potencia depositada por unidad de masa, conocida por su acrónimo del inglés *Specific Absorption Rate* (SAR) y medida en W/kg.

Nótese la diferencia con los cálculos de radioterapia, donde se busca conocer la energía depositada por unidad de masa ($Gy = J/kg$) mientras que en hipertermia se busca la tasa de ésta ($Gy/s = W/kg$). Esto es debido a que la dosis absorbida de radiaciones ionizantes se transforma en ionizaciones mientras que, cuando se utilizan radiaciones no ionizantes, se transforma en calor. El calor acaba en parte siendo conducido o refrigerado por la sangre. Este es el motivo que requiere el uso potencia en lugar de energía impartida para describir los tratamientos.

Aunque la síntesis de los valores del SAR en una única cantidad representativa no se ha estandarizado [3.7], se recomienda que la descripción del tratamiento de hipertermia se acompañe del SAR previsto mientras que la magnitud acumuladora CEM43Tx se recomienda para describir las medidas tras la ejecución [3.4].

Magnitudes relacionadas con el resultado clínico

Para comparar resultados con o sin hipertermia en los estudios relacionados, es común encontrar la información expresada en términos de factor de mejora por aplicación de hipertermia (TER). TER es el cociente entre un determinado efecto al añadir hipertermia y el mismo efecto sin ésta. Inicialmente se diseñó para el cociente entre la dosis requerida de rayos X frente a la requerida añadiendo hipertermia de forma que ambas provoquen el mismo efecto [3.8]. Sin embargo, su uso se ha extendido para cualquier cociente entre un resultado añadiendo hipertermia y el resultado obtenido sin añadirla. Por ejemplo, para el cociente de control local entre los dos brazos de un ensayo con hipertermia o para la probabilidad de daño a tejido sano. En este último ejemplo TER mayor que 1 puede ser un resultado favorable o desfavorable.

3.2 Equipamiento

Hipertermia corporal total

La hipertermia corporal total se utiliza con objetivo de estimular el sistema inmune y busca elevar la temperatura sistémica a valores por debajo de los 41.8 °C. Para este fin se utilizan equipos de radiación de infrarrojos. La luz es filtrada por una capa de agua de espesor determinado para modificar el espectro de luz que llega al paciente. De esta forma la densidad espectral de potencia se concentra en el infrarrojo cercano eliminando la componente lejana, causante del calentamiento de las capas más superficiales y, así, se permite el calentamiento a la profundidad donde se encuentran los capilares [3.9]. El equipo se compone de una camilla, las lámparas, los filtros y un habitáculo formado por aislante térmico. El tratamiento habitual con estos equipos es de 90 minutos de fase de calentamiento más 120 minutos de mantenimiento donde el paciente se envuelve en el aislante térmico. La temperatura del paciente es monitorizada con sonda intrarrectal y la lectura se usa para controlar la potencia de las lámparas durante la fase de calentamiento [3.10]. En figura 3.1 se muestra un equipo de hipertermia corporal total.



Figura 3.1. Equipo de hipertermia corporal total.

Equipos capacitivos

Cuando se desea calentar una región del cuerpo sin necesidad de recurrir a procesos invasivos se utilizan equipos de campos electromagnéticos de acoplamiento capacitivo. Estos equipos están compuestos por dos electrodos refrigerados por un bolus de agua salina que se pone en contacto con el paciente. Estos equipos suelen trabajar, en Europa, en la frecuencia de 13.56 MHz o 27 MHz de la banda ISM. El motivo es que en esta banda no se requiere licencia para la emisión, siempre que respeten las potencias máximas [3.11] y por tanto no es necesario apantallamiento en la sala donde se utilice el equipo. Esto quiere decir que la única limitación son las posibles interferencias causadas en equipos cerca-

nos, éstos deben especificar la distancia requerida en función de la potencia emitida. En Japón se popularizó el uso de un equipo capacitivo con frecuencia de funcionamiento de 8 MHz [3.12] que, por no pertenecer a la banda ISM, nunca llegó al mercado europeo. La ventaja de los equipos capacitivos es tanto la facilidad de uso como la versatilidad [3.12]. En la figura 3.2 se muestra un equipo capacitivo donde se puede apreciar la simplicidad del diseño.

Los equipos capacitivos pueden tratar cualquier parte del cuerpo, tanto superficial como profunda.

Puesto que los tratamientos no son conformados, basta con disponer las antenas de forma paralela y opuesta para tratar cualquier región. El uso del bolus refrigerado permite tratar tanto lesiones superficiales como profundas con resultados aceptables, siempre y cuando la región a tratar del paciente no se encuentre bajo un espesor de panículo adiposo superior a 3 cm [3.13], que haría la refrigeración ineficaz.

El uso de equipos capacitivos para tratamientos profundos efectivos está limitado a pacientes con panículo adiposo menor de 3 cm.

Además de la limitación del panículo adiposo, como se ha mencionado, los equipos capacitivos no permiten conformar la dosis por lo que los puntos calientes pueden aparecer en tejido sano impidiendo alcanzar las temperaturas terapéuticas en el volumen objetivo. [3.14]



Figura 3.2. Equipo capacitivo para hipertermia.

Equipos de microondas

La absorción de energía de las ondas electromagnéticas en el rango de las microondas decae exponencialmente con la profundidad [3.15], esto hace que los equipos de microondas en hipertermia se usen en situaciones parecidas a los haces de electrones en radioterapia externa.

Los equipos de microondas comerciales se utilizan con frecuencias centrales de 434 MHz y 915 MHz por el mismo motivo que los equipos capacitivos usan 13.56 MHz, porque no se requiere una licencia específica para emitir en esas frecuencias al pertenecer a la banda industrial-científico-médica ISM [3.11] (434 MHz para región 1 y 915 MHz para región 2). En cualquier caso, el diseño de las antenas de las que hacen uso los equipos comerciales es directivo y con el lóbulo principal del diagrama de radiación orientado hacia el paciente [3.16]. En cualquier caso, los valores del campo a distancias del orden del metro ya se encuentran por debajo de los niveles que requieren apantallamiento de la sala.

La profundidad de penetración a las frecuencias de 434 MHz y 915 MHz es muy similar [3.17,3.18], lo que hace que ésta no sea una característica crítica en los resultados clínicos. En la figura 3.3 se muestra el modo de uso de un aplicador de un equipo de microondas. Los equipos de microondas también disponen de un bolus de agua refrigerada que, en función de la temperatura seleccionada, permite tratar lesiones desde la superficie hasta 2,5 cm de profundidad. [3.16]

El rango terapéutico de los equipos de microondas se extiende desde 0 a 2,5 cm de profundidad.



Figura. 3.3. Aplicador para tratamientos con microondas.

Utilizando este rango de frecuencias también existen equipos comerciales para hipertermia intersticial. La ventaja de esta técnica surge cuando se utilizan los catéteres utilizados en braquiterapia para aplicar hipertermia en la misma intervención. Como se muestra en la figura 3.4, disponer de varias antenas permite conformar el patrón de deposición de dosis de hipertermia modificando la amplitud y fase de la excitación de cada una de ellas.

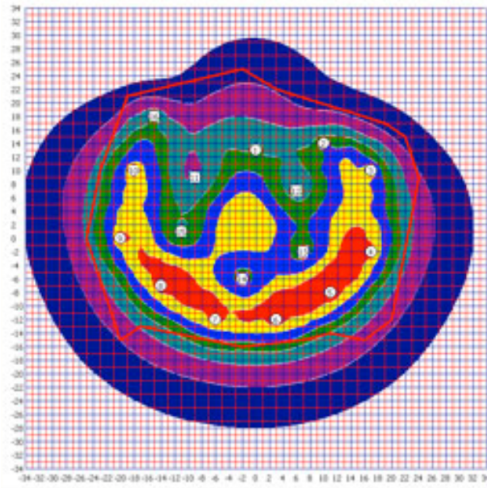


Figura 3.4. SAR planificado para un tratamiento conjunto con braquiterapia de próstata (rojo indica el 100% y verde el 50% del SAR máximo).

Equipos radiativos

Para hipertermia profunda focalizada lo más común es el uso de campos electromagnéticos de radiofrecuencia en el rango de los 70 MHz - 140 MHz irradiados mediante antenas dipolo dispuestas en uno o varios anillos coaxiales [3.19]. La modificación de la fase, frecuencia y amplitud del campo emitido por cada antena permite conformar la forma del campo eléctrico y, por tanto, del SAR, como se muestra en la figura 3.5. Como consecuencia, se puede conformar la región donde se provoca incremento de temperatura. Los anillos de antenas se adaptan al paciente mediante un bolus con agua refrigerada que sirve para, por un lado, evitar calentamiento superficial y, por otro, hacer de capa adaptadora para el campo electromagnético maximizando la absorción y minimizando la reflexión del campo por parte del paciente [3.20].

Se pueden encontrar en el mercado equipos radiativos con aplicadores compatibles con RM. Esto permite tratar al paciente dentro de una RM midiendo en 3D de forma no invasiva y simultánea las temperaturas alcanzadas. En la figura 3.6 se muestra un equipo de hipertermia para tratamientos conformados profundos.

Los equipos radiativos permiten desplazar la posición del foco de tratamiento y conformar el SAR.

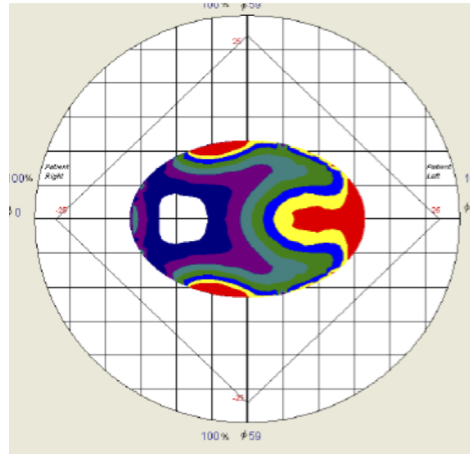


Figura 3.5. Vista axial del SAR calculado para un tratamiento pélvico. Nótese el desplazamiento del foco hacia el lateral izquierdo (rojo para SAR máximo).



Figura 3.6. Equipo de hipertermia radiativa con aplicador basado en un anillo con dipolos.

3.3 Planificación de los tratamientos

Aunque el objetivo final de un tratamiento de hipertermia es la exposición del tejido a las temperaturas terapéuticas durante un periodo de tiempo determinado para obtener unos resultados clínicos, la variación de la perfusión sanguínea con la temperatura y la complejidad de modelar la respuesta homeostática hace que la predicción de la temperatura alcanzada tenga valores de incertidumbre mayores del 20%. [3.21]

El proceso de cálculo en las planificaciones de hipertermia se compone de tres fases: una primera para calcular el SAR en los tejidos, una segunda en la que se realiza el balance de potencias para el cálculo de temperaturas y una tercera de optimización para la selección de la excitación que cumpla las restricciones que se impongan [3.22].

El cálculo de SAR se realiza resolviendo las ecuaciones del campo electromagnético teniendo en cuenta las heterogeneidades del paciente. Para esto, al contrario de lo que ocurre en los tratamientos de radioterapia, es necesario conocer unos parámetros de los tejidos diferentes a la densidad electrónica. Mientras que la densidad electrónica se puede obtener directamente de las unidades Hounsfield de la imagen TC, para el cálculo en hipertermia sería necesario disponer de unas exploraciones mediante resonancia magnética que midan las propiedades eléctricas (EPT). Puesto que no es habitual disponer de resonancias magnéticas en los servicios de radioterapia, la práctica habitual es reutilizar las imágenes de simulación del tratamiento de radioterapia y segmentar todos los tejidos, a estos tejidos se les asignan unos valores medios para sus propiedades eléctricas que se utilizan para el cálculo del SAR. [3.23].

Sin embargo, la práctica de asignar valores medios conlleva la introducción de incertidumbres elevadas pues los valores de las propiedades eléctricas dentro de un mismo órgano pueden variar hasta el 50%. [3.24]

El balance de potencias se realiza restando a la potencia entregada por el campo, la saliente por conducción debida a gradientes de temperatura, la radiada al exterior, la disipada por el bolus externo y la absorbida y transportada por la sangre. Existen varios modelos para calcular la potencia disipada por la sangre siendo el más básico y popular el descrito por el modelo de Pennes. [3.25]

Una vez obtenida la relación entre la señal emitida por cada antena y el SAR, realizado el balance de fuentes y sumideros de potencia para cada vóxel, ya sólo resta optimizar el resultado. En la optimización se eligen la combinación de frecuencia, fase y amplitud de los campos emitidos por cada antena para que la suma cumpla con las restricciones de SAR o temperatura impuestas para el tratamiento. Esta es la parte del proceso similar a la obtención de fluencias en planificación inversa de los planificadores de radioterapia externa.

Para la fase de optimización existen dos posibilidades: imponer las restricciones en SAR o en temperaturas.

Las ventajas de realizar la optimización en SAR es que el cómputo es más sencillo y ocupa poco tiempo, pero la desventaja es que no se tienen en cuenta los efectos de refrigeración. Esto puede llevar a soluciones subóptimas donde los máximos de SAR pudieran no estar relacionados con puntos calientes a causa de la homeostasis [3.26]. Sin embargo, debido al elevado número de fuentes de incertidumbre en el modelado vascular, se requiere un buen conocimiento de las limitaciones del modelo utilizado para el cómputo de temperaturas con el fin de guiar el proceso de optimización e interpretar los resultados.

Referencias bibliográficas

- 3.1. Sapareto SA, Dewey WC. Thermal dose determination in cancer therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:787-800.
- 3.2. Pearce JA. Comparative analysis of mathematical models of cell death and thermal damage processes. *Int J Hyperthermia* 2013;29(4):262-80.
- 3.3. Dewey WC, van der Wal E, Franckena M, et al. Arrhenius relationships from the molecule and cell to the clinic. *Int J Hyperthermia* 2009;25(1):3-20.
- 3.4. Bruggmoser G, Bauchowitz S, Canters R, et al. European Society for Hyperthermic Oncology. Guideline for the clinical application, documentation and analysis of clinical studies for regional deep hyperthermia. *Strahlen therapie Und Onkologie* 2012;188(2):198-211.
- 3.5. van Rhoon GC. Is CEM43 still a relevant thermal dose parameter for hyperthermia treatment monitoring? *Int J Hyperthermia* 2016;32(1):50-62.
- 3.6. Franckena M, Fatehi D, de Bruijne M, Canters RAM, van Norden Y, Mens JW, et al. Hyperthermia dose-effect relationship in 420 patients with cervical cancer treated with combined radiotherapy and hyperthermia. *Eur J Cancer* 2009;45:1969-78.
- 3.7. Canters RAM, Wust P, Bakker JF, Van Rhoon GC. A literature survey on indicators for characterisation and optimisation of SAR distributions in deep hyperthermia, a plea for standardisation. *Int J Hyperthermia* 2009;25(7):593-608.
- 3.8. Overgaard J. Simultaneous and sequential hyperthermia and radiation treatment of an experimental tumor and its surrounding normal tissue in vivo. *Int Journal Rad Onc Biol Phys* 1980;6(11):1507-17.
- 3.9. Wehner H, Von Ardenne A, Kalto S, et al. Whole-body hyperthermia with water-filtered infrared radiation: technical-physical aspects and clinical experiences. *Int J Hyperthermia* 2001;17(1):19-30.
- 3.10. Jia D, Liu J. Current devices for high-performance whole-body hyperthermia therapy. *Expert Review of Medical Devices* 2010;7(3):407-23.
- 3.11. Directiva 2014/53/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, relativa a la armonización de las legislaciones de los Estados miembros sobre la comercialización de equipos radioeléctricos, y por la que se deroga la Directiva 1999/5/CE Texto pertinente a efectos del EEE. *Diario Oficial de la Unión Europea*, L 153, 22 de mayo de 2014. Pp. L 153/62-106.
- 3.12. Matsuda T. The present status of hyperthermia in Japan. *Ann Acad Med Singapore* 1996;25(3):420-4.

Referencias bibliográficas

- 3.13. Kok HP, Navarro F, Strigari L, Cavagnaro M, Crezee J. Locoregional hyperthermia of deep-seated tumors applied with capacitive and radiative systems: a simulation study. *Int J Hyperthermia*. Forthcoming 2018.
- 3.14. Kato K, Sato K, Matsuda J, Saito Y. Analysis of RF Capacitive Heating by Computer Simulation. *1992Thermal Medicine* 8(1):29-43.
- 3.15. Vorst A. Fundamentals in electromagnetics. En: Vorst A, van der A, Rosen A, Kotsuka Y. RF/microwave interaction with biological tissues. Ed 1. EEUU: John Wiley & Sons; 2006. p. 7-62.
- 3.16. Kok HP, De Greef M, Correia D, et al. FDTD simulations to assess the performance of CFMA-434 applicators for superficial hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2009; 25:462-76.
- 3.17. Gabriel S, Lau RW and Gabriel C. The dielectric properties of biological Tissues: Measurements in the frequency range of 10 Hz to 20 GHz. *Phys Med Biol* 1996; 41:2251-69.
- 3.18. Guy AW, Lehmann JF, Stonebridge JB. Therapeutic applications of electromagnetic power. *IEEE Proc* 1974;62(1):55- 75.
- 3.19. Fatehi D, van Rhoon GC. SAR characteristics of the Sigma-60-Ellipse applicator. *Int J Hyperthermia* 2008;24(4):347-56.
- 3.20. Leybovicht LB, Myerson RJ, Emami B, Straube WL. Evaluation of the Sigma 60 applicator for regional hyperthermia in terms of scattering parameters. *Int J Hyperthermia* 1991;7(6):917-35.
- 3.21. de Greef M, Kok, HP, Correia D, Bel A, Crezee J. Optimization in hyperthermia treatment planning: The impact of tissue perfusion uncertainty. *Med Phys* 2010;37(9):4540-50.
- 3.22. Paulides MM, Stauffer PR, Neufeld E, et al. Simulation techniques in hyperthermia treatment planning. *Int J Hyperthermia* 2013;29(4):346-57.
- 3.23. Kok HP, Wust P, Stauffer PR, et al. Current state of the art of regional hyperthermia treatment planning: a review. *Radiat Oncol* 2015; 10:196.
- 3.24. van de Kamer JB, Van Wieringen N, De Leeuw AAC, Lagendijk JJW. The significance of accurate dielectric tissue data for hyperthermia treatment planning. *Int J Hyperthermia* 2001;17:123-42.

Referencias bibliográficas

3.25. Pennes HH. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. *J Appl Physiol.* 1948; 1:93-122.

3.26. Canters RA, Franckena M, van der Zee J, van Rhoon GC. Optimizing deep hyperthermia treatments: Are locations of patient pain complaints correlated with modelled SAR peak locations? *Phys Med Biol* 2011; 56:439-51.



Ismael Herruzo Cabrera
María Paz López García

U.G.C. Oncología Radioterápica,
H. Regional Universitario de Malaga, Malaga, España.

4. HIPERTERMIA EN COMBINACIÓN CON RADIOTERAPIA

Ismael Herruzo Cabrera

María Paz López García

4.1. Introducción

Como se ha descrito en otros capítulos, la hipertermia (HT) es la elevación por medio exógeno de la temperatura del cuerpo o de una región concreta del mismo a niveles suprafiológicos en el rango de los 39-43 °C. En el 1700 ya se describió la regresión de tumores cuando se exponían a infecciones bacterianas repetidas y concomitantes, siendo ya su efecto estudiado por Coley, en el siglo XIX, por el mismo mecanismo de inducción de fiebre a través de una infección bacteriana. Pero hasta finales del siglo XX y primera parte del XXI, no se ha desarrollado tecnología adecuada, disponible para práctica clínica y a precio asequible. [4.1]

Desde la década de los 70 y 80 la HT ha sido utilizada como terapia adyuvante en la práctica clínica para el tratamiento de diferentes tipos de tumores. Los primeros ensayos llevados a cabo por el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) para evaluar la efectividad de la HT como tratamiento de tumores de mama, cabeza y cuello, tronco y tumores de las extremidades, no consiguieron demostrar una mayor efectividad del tratamiento combinado de HT junto con radioterapia (RT) respecto al tratamiento estándar con RT únicamente. Sin embargo, estos ensayos contaron con limitaciones importantes entre las que se encuentran las dificultades técnicas para aplicar el calor con la tecnología disponible en ese momento, que impedía una ejecución de calidad y con garantías sobre las temperaturas alcanzadas en las sesiones de hipertermia impartidas. Con el desarrollo de nueva tecnología para aplicar el calor se han llevado a cabo numerosos estudios que postulan el efecto beneficioso de la HT en diferentes tipos de tumores sin que esto suponga un aumento de la toxicidad, siempre que ésta sea aplicada de manera combinada con RT o quimioterapia (QT) o en esquemas de tratamiento trimodales que incluyan HT/RT/QT. [4.2]

A pesar de haber evidencia disponible con un número aceptable de estudios clínicos positivos y bien diseñados, respecto al beneficio de la asociación de tratamiento con RT e HT, principalmente en tumores como recurrencias cutáneas de cáncer de mama, cáncer de cérvix o cáncer de cabeza-cuello, solo unos pocos centros aplican el tratamiento.

En este capítulo se revisan las publicaciones que conforman la evidencia científica disponible en torno a la asociación de tratamiento de HT y RT (HTRT), HT y QT (HTQT) y tratamiento trimodal con RT, HT y QT (HTRTQT).

4.2. Secuenciación del tratamiento HTRT

Como se describe en el Capítulo 2, existen varios motivos por los que la HT aumenta el efecto de la RT (entendiendo efecto como la reducción del número de clonógenos supervivientes ante una dosis de radiación).

Si bien la relación entre efecto y la vasodilatación/incremento de perfusión que ocurre durante el tratamiento parece directa, llevando a pensar que el efecto de la sesión de hipertermia se manifiesta exclusivamente mientras se imparte, la realidad es distinta.

Los efectos descritos en el Capítulo 2, como los de la oxigenación, reduciendo las regiones hipóxicas, la redistribución de los estados de las células, la presencia de estados metaestables de los compuestos que causan la inhibición de la reparación del ADN o la presencia de las heat shock protein (HSP), se extienden en el tiempo.

Los estados metaestables que inhiben la reparación del ADN decaen exponencialmente hasta considerarse extintos en un intervalo de 4 h. En la figura 4.1(b) se muestra la evolución del TER achacable a este motivo en función del intervalo entre sesiones de HT y RT.

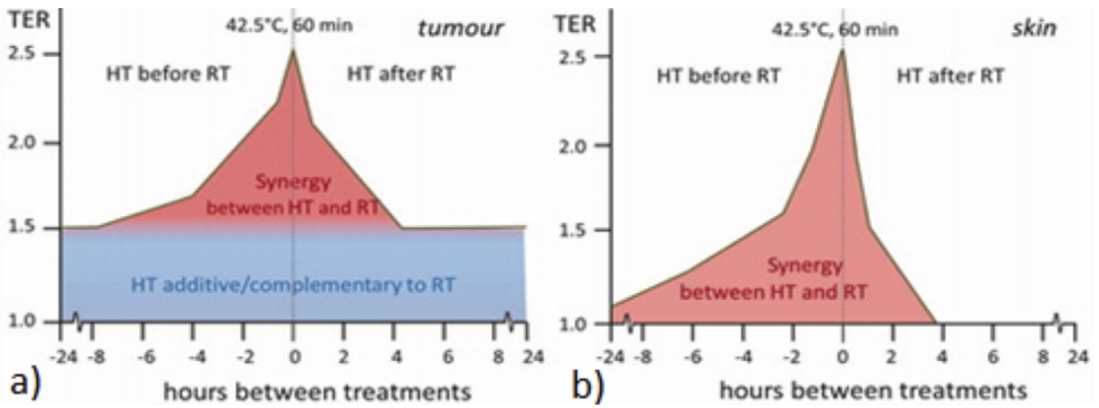


Figura 4.1. TER en tumor debido a los efectos sinérgicos y complementarios de la HT con la RT (a) y TER debido exclusivamente a efectos sinérgicos entre la HT y RT (b). Reproducción con permiso de [4.3].

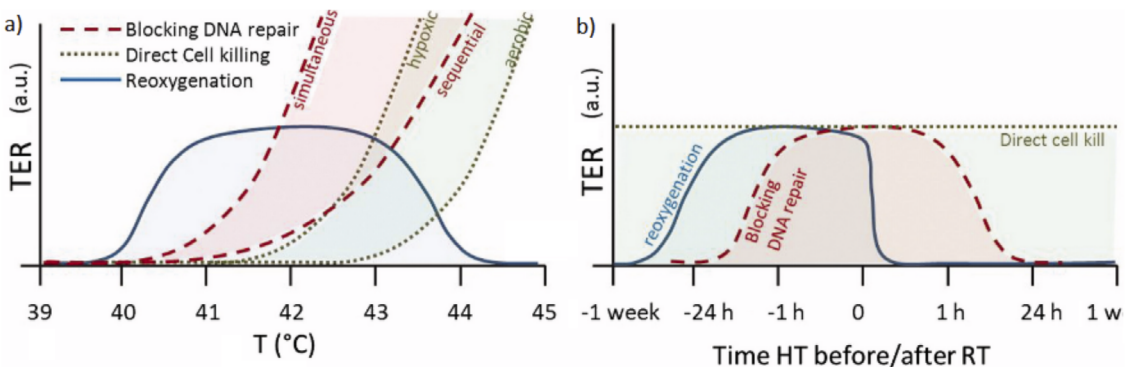


Figura 4.2.

a) Evolución con la temperatura del TER en el tumor debido a los distintos efectos de la HT.

b) Evolución con el intervalo entre sesiones de HT y RT del TER, nótese que la escala de tiempos no es uniforme. Reproducción con permiso de [4.3].

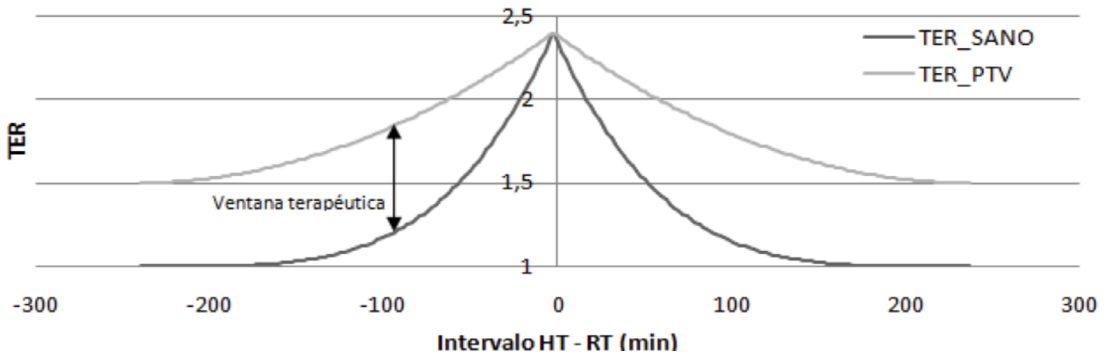


Figura 4.3. TER debido a la inhibición de reparación de ADN para tejido sano y tumor en función del intervalo de tiempo entre los tratamientos.

La asimetría reflejada en la figura 4.2 (b) alrededor entre el TER de las sesiones de HT previas y posteriores a la RT representa el efecto de la oxigenación de las regiones hipóxicas. Los efectos del oxígeno en las células del tumor se extienden hasta entre 24 y 48 horas posteriores a la sesión [4.4]. Por tanto, los efectos sinérgicos con la RT de la sesión de HT no se limitan al intervalo cercano a la misma, sino que permiten adaptar el tratamiento de HT a la logística del paciente, teniendo en cuenta que el TER máximo se consigue en los tratamientos simultáneos.

Como se detalló en el Capítulo 2 y se amplía en el Capítulo 5.2, la HT induce a la muerte por apoptosis y el fracaso mitótico, sobre todo en el tejido hipóxico. Este efecto se extiende en el tiempo y es independiente del tratamiento de RT. Este hecho se muestra en la figura 4.1(a) como un TER mínimo para el tumor que se estima en 1.5. [4.5]

En la figura 4.3 se muestra un diagrama del TER, tanto en el daño al tumor, como en el daño al tejido sano, para distintos intervalos de tiempo entre el tratamiento de HT y RT debidos a la inhibición de la reparación de ADN en tumores no hipóxicos. [4.6]

Si bien es cierto que estas gráficas de TER no están disponibles para demasiados tumores y tejidos sanos [4.7], el análisis cualitativo de las curvas justifica la elección de la secuencia de los tratamientos: siempre que las dosis en los órganos de riesgo no se encuentren al límite de lo tolerado, se reducirá el intervalo entre sesiones de RT e HT todo lo que la logística permita.

Otros efectos de la HT, como la aparición de las HSP también se mantienen en el tiempo y decaen durante intervalos similares de 48 a 72 h. El sostenimiento de estos efectos se muestra en la figura 4.1 por la tendencia del TER en el tumor a valores superiores a 1 para intervalos largos entre tratamientos.

Esta fase de termotolerancia crónica, en la que ya se han oxigenado las regiones deficitarias o hay presencia de HSP, hace que una segunda sesión de hipertermia en este intervalo tenga una efectividad reducida. Este es el motivo por el que se observa en la literatura el uso de dos sesiones de HT semanales separadas 48-72 h junto con tratamientos de 5 fracciones por semana de RT.

4.3. Revisión de la evidencia científica

Existen varios artículos de revisión sistemática de la literatura sobre el beneficio de la asociación de HT a la RT, QT o tratamiento combinado.

Autores	Localización	B r a z o control	B r a z o experimental	N.º de pacientes	Objetivo	HT mejor	Beneficio en la supervivencia
Pérez 1991	Cabeza y cuello Mama	RT	RT+HT	245	Respuesta	Posiblemente	No
Overgaard 1995	Melanoma	RT	RT+HT	68	Respuesta 62 vs 35%	Sí	Sí
Valdagni 1993	Cabeza y cuello (N3)	RT	RT+HT	44	Repuesta 83% vs 41%	Sí	Sí 5 a- supervivencia 53% vs 0%
Vernon 1996	Mama (avanzado o recurrente)	RT	RT+HT	307	Respuesta 59% vs 41%	Sí	No
Emami 1992	Cabeza y cuello Mama	RT	RT+HT	173	Respuesta	No	No

Tabla 4.1. Estudios aleatorizados que examinan el efecto de la HT superficial o poco profunda combinada con RT.

* RT,Radioterapia; HT, hipertermia. Adaptación de [4.3].

Autores	Localización	B r a z o control	B r a z o experimental	N.º de pacientes	Objetivo	HT mejor	Beneficio en la supervivencia
Harima 2001	Cáncer de cérvix EIII	RT	RT+HT	40	RC 85% vs 50%	Sí	No
Van der Zee 2000	Pelvis	RT	RT+HT	361	Repuesta 55% vs 39%	Sí	Sí
Issels 2008	S a r c o m a de partes blandas	QT	QT+HT	>150	SLE	Sí	No
You 1993	Cáncer de recto	RT	RT+HT	122	RC 23% vs 5%	Sí	No

Tabla 4.2. Estudios aleatorizados que examinan el efecto de la HT regional combinada con la RT.

* RC, respuesta completa; SLE, supervivencia libre de enfermedad; RT,Radioterapia; HT, hipertermia. [4.3].

En las tablas 4.1 y 4-2 se muestran los resultados de la revisión realizada por el profesor Maluta en su artículo la "batalla contra el cáncer". [4.8]

Datta y sus colaboradores analizaron los principales ensayos aleatorizados con hipertermia [4.9]. Estudiaron un total 38 ensayos clínicos de pacientes tratados con RT +/- HT, sumando un total de 1717 pacientes tratados con RT solo y 1761 pacientes tratados con HTRT, de diferentes localizaciones:

- cáncer de mama
- cáncer de cérvix
- cáncer de cabeza-cuello
- cáncer de recto
- cáncer de vejiga
- cáncer esófago
- cáncer de pulmón
- melanoma cutáneo
- melanoma coroideo
- cáncer de canal anal
- otros tumores

En los ensayos aleatorizados, la tasa de respuesta completa fue de 39,8% con RT y de 54,9% con HTRT (OR 2.3, 95%, IC 1.95–2.72, $p < 0.001$). En las localizaciones tumorales enumeradas anteriormente, se demostró beneficio clínico con significación estadística, al realizar el tratamiento combinado.

A continuación se detallan los resultados hallados en distintas publicaciones organizados según la localización.

Cáncer de mama

Vernon y sus colaboradores [4.10] realizan el análisis combinado de 5 ensayos clínicos de tratamiento con HTRT, realizados entre 1981 y 1991, sobre 306 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama inoperable o recidivado. Observan mayor tasa de respuestas completas con la combinación de tratamiento que con RT sola (HTRT 59% frente a 41% con RT aislada) y una odds ratio (OR) de 2,3 ($p < 0,001$); aunque no hubo diferencia en la supervivencia global.

Las pacientes, presentaban ya enfermedad metastásica en el 50% de los casos, y evolucionaron mejor las que habían recibido RT previa. La incidencia de efectos secundarios como ampollas, ulceración y necrosis fue mayor en el grupo de HT, pero no impactaron significativamente en la calidad de vida de la paciente y cedieron con tratamiento de soporte conservador. En pacientes con recurrencia local de cáncer de mama, no subsidiarias de tratamiento de rescate con cirugía, principalmente en casos de pacientes ya irradiadas previamente, en función del tipo de recidiva y el intervalo de tiempo con la anterior irradiación, la asociación de HT permite que, aunque se trate con dosis más reducidas de RT (generalmente no es posible reirradiar a dosis plenas), el tratamiento sea eficaz por el efecto radiosensibilizante.

En el mismo sentido se pronuncia Zagar [4.11], en la revisión sistemática realizada en estudios prospectivos y aleatorizados sobre el efecto de la HT en el aumento del control local cuando se asocia a la RT.

Así en un metaanálisis reciente de Datta y sus colaboradores [4.12] que incluye 2110 pacientes, 8 de los estudios con diseño de dos brazos y 24 con diseño de un solo brazo, con mayor tasa de respuesta completa (RC) frente a RT aislada, en ambos diseños, uno y dos brazos, 60-63% con HTRT frente a 38,1% (OR 2,6; $p < 0001$). En el subgrupo de pacientes reirradiados, 779 pacientes, a pesar de dosis bajas de reirradiación (36.7 Gy de media), la tasa de RC fue de 66,4%. La toxicidad global no se incrementó (toxicidad aguda grado 3-4 del 14%). No obstante, había gran heterogeneidad en los estudios respecto al tratamiento de RT e HT utilizado. En el análisis de sus propios resultados, Datta [4.13], en 24 pacientes reirradiados, obtiene un 91% de respuestas de las cuales 67% fueron RC y 25% respuesta parcial (RP) con toxicidad aceptable.

Linthorst y sus colaboradores [4.14] refieren resultados similares. En 248 pacientes con cáncer de mama recidivado obtiene también un 70% de RC con reirradiación y HT. En casos de enfermedad resecable y tratamiento combinado con hormonoterapia y QT, el control local asciende a 78% a 5 años.

La Agencia de Evaluación Tecnología Sanitaria de Andalucía (AETSA) ha realizado una revisión sistemática, emitiendo un informe técnico acerca del uso de hipertermia asociado a tratamiento oncológico [4.15], evaluando el meta-análisis de Datta [4.9] para cáncer de recto, cérvix y mama. Respecto a la metodología del metaanálisis se puede leer literalmente en dicho informe que "el sesgo de publicación se evaluó mediante gráficos funnel plot y la prueba de correlación tau de Kendall, no detectándose sesgo de publicación estadísticamente significativo".

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

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

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

La AETSA añade como comentario que la principal limitación de esta revisión es que los autores incluyeron estudios de baja calidad metodológica, pues no se restringen a ensayos clínicos aleatorizados (ECA), por lo que, independientemente de que la revisión pueda estar correctamente realizada, la calidad de sus resultados se reduce de forma importante y las conclusiones obtenidas deben ser tomadas con cautela.

Cáncer cervical

Se realizó un metaanálisis por los revisores de Cochrane [4.16] de 6 ensayos clínicos, sobre 487 pacientes, tratadas con RT + Braquiterapia e HT en pacientes con tumores estadio IIIb, observando que en el 74% de los casos mostraron mayor tasa de RC (HR 0,56; $p < 0,001$) y de supervivencia global (HR 0,67; $p = 0,05$) en el tratamiento con HTRT y menor tasa de recurrencias (HR 0,48; $p < 0,001$). No se objetivó diferencia ni en la tasa de toxicidad aguda ni tardía. Nuevamente se le critica la falta de homogeneidad de las técnicas y esquemas de RT y HT utilizadas, no llegando a conclusiones definitivas.

En la actualización de uno de los estudios incluidos (el estudio alemán [4.17]), actualizado a los 12 años de seguimiento, muestra aumento del control local, (57% vs 37% con HTRT vs RT, $p = 0,01$) y de la supervivencia global (20% vs 37% con el tratamiento combinado HTRT; $p = 0,03$).

En un metaanálisis publicado por Datta en 2016 [4.18], comparando RT + / - QT con o sin HT, en 23 artículos con 1.160 pacientes, los resultados son similares a los de la revisión Cochrane. Se incluyeron un total de seis ECA para evaluar la comparación de HTRT vs. RT y para la comparación de HTQTRT vs. RT sólo un estudio (que además estaba incluido para la comparación anteriormente descrita) que cumplía los criterios de inclusión, tratándose de un estudio de cuatro brazos de tratamiento que comparaba los tratamientos con HT-QTRT, HTRT, QTRT y RT [4.19].

En la mayoría de los estudios la dosis de RT administrada fue de 45-50 Gy administrándose combinada con braquiterapia intracavitaria. Se aplicó HT locorregional, mayoritariamente después de la RT, durante un periodo de tiempo de entre 30 y 60 min a 40-43 °C. En el grupo de HTQTRT y QTRT los citostáticos empleados fueron cisplatino, 5-fluorouracilo y vincristina.

El tratamiento con HTRTQT ofrece una ventaja estadísticamente significativa respecto al tratamiento con RT (OR=4,52, IC95%=1,93-11,78) y al tratamiento con QTRT (OR=2,91, IC95%=1,97-4,31).

El tratamiento con HTRT también demostró superioridad frente al brazo de RT sola (OR=2,85, IC95%=1,63-5,08)11.

El tratamiento con HTQTRT demostró ser estadísticamente superior al tratamiento con QTRT (OR=2,65, IC95%=1,51-4,87), así como a la RT sola (OR=5,57, IC95%=1,22-23,42)11. Mostró un mejor resultado con el tratamiento combinado trimodal (HTRTQT) 4% vs 86% de RC en uno de los ensayos analizados. En definitiva, la adición de tratamiento combinado con HT y QT a la RT mejora el control local y tasa de RC e incluso la HTRT es equivalente al RTQT en el subgrupo de pacientes que no pueden recibir QT. [4.15]

Referencia	Año	Entidad	Tipo de estudio	Tto	RT/QT esquema	N	HT	Resultados
Cáncer de mama								
Vernon et al.	1995	Primario inoperable/ cáncer de mama recurrente	MA (5 ensayos r.)	HTRT	Varios: dosis efectiva de RT 39,8-60.	171	1x/s	RC 59%
				RT		135		41%, OR 2.3, p<0.001
Datta et al.*	2016	Recurrencia locorregional	MA (24 1 brazo.) 8 (5 r2 brazos.)	HTRT	Varios: 24-60 a 1,8-4 Gy	1483	1-5x/s	RC vs HT: OR 2.85, s
					m: 38.2	309	(m:2)	Dos brazos: RC60.2%
				RT		318		RC: 38.1%, OR: 2.6 p<0.001
	reHTRT*	m: 36.7 á m:2.7 Gy**	779	1-5x/s	RC: 66.4%			
Cáncer de cérvix								
Lutgens et al.	2010	Localmente avanzado	Cochrane MA : 6 r dos brazos	HTRT	Varios conceptos: RTE(40-70 Gy) ± BT (16/50 Gy)	135	1-3x/s	RC HR 0.56, p<0.001 RL HR 0.48, p<0.001 SG HR 0.67, p<0.05
				RT		132	-	
Datta et al.	2016	Localmente avanzado	Network MA: 6 r dos brazos	HTRT	Varios conceptos: RTE(40-70 Gy) ±BT (16/60 Gy)	170	1-3x/s	RC: vs HT: OR:2.85, s
				RTCT	+Cisplatino	281	-	
				RTHTQT	+Cisplatino	231	2x/s	RT vs HT: OR 4.54 s vs HTCT: OR 2.91, s
				RT		125	-	PV: vs RT: OR 5.57 s vs CRT: OR: 2.65 s
Lutgens et al.	2016	Localmente avanzado	r fase III	RTQT	RTE 50 Gy + BT 21-19 Gy + cisplatino	43	-	SLE: HR 1.15 ns SG: HR 1.4 ns SLRP: HR 0.94 ns
				HTRT		44	1x/s	

Tabla 4.3. Resumen de los principales metaanálisis y ensayos aleatorizados citados de cáncer de mama y cérvix.

RT, QT y HT esquemas, p valor de significación (s/ns) están descritos como son mencionados en las publicaciones originales. BT, braquiterapia; QT, quimioterapia; RC, respuesta completa; SLE, supervivencia libre de eventos; HR, Harz ratio; HT, hipertermia; m, media; ns, no significativo; RL, recurrencia local; MA, metaanálisis; N número de pacientes; SG, supervivencia global; OR, odds ratio; SLRP, supervivencia libre de recaída pélvica; PV, pacientes vivos; s, semana; r, aleatorizado; RT, radioterapia; s, significativo; HTRT, termorradioterapia; RTQT, quimiorradioterapia; RTE, radioterapia externa ; Tto, tratamiento; x/s, veces por semana. *4 estudios de 2 brazos se incluyeron en el estudio de Vernon et. al. **Análisis por subgrupos. Adaptado de [4.1].

De este estudio se concluye que la revisión sistemática y metaanálisis convencional han demostrado la superioridad del tratamiento con HTRT frente a RT sola en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado. El metaanálisis en red sugiere que HTQTRT es la estrategia de tratamiento más prometedora, siendo necesarios ECA prospectivos que comparen de forma directa las tres modalidades de tratamiento (HTQTRT vs. HTRT vs. QTRT), estratificando a los pacientes en función del estado frente al VPH11.

En un estudio cooperativo en 5 hospitales japoneses publicado en 2016 [4.20], realizado entre 2011 y 2015 con 101 pacientes con lesión en estadio IB (bulky)-IV A, tratados con RTQT radical, en el que se aleatorizaron para recibir o no HT, no hubo diferencia significativa, pero sí una tendencia a mejor resultado, a 5 años, en la supervivencia global (SG), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia libre de recurrencia (SLR) en el grupo tratado con HT (77.8%, 70.8% and 80.1%, respectivamente vs 64.8%, 60.6% and 71.0%). La tasa de control local fue mayor, de forma estadísticamente significativa, en el grupo de tratamiento con RTHTQT, que en el grupo con RTQT (88% vs. 77.6%; OR 3.993; 95% IC, 1.018–15.67; $p=0.047$). El tratamiento con HT fue bien tolerado y no aumentó la toxicidad. El tratamiento de HT administrado fue 4-6 sesiones con una temperatura media de 41 °C.

Cáncer de cabeza y cuello

En un metaanálisis reciente [4.21] de 6 estudios con 2 brazos, 5 de ellos aleatorizados incluyendo 451 pacientes, se observa mayor tasa de respuesta completa en el tratamiento combinado de HTRT (RT sola 39.6%, HTRT: 62.5%, HR 2.92, $p < 0.0001$). La toxicidad no fue significativamente diferente con el tratamiento combinado y no se incluyeron pacientes con cirugía o con QT concomitante.

En la revisión tres estudios con pacientes de cáncer de cavum con triple tratamiento [4.22,4.23], HTRTQT, se ha observado mayor tasa de RC con el tratamiento combinado, e incluso en 2 de ellos, con aumento de la supervivencia. También aumentó la supervivencia libre de enfermedad o libre de progresión. La respuesta fue mejor si se aumentaba la temperatura recibida o el número de sesiones de HT aplicadas.

También se ha visto el beneficio en pacientes sometidos a reirradiación, con una tasa de RC del 46% [4.23].

Cáncer rectal

Para esta localización hay una revisión de la Cochrane del año 2009 [4.24]. Esta revisión cuenta con 520 pacientes con cáncer rectal avanzado. De los 188 estudios que fueron localizados, sólo seis cumplieron con los criterios de inclusión especificados, cuatro fueron unicéntricos y dos multicéntricos.

Sólo se incluyeron los ensayos ECA fase II y fase III en los que se evaluara el efecto de la HT combinada con la RT en el control del cáncer rectal localmente avanzado recurrente y los efectos adversos del tratamiento. Consideraron como cáncer rectal avanzado aquellos con clasificación TNM estadio T3-4 y/o N+ M0. La recurrencia se definió como una masa palpable o visible presacra. Se trataron con RT neoadyuvante con o sin HT. La dosis de RT administrada en los estudios estuvieron en el rango de 30 a 50 Gy, en un total de

10 a 35 sesiones. En tres estudios se administró HT regional, en dos HT intracavitaria y en uno HT local. En la mayoría de los estudios se administraron de 4 a 10 sesiones de HT (en un estudio se administraron una mediana de 26 sesiones), alcanzándose un rango de temperatura de 40-50 °C. La HT se administró en sesiones que se extendían de 30 a 90 min en la mayoría de los estudios [4.15].

El uso de HT aumentó la tasa de RC (HR 2,81 $p=0,01$) además de la SG a los 2 años (HR 2.06 $p=0.001$ sin que se detectara aumento de la toxicidad.

Las autoras concluyeron que la calidad global de los estudios incluidos fue pobre, no permitiendo establecer conclusiones definitivas con respecto el efecto beneficioso de la utilización de la HT junto con la RT estándar [4.15], mientras que la revisión Cochrane apunta hacia una mayor tasa de RC, pero indica la necesidad de estudios aleatorizados.

Cáncer vesical

La mayoría de los estudios en estos tumores se han realizado con QT intra-vesical + HT. Un estudio comparó RT + HT + QT intravesical (bleomicina) [4.25]. La RT se administró a dosis de 40 Gy si concomitante o de 50-70 Gy si exclusiva. La tasa de RC fue mayor con HTRT 84% vs 56%, $p<0,001$.

Un ensayo del grupo alemán [4.26] con tratamiento combinado con RTHQT mostró beneficio en el tratamiento combinado, con buena funcionalidad vesical. Este ensayo trató sobre tumores T1 de alto riesgo y T2, realizándose resección transuretral (RTU) seguida de RT (50,4 + 5,4-9 Gy), cisplatino y 5 FU. A las 6 semanas de seguimiento se obtuvieron un 96% de RC patológicas. A los 34 meses de seguimiento, la SG fue del 89% con 80% de buena funcionalidad vesical.

Se realizó otro ensayo aleatorizado [4.27] sobre 101 pacientes con cáncer vesical T2-T4 N0M0 tratados con HTRT o RT. Se obtuvo una tasa de RC del 73% con HTRT frente al 51% con RT, $p=0,01$. Sin embargo, a los 3 años el control local y la SG no fueron diferentes. La toxicidad no fue mayor con el tratamiento combinado. De nuevo los estudios son heterogéneos y dificultan sacar conclusiones.

Melanoma

En este tumor, ya en estudios antiguos como el de Overgaard en 1955 [4.28], se demostró el beneficio de asociar RT hipofraccionada (24-27 Gy en 3 fracciones) a HT (43 °C durante una hora), con una tasa de RC del 62% frente al 35% para RT sola ($p<0,05$). Igualmente, el control local a 2 años aumentaba con el tratamiento combinado (28% frente al 46%, $p<0,008$). No se observó diferencia en toxicidad.

Cáncer de pulmón no microcítico

Esta localización no ha sido muy investigada, pero un estudio aleatorizado [4.29] no demostró beneficio en ninguno de los parámetros estudiados (SG, control local o toxicidad). Aunque sí mostró beneficio en la supervivencia libre de progresión (SLP) a un año (62,5% vs 29% $p<0,036$). Otros estudios son de baja calidad por escaso número de pacientes o diseño, por lo que el beneficio de HT en esta patología, está pendiente de estudiarse mediante estudios adecuados.

Cáncer de próstata

Se han realizado varios estudios fase I-II mostrando beneficio, tanto en enfermedad localizada como localmente avanzada. Maluta y sus colaboradores realizaron un estudio fase II [4.30] con 144 pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio o de alto riesgo, junto a RT y hormonoterapia. A los 5 años el 85% de los pacientes que recibieron HT estaban libres de recidiva bioquímica son HT asociada frente al 49% para el grupo sin HT, observándose sólo toxicidad leve (máximo grado II).

Hurwitz et al [4.31] realizó un estudio en cáncer de próstata localmente avanzado, tratados con RT con o sin hormonoterapia, asoció HT con una sonda transrectal obteniendo una SLP del 84% a los 2 años frente al 64% de la serie histórica (dentro del estudio RTOG 92-02). Otros ensayos con escaso número de pacientes o retrospectivos y HT de mala calidad dan resultados contradictorios. Como conclusión se deduce que son necesarios estudios fase III bien diseñados y ejecutados con calidad [4.1].

Glioblastoma

En 1998, Sneed [4.32] trata a 68 pacientes diagnosticados de glioblastoma supratentorial menores de 5 cm con RT postoperatoria + Braquiterapia e hidroxiura y posteriormente aleatorizados para recibir o no HT. Se administró la BT mediante micro antenas de forma intersticial media hora antes o después de la BT. El grupo de HT mostro un beneficio de aumento de la supervivencia a 2 años, 31% en el grupo que recibió HT frente al 15% en el grupo sin HT ($p=0,02$); y un tiempo medio hasta la progresión de 49 meses de mediana frente a 33 meses ($p=0,045$). No obstante, había un incremento de la toxicidad grado III con HT, por lo que se ha tratado de mejorar la forma de aplicación de la HT. Es reseñable que no haya estudios con Temozolamida.

Sarcomas

En estos tumores se ha demostrado beneficio de asociar HT y QT [4.33], pero no así al asociar RT con HT, encontrando sólo un estudio fase II, de baja calidad.

Cáncer de esófago

Varios estudios fase II con tratamiento trimodal de HTRTQT han mostrado beneficio. Así Nakajima et al. [4.34] en 2015, en 24 pacientes tratados con docetaxel, obtiene una tasa de repuestas del 47%, con 17% de RC patológicas, La toxicidad documentada fue grado 2 y 3.

En un estudio posterior [4.35] con 28 pacientes tratados HTRTQT con carboplatino y paclitaxel obtiene 100% de resección R0 con toxicidad aceptable. La tasa de RC patológicas fue del 19% y la toxicidad fue moderada (máximo grado 2). También en un tercer estudio [4.36] sobre 35 pacientes con HTRTQT, usando el esquema de bleomicina/cisplatino y 5 FU, obtuvo el 33% de RC. Estudios retrospectivos también corroboran esto, pero son necesarios fase III bien diseñados.

Otro metaanálisis publicado en Japón en 2017 [4.37], de 651 estudios seleccionados inicialmente, fueron adecuados 19, que incluían 1519 pacientes aleatorizados, de forma ciega o no a tratamiento con RTQT, RT o RHTQT.

El metaanálisis muestra la supervivencia global a 1, 3, 5 y 7 años, la tasa de RC y la tasa de efectividad en el grupo HTQTRT fue mayor que en grupo de QTRT. La toxicidad gastrointestinal, leucopenia y esofagitis por radiación en el grupo de HTRTQT fue menor que en el grupo de QTRT, con diferencia significativa ($p < 0,05$). También la tasa de supervivencia global a 1, 3 y 5 años, la tasa de RC y la tasa de efectividad en el grupo de HTRTQT fue mayor que en el grupo de RT e incluso la tasa de recurrencia y las metástasis a distancia fueron menores en el grupo de HTRTQT que en el grupo de RT y hubo diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Tumores pediátricos

El beneficio del tratamiento con HT en la población pediátrica, lo ha revisado Seifert [4.38].

Los tumores en los que se ha demostrado mayor beneficio son los tumores germinales, en los que se ha obtenido curación del tumor en situaciones de refractariedad al tratamiento estándar. También se ha demostrado beneficio en sarcomas de partes blandas, así como en situaciones de recidiva, tumores refractarios al tratamiento estándar o en los que no se puede aplicar éste.

Varias localizaciones con beneficio limitado

Peeken [4.1] observó en cáncer rectal recurrente beneficio clínico (RP o RC) en el 72% en 47 pacientes. Igualmente, en otro estudio con cáncer de próstata recurrente observó en otro estudio beneficio en el control de síntomas.

En cáncer de páncreas primario o recurrente, en un estudio aleatorizado no ciego, realizado por Maluta y colaboradores [4.39], comparando RTQT con HTRTQT (gemcitabina \pm 5FU/cisplatino/oxaliplatino) mostró un incremento significativo de la supervivencia sin aumento de la toxicidad. La media SG con HTRTQT fue de 15 meses frente al grupo RTCT donde fue de 11 meses ($p = 0.025$).

En hepatocarcinoma hay un estudio

[4.40] aleatorizado comparando HTRT frente a RT mostrando una tasa de recurrencia al año de 10% frente al 15% ($p < 0.001$) a favor del tratamiento combinado con una tasa de mortalidad del 12,5% HTRT frente al 20% con RT ($p < 0,001$)

Referencia	Año	Entidad	Tipo de estudio	Tto	RT/QT esquema	N	HT	Resultados
Indicaciones con datos limitados								
Milani et al.	2008	Cáncer rectal recurrente doloroso preirradiado	nr fase II	HTRTQT	30.0-45.0 a 1.8Gy + 5FU	24	2x/s	Alivio del dolor: 70% SLP local: 15 meses
Kalapurakai et al.	2003	Cáncer de próstata localmente avanzado o recurrente	nr fase I/II	ReHTRT	m:39.6Gy para ReRT	13	2x/s	25% de toxicidades grado IV
				HTRT	m: 66.6 Gy para RT			Alivio sintomático: 100% OR: 46%, RR: 54%
Maluta et al.	2011	Cáncer pancreático primario o recurrente localmente avanzado	nr fase II	HTRTCT	30-66 Gy	40	2x/s	SG: 15 meses
				RTCT	Gemcitabina ±oxaliplatino, cisplatino, 5FU			28
Dong y Wu	2016	Hepatocarcinoma	r fase II	HTRT	No especificada	40	2x/s	1 a- recurrencia: 10% 1 a- mortalidad: 12.5%
				RT				40
Yu et al.	2016	Metástasis hepáticas de cáncer colorectal quimioresistentes	nr fase II	HTRT	21 a 3 Gy (todo el hígado)	10	2x/s	Alivio del dolor 30% RP: 30%, EE: 50%
Aktas et al.	2007	Cáncer primario vaginal	nr fase II	HTRT	48 a 2 Gy+ BT (17 a 8.5Gy)	7	N/D	Tamaño tumoral >4cm 5 a-SG: 68%
				RT(QT)				32
Jones et al.	2005	Tumores superficiales: cáncer de mama, cabeza y cuello y melanoma	r fase III	HTRT	m: 50Gy	56	-	RC: 66%
				RT	m: 50Gy			52

Tabla 4.4. Estudios con HTRT con datos limitados.

4.4. Efectos adversos en hipertermia

La revisión de las publicaciones mencionadas en este capítulo concluye que los efectos secundarios esperables son agudos de grado I y II y, excepcionalmente, III si se utiliza medida intersticial de temperatura y que no se esperan efectos subagudos o tardíos. La guía de calidad para ensayos clínicos en hipertermia superficial [4.41] incluye una definición detallada sobre los efectos adversos y como codificarlos para su registro. Para la comodidad del lector se adapta este contenido en el Anexo III.

Referencias bibliográficas

- 4.1. Peeken J C, Vaupel P and Combs S E. Integrating Hyperthermia into Modern Radiation Oncology: what evidence is Necessary? *Front Oncol.* 2017; 7:132.
- 4.2. Hurwitz M, Stauffer P. Hyperthermia, Radiation and Chemotherapy: The Role of Heat in Multidisciplinary Cancer Care. *Semin Oncol.* 2014; 41:714-729.
- 4.3. Crezee H, van Leeuwen CM, Oei AL, et al. Thermoradiotherapy planning: Integration in routine clinical practice. *Int J Hyperthermia.* 2015; 32(1):41-49.
- 4.4. Sun X, Xing L, Ling CC, Li GC. The effect of mild temperature hyperthermia on tumour hypoxia and blood perfusion: relevance for radiotherapy, vascular targeting and imaging. *Int J Hyperthermia.* 2010; 26(3):224-31.
- 4.5. Nielsen OS. Effect of fractionated hyperthermia on hypoxic cells in vitro. *Int J Radiat Biol* 1981;39:73–80
- 4.6. Overgaard J. Simultaneous and sequential hyperthermia and radiation treatment of an experimental tumor and its surrounding normal tissue in vivo. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6: 1507 –17.
- 4.7. Horman MR, Overgaard J. Hyperthermia: a Potent Enhancer of Radiotherapy. *Clin Oncol.* 2007; 19:418-426
- 4.8. Palazzi M, Maluta S, Dall'Oglio et al. The role of hyperthermia in the battle against cancer. *Tumori.* 2010; 96: 902-910.
- 4.9. Datta NR et al. Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: Recent advances and promises for the future. *Cancer Treat Rev.* 2015; 41(9):742-53
- 4.10. Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, van der Zee J, et al. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996; 35(4):731–44.
- 4.11. ZAGAR T M, OLESON J R, VUJASKOVIC a et al. Hyperthermia combined with radiation therapy for superficial breast cancer and chest wall recurrence: A review of the randomised data. *Int J Hyperthermia.* 2010;26(7): 612–617.
- 4.12. Datta NR, Puric E, Klingbiel D, Gomez S, Bodis S. Hyperthermia and radiation therapy in locoregional recurrent breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 94(5):1073–87.

Referencias bibliográficas

- 4.13. Datta N R, Puric E, Heüberger J et al. Hyperthermia and reirradiation for loco-regional recurrences in preirradiated breast cancers: a single institutional experience. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14133
- 4.14. Linthorst M, Baaijens M, Wiggeraad R, Creutzberg C, Ghidya W, van Rhoon GC, et al. Local control rate after the combination of re-irradiation and hyperthermia for irresectable recurrent breast cancer: results in 248 patients. *Radiother Oncol*. 2015; 117(2):217–22.
- 4.15. Miranda-Romero P, Viguera-Guerra I, Benot-López S. Efectividad y seguridad de la hipertermia en combinación con radioterapia y/o quimioterapia en el tratamiento del cáncer de mama, cérvix y recto. Informe de respuesta breve: listado de referencias comentadas. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. CONSEJERÍA DE SALUD. JUNTA DE ANDALUCÍA. 2017.
- 4.16. Lutgens L, van der Zee J, Pijls-Johannesma M, De Haas-Kock DFM, Buijsen J, Maastricht GAV, et al. Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervix carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 3:CD006377.
- 4.17. Franckena M, Stalpers LJA, Koper PCM, Wiggeraad RGJ, Hoogenraad WJ, van Dijk JDP, et al. Long-term improvement in treatment outcome after radiotherapy and hyperthermia in locoregionally advanced cervix cancer: an update of the Dutch Deep Hyperthermia Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(4):1176–82.
- 4.18. Datta NR, Rogers S, Klingbiel D, Gomez S, Puric E, Bodis S. Hyperthermia and radiotherapy with or without chemotherapy in locally advanced cervical cancer: a systematic review with conventional and network meta-analyses. *Int J Hyperthermia*. 2016; 6736:1–34.
- 4.19. Chen HW, Jei J, Wei L. A randomized trial of hyperthermo-radiochemotherapy for uterine cervix. *Chin J Oncol*. 1997; 24:249-51.
- 4.20. Harima Y, Ohguri T, Imada H et al. A multicentre randomised clinical trial of chemoradiotherapy plus hyperthermia versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer. *Int J Hyperthermia*. 2016;32(7):801–808.
- 4.21. Datta NR, Rogers S, Ordonez SG, Puric E, Bodis S. Hyperthermia and radiotherapy in the management of head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia*. 2016;32(1):31–40.

Referencias bibliográficas

- 4.22. Kang M, Liu WQ, Qin YT, Wei ZX, Wang RS. Long-term efficacy of microwave hyperthermia combined with chemoradiotherapy in treatment of nasopharyngeal carcinoma with cervical lymph node metastases. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(12):7395–400.
- 4.23. De Wee E, Verduijn GM, Rijnen Z, Togni P, Hardillo JAU, Ten Hove I, et al. OC-0335: feasibility of deep head and neck hyperthermia. *Radiother Oncol*. 2015; 115:S165–6.
- 4.24. De Haas-Kock DFM, Buijsen J, Pijls-Johannesma M, Lutgens L, Lammering G, Maastricht GAV, et al. Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 3:CD006269
- 4.25. Matsui K, Takebayashi S, Watai K, Kakehi M, Kubota Y, Yao M, et al. Combination radiotherapy of urinary bladder carcinoma with chemo-hyperthermia. *Int J Hyperthermia*. 1991;7(1):19–26.
- 4.26. Wittlinger M, Rödel CM, Weiss C, Krause SF, Kühn R, Fietkau R, et al. Quadri-modal treatment of high-risk T1 and T2 bladder cancer: transurethral tumor resection followed by concurrent radiochemo-therapy and regional deep hyperthermia. *Radiother Oncol*. 2009; 93(2):358–63.
- 4.27. van der Zee J, González D, van Rhoon GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. *Lancet*. 2000;355(9210):1119–25.
- 4.28. Overgaard J, Bentzen SM, Overgaard J, Gonzalez DG, Hulshof MC, Arcangeli G, et al. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radio-therapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. *Lancet*. 1995;345(8949):540–3.
- 4.29. Mitsumori M, Zhi-Fan Z, Oliynychenko P, Park JH, Choi IB, Tatsuzaki H, et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the International Atomic Energy Agency. *Int J Clin Oncol*. 2007; 12(3):192–8.
- 4.30. Maluta S, Dall'Oglio S, Romano M, Marciali N, Pioli F, Giri MG, et al. Conformal radiotherapy plus local hyperthermia in patients affected by locally advanced high risk prostate cancer: preliminary results of a prospective phase II study. *Int J Hyperthermia*. 2007;23(5):451–6.

Referencias bibliográficas

- 4.31. Hurwitz MD, Hansen JL, Prokopios-Davos S, Manola J, Wang Q, Bornstein BA, et al. Hyperthermia combined with radiation for the treatment of locally advanced prostate cancer. *Cancer*. 2011; 117(3):510–6.
- 4.32. Sneed PK, Stauffer PR, McDermott MW, Diederich CJ, Lamborn KR, Prados MD, et al. Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost \pm hyperthermia for glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40(2):287–95.
- 4.33. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wust P, Reichardt P, Schem B-C, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol*. 2010;11(6):561–70.
- 4.34. Nakajima M, Kato H, Sakai M, Sano A, Miyazaki T, Sohda M, et al. Planned esophagectomy after neoadjuvant hyperthermo-chemo-radiotherapy using weekly low-dose docetaxel and hyperthermia for advanced esophageal carcinomas. *Hepatogastroenterology*. 2015; 62(140):887–91.
- 4.35. Hulshof MC, van Haaren PMA, van Lanschot JJB, Richel DJ, Fockens P, Oldenburg S, et al. Preoperative chemoradiation combined with regional hyperthermia for patients with resectable esophageal cancer. *Int J Hyperthermia*. 2009;25(1):79–85.
- 4.36. Sakamoto T, Kato H, Shimizu T, Yamashita I, Takemori S, Tazawa K, et al. Clinical results of treatment of advanced esophageal carcinoma with hyperthermia in combination with chemoradiotherapy. *Chest*. 1997;112(6):1487–93.
- 4.37. Y. Hu, Z. Li, D.-H. Mi et al. Review Article. Chemoradiation combined with regional hyperthermia for advanced oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2017; 42, 155–164.
- 4.38. Seifert G, Budach V, Keilholz U et al. Regional hyperthermia combined with chemotherapy in paediatric, adolescent and young adult patients: current and future perspectives. *Rad Onc*. 2016; 11:65.
- 4.39. Maluta S, Schaffer M, Pioli F, Dall'Oglio S, Pasetto S, Schaffer PM, et al. Regional hyperthermia combined with chemoradiotherapy in primary or recurrent locally advanced pancreatic cancer. *Strahlenther Onkol*. 2011; 187(10): 619–25.

Referencias bibliográficas

4.40. Dong Y, Wu G. Analysis of short and long term therapeutic effects of radio-frequency hyperthermia combined with conformal radiotherapy in hepatocellular carcinoma. J BUON. 2016; 21(2):407–11.

4.41. Trefná HD, Crezee H, Schmidt M, et al. Quality assurance guidelines for superficial hyperthermia clinical trials: I. Clinical requirements. Int J Hyperthermia. 2017;33(4):471-482.

Víctor Amezcua-Hernández
Javier García García
José Antonio Ortega Domínguez

Unidad de gestión clínica de oncología médica,
Hospital Regional Universitario Virgen de las Nieves. Granada, España.
Hospital Quirón Salud. Málaga, España.



5. HIPERTERMIA EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA

Víctor Amezcua-Hernández

Javier García García

José Antonio Ortega Domínguez

5.1. Introducción

La hipertermia terapéutica (HT) consiste en la aplicación controlada de calor a los tejidos por encima de niveles suprafisiológicos. Normalmente, los rangos de temperatura a los que se ejecutan oscilan entre 41 °C y 43 °C [5.1]. Su combinación con radioterapia (RT) o tratamiento sistémico (QT), ha sido desarrollada durante muchos años, llegando a conseguir en algunos casos, éxitos remarcables en el tratamiento de tumores avanzados o recurrentes.

Actualmente, existen diferentes estrategias de hipertermia terapéutica aplicándose el calor con distintas fuentes (radiofrecuencia, microondas, láser), administradas con distintas técnicas, para producir un aumento de temperatura controlado con fines terapéuticos de manera local, regional o de cuerpo entero.

Así mismo, son varias las técnicas desarrolladas en conjunto con la administración de RT y QT [5.2]. Sin embargo, aunque numerosos estudios han intentado explicar los mecanismos racionales y el efecto que produce la termosensibilización en combinación con RT y/o QT, aún en la actualidad, no se aplica como estándar de tratamiento.

Afortunadamente en este sentido, estudios preliminares in vitro e in vivo, además de algunos ensayos clínicos fase II/III, han demostrado que la combinación de tratamientos oncológicos con HT, es beneficiosa tanto para el control local del tumor como para el impacto en supervivencia de tumores de diferentes tipos de alto riesgo.

Aún hoy en día, se siguen diseñando ensayos y enrolando pacientes, de cara a contestar las preguntas más frecuentes que esta técnica suscita.

La conclusión general que llega, una vez examinado el acervo bibliográfico del que se dispone, es que la hipertermia tiene efecto sinérgico con otros tratamientos por varias razones:

(a) efecto radiosensibilizador termal: la hipertermia, puede eliminar células radioresistentes e hipóxicas [5.3] y células en fase S del ciclo celular [5.4], así como inhibir la reparación normal del ADN después de una dosis subletal de radiación ionizante [5.4], lo que mejora la eficacia del tratamiento combinado.

(b) efecto termoquimiosensibilizante: la hipertermia puede incrementar la sensibilidad tumoral a QT e incrementar la internalización de compuestos antitumorales por la célula oncológica [5.5] además de incrementar la acumulación del fármaco en los tejidos tumorales [5.6] lo que fortalece el efecto terapéutico del tratamiento sistémico. Actualmente, el avance de la ciencia ha permitido la formulación de novedosos liposomas sensibles a temperatura, que permiten una liberación efectiva y dirigida del fármaco en el tumor [5.7,5.8].

(c) radioquimiosensibilizante térmico: comparado con RT sola, RT/QT sola y HTQ-TRT, esta última, demuestra la menor tasa de supervivencia relativa de las células tumorales [5.9], con un incremento de los efectos beneficiosos antitumorales debidos a las múltiples sinergias entre los tratamientos [5.10]

Como se ha visto en capítulos anteriores, han sido evaluados en profundidad ciertos aspectos sobre la secuencia de tratamientos, dosimetría térmica y los pronósticos derivados de cada una de las técnicas.

Este capítulo se centra en el efecto que produce la HT cuando se combina con los tratamientos oncológicos habituales.

5.2. Mecanismos de la biología tumoral alterados por la combinación de hipertermia y tratamiento sistémico

Apoptosis inducida por calor

La HT puede inducir muerte celular programada (apoptosis) en las células cancerígenas, pero también tiene un efecto citotóxico directo. Un estudio in vivo con HT, demostró que existe una temperatura crítica que, si no la sobrepasamos, pero nos acercamos, podemos inducir apoptosis por calor, mientras que, si ese límite se supera, se podría producir muerte celular directa por necrosis [5.11]. En condiciones habituales, la HT se administraría en combinación con radiación o tratamiento sistémico oncológico, aumentando la temperatura del tumor de 41 °C a 43 °C. Además, la apoptosis inducida por calor es el principal mecanismo de la hipertermia terapéutica a intensidad moderada.

Numerosos estudios, han demostrado que tanto la vía intrínseca (mitocondrial) como la dependiente del death receptor (extrínseca), contribuyen a esa muerte celular programada al cambiar la estabilidad térmica del microambiente tumoral. La HT puede activar directamente a la mitocondria, produciendo la liberación del citocromo c induciendo el mecanismo de apoptosis dependiente de caspasas.

Otro modo sería la inducción de segundos mensajeros también intervinientes en el proceso de apoptosis como los apoptosis-inducing factor (AIF), SMAC/Diablo (activadores de caspasas e inhibidores directos de la proteína ligada a apoptosis) así como otros mensajeros moleculares que inducen las cascadas programadas de muerte celular de manera independiente a las caspasas [5.12,13]. Los death receptors, son receptores celulares de superficie que transmiten señales apoptóticas a la célula que presenta algún tipo de lesión irreparable en su maquinaria. Los genes relacionados con el proceso de la apoptosis mediada por death receptor incluirían DR4, DR5, TNFR1 y FAS [5.14]. En este contexto, la HT induciría al ligando correspondiente para fomentar la expresión de death receptor [5.14] y se produciría apoptosis de la célula tumoral a través de sistemas celulares autocrinos y paracrinos [5.15]. Además, de manera colateral, la HT activaría otros mecanismos como las HSP, estrés oxidativo (ROS) como producto de desecho de la respiración celular, p53, Bax/Bcl-2, concentración intracelular de Ca²⁺ que también colaborarían en el proceso de liquidación programada de la célula [5.15].

Respuesta inmunitaria a la hipertermia

La HT como tratamiento de los tumores primarios o las metástasis, puede resultar en la eliminación de lesiones tumorales locales, pero también a distancia, aunque estos últimos

no hayan sido tratados. Se conoce como efecto abscopal, el cual demuestra que la HT puede mejorar y motivar la respuesta inmunitaria antitumoral, siendo un buen complemento que de manera sinérgica aumenta la eficacia de los tratamientos con este mecanismo de acción [5.16].

Los cambios en el comportamiento de las células inmunitarias están directamente relacionados con el papel de las HSP, las cuales, como hemos visto antes, su expresión está incrementada cuando exponemos a la célula tumoral a temperaturas elevadas [5.17].

De manera muy general, los efectos de la hipertermia en las células inmunológicas son:

I) incrementando la expresión de antígenos tumorales: algunos subtipos de HSP ligan antígenos y al MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) en las APC (células presentadoras de antígenos) y lo externalizan en la parte exterior de la superficie celular, fomentando el reconocimiento y la activación de los linfocitos T CD4 y CD8. Como resultado neto, se favorece, el proceso de inmunidad celular específica;

II) promoviendo la activación y migración de las células inmunes: Las HSP liberadas por células tumorales estresadas o en proceso de muerte, activan células dendríticas y células NK, transformándolas a ellas en células APC [5.18].

III) fomentando la liberación de factores solubles fomentadores de la opsonización y quimiotaxis

IV) aumentando la citotoxicidad de las células inmunes contra células diana: las células dendríticas maduras, pueden programar a los linfocitos T CD8 efectores de manera restrictiva a determinados antígenos, limitando los daños colaterales de la sobreactivación inmune a los tejidos normales no tumorales.

Incremento del caudal sanguíneo y la oxigenación local

La HT puede producir durante su administración un incremento de la perfusión tisular como consecuencia del hiperflujo de sangre debido, en parte a la vasodilatación.

De igual manera, ese aumento de calibre de los vasos propicia una separación de las fenestraciones y una alteración de la permeabilidad de las membranas, teniendo como resultado una mayor liberación local del tratamiento sistémico. De manera global, con esta técnica, se potenciarían los efectos beneficiosos de la radioterapia y la quimioterapia, pues la radiosensibilidad y la quimio sensibilidad, se ven incrementadas con la elevación de la oxigenación tumoral [5.19].

Inhibición de los procesos fisiológicos de reparación del ADN

El más importante de todos ellos. Las vías de reparación del ADN permiten a las células tumorales, llegar a sobrevivir al daño al ADN producido por la radiación ionizante o la quimioterapia, por lo que se asume, que racionalmente, la inhibición de estas puede ser beneficiosa [5.20]. Datos preclínicos bioquímicos y citogenéticos, indican que la alteración de los mecanismos de reparación, pueden ser un factor clave de control tumoral cuando

se aplica radiosensibilización por HT a 43 °C [5.21]. Las células tumorales pueden verse dañadas por el tratamiento sistémico de tres maneras: subletal, potencialmente letal y fatal, siendo los dos primeros reversibles.

Para conseguir por tanto un deterioro letal, la clave es la rotura por daño directo de ambas cadenas del ADN (DSB), de forma que una no pueda constituirse como molde y favorecer la síntesis de novo de la otra [5.22].

Se ha demostrado que la HT puede producir cambios en la distribución de las proteínas MRN (MRE11, RAD50, WBS1), lo que a la postre, comporta un aumento de la muerte celular asociada con el micro núcleo, resultando de manera global en un incremento de la quimio y radiosensibilidad de la célula tumoral [5.28].

Además, la HT puede producir la desnaturalización de las distintas enzimas actoras y segundos mensajeros, en los procesos de reparación mediante escisión de bases (BER), siendo por tanto las células, más sensibles a la oxidación, alquilación, desaminación, despurinación o despirimidinización [5.29] consecuencia de la acción de otros tratamientos con los que se combine. Igualmente, produce daños en los mecanismos de reparación por escisión de nucleótidos [5.30], mecanismos de recombinación homóloga (HR) y no homóloga y una depleción generalizada de enzimas como las endonucleasas, enzimas de terminación, polimerasas, glicosilasas y ligasas [5.30].

La HT de manera sinérgica con otros tratamientos, también promueve un daño en los mecanismos de Mismatch Repair. La célula no podría, por tanto, solventar errores de inserción, deleción o incorporación inapropiada de nucleóticos, y se fomentaría la acción directa de citostáticos tan utilizados como el cisplatino, carboplatino, busulfán, procarbina, 6-tioguanina, etopósido y doxorubicina [5.31].

Por lo tanto, cabe concluir que, como resultado directo de la HT, se produce un daño irreversible de las vías de reparación, tanto por daño directo del choque térmico como por la falta de funcionamiento de las vías de reparación de los daños que puedan producir en el ADN los tratamientos sistémicos [5.22,5.23]

Bloqueo global del ciclo celular

Dependiendo de la fase del ciclo celular en la que se encuentre la célula, esta tendrá una sensibilidad a la HT diferente. Generalmente, la fase más sensible a la radiación es la G2/M y la menos, la S. La hipertermia sí sería efectiva en células en fase S.

Se ha destacado igualmente, la influencia que tiene la HT en la activación del complejo enzimático ATR/ATM (ataxia telangiectasia) cuya facilitación de la fosforilación de Chk1, produce la detención del ciclo celular en G2/M1, teniendo como resultado neto una no proliferación de la célula tumoral [5.28].

Junto con los distintos tratamientos quimioterápicos que actuarían en distintas fases del ciclo, la combinación de la RT y HT aumentarían el daño directo a la maquinaria de reproducción de la célula tumoral, dado que quedarían cubiertas todas las etapas de la división celular de manera sinérgica [5.24].

Alteraciones del proceso angiogénico tumoral (Inhibición de VEGF)

El tratamiento antiangiogénico sistémico -bien dirigido a ligando extracelular o inhibidor de la actividad tirosina (quinasa en el dominio intracelular)-, produce destrucción de las células vasculares endoteliales.

La radiación externa, en algunos casos, puede incrementar la expresión del factor de crecimiento vascular ligado al endotelio (VEGF). VEGF juega un papel fundamental en los procesos angiogénicos, favoreciendo la elongación y remodelado de los neovasos y per se, puede ejercer control en los procesos de apoptosis celular, particularmente cuando está coexpresado con P53. En este contexto, la HT puede favorecer la supresión de la expresión de VEGF, lo que consecuentemente, traerá la inhibición de la proliferación de células endoteliales y alteración de la matriz extracelular de los neovasos. Esta situación, genera un bajo flujo sanguíneo al tumor y favorece la muerte por agotamiento energético de la célula, ya que no puede surtir de oxígeno y nutrientes ni tampoco eliminar los productos excedentes de su metabolismo.

Por lo tanto, el sinergismo de tratamiento sistémico y HT, puede disminuir el desarrollo neovascular al producir una eliminación de VEGF [5.25].

Facilitación de la liberación de fármacos por cambios en la membrana celular y aumento de permeabilidad de las fenestraciones

La HT posibilita un incremento de la permeabilidad de las membranas celulares, lo que mejora la distribución de los distintos fármacos administrados de forma sistémica a los tejidos y la absorción de estos por el tumor.

El calor, produce dilatación de los poros de las membranas, aumentando la cantidad de fármaco que llega al citoplasma celular, y la concentración de este en el interior de la célula [5.8, 5.26].

Se ha documentado, selectividad de la HT a la hora de incrementar el tamaño de las fenestraciones en los neovasos tumorales y no en los vasos de los tejidos normales [5.8], debido en parte a la arquitectura abigarrada de esos neovasos y la mayor sensibilidad de sus estructuras al cambio de las condiciones de temperatura. El incremento térmico, por tanto, produce mayor fortaleza del efecto citotóxico de la medicación sistémica, además de un aumento de la muerte celular y la necrosis sin llegar en sí, a fomentar el potencial oncogénico de la célula [5.2].

Reducción de la presión intersticial de los fluidos

Un aumento de la presión intersticial de los fluidos supone una barrera fisiológica para la llegada eficiente de los fármacos administrados de manera sistémica.

La elevación controlada de temperatura mediante la HT induce un descenso significativo de la presión intersticial, al cambiar las condiciones del medio y del fluido.

Físicamente, la HT actuaría como un factor de corrección positivo, haciendo que sea más fácil la distribución de los citostáticos y más eficiente su difusión y absorción por los tejidos.

Comparado con la quimioterapia a temperatura corporal, la HT, debido al aumento de la permeabilidad de la membrana a grandes moléculas, mejora la concentración dentro de la célula tumoral.

En este sentido, se está investigando la manera de aumentar la especificidad de la difusión en los tejidos tumorales, produciendo mínimas concentraciones del citostático en tejidos no diana y por consiguiente reduciendo los efectos deletéreos de la administración de estos. [5.27]

Aunque la mayor parte de la literatura científica sobre el tema versa sobre la HT en combinación con RT, existen algunos estudios clínicos que soportan la combinación de tratamiento sistémico con HT, aunque hoy por hoy son pocos.

A vista de pájaro, muchos de ellos destacan por la heterogeneidad de poblaciones tratadas y de tratamientos recibidos, lo que pone de manifiesto la necesidad de la realización de estudios multicéntricos, prospectivos, aleatorizados, metodológicamente bien diseñados y ejecutados, con un mayor número de pacientes de cara a aclarar el verdadero papel de la HT en las distintas histologías y responder a si debe ser ésta un complemento utilizado en la práctica clínica diaria de los servicios de oncología.

5.3. Tratamiento oncológico sistémico combinado con HT

La termo quimioterapia (HTQT) ha sido evaluada en múltiples ensayos clínicos.

En contraste con la radio hipertermia, la HTQT ha sido también combinada con técnicas de hipertermia corporal (HCT). Si retiramos del objetivo del capítulo aquellos aspectos que combinan RT con HT, notamos que existen disponibles un número limitado de estudios que demuestren la factibilidad de aplicar HCT al tratamiento con HTQT en varias entidades, como por ejemplo cáncer recurrente de ovario, mesotelioma maligno pleural, sarcoma de partes blandas metastásico y cáncer de colon metastásico [5.32-36].

Hasta la fecha, no hay disponibles ensayos fase III evaluando comparativamente el efecto por separado de la CT vs HTQT. Sin embargo, la HT regional, ha sido evaluada en un ensayo de gran tamaño, fase II aleatorizado (N=341), con pacientes diagnosticados de sarcoma de partes blandas, llevado a cabo por la EORTC en colaboración con la ESHO. Ha demostrado una sustancial y significativa mejora en supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) después de añadir HT a un esquema de quimioterapia basado en etopósido, ifosfamida y doxorubicina (HR para progresión local/muerte: 0.58, $p=0.003$, SLP local a los dos años: HTQT 76%, QT 61%; SLE a los 2 años; HTQT 58%, QT 44% $p=0.011$; SG por protocolo: HR 0.66, $p=0.038$), lo cual ha cambiado la práctica clínica diaria de los centros que aplican hipertermia [5.37]

Otros ensayos clínicos aleatorizados, han evaluado el papel de la HTQT en cáncer de esófago (40 pacientes; eficacia histológica: HTQT 58.3, QT 14.3, $p<0.05$) y en el contexto adyuvante tras la resección transuretral de tumores vesicales no musculo invasivos (83 pacientes; SLE a 10 años: HTQT 53%, QT 15%, $p<0.001$) ha demostrado aumento de la eficacia del tratamiento [5.38, 39].

En el contexto del cáncer de pulmón no escamoso, la HTQT demostró un pequeño beneficio con respecto a "beneficio clínico" (80 pacientes; HTQT 82.5%, QT: 47.5, $p < 0.05$) [5.40]. Debido a su relativa facilidad de aplicación, la HTQT ha sido testada en tumores de otra histología, como carcinomas no testiculares de células germinales refractarios, cáncer de ovario recurrente-persistente, cáncer de mama o carcinomatosis peritoneal con resultados dispares [5.41-44].

Como alternativa a la HT regional, la técnica de perfusión de extremidad aislada hipertérmica ha sido establecida como tratamiento del sarcoma de partes blandas y melanoma irresecales de los miembros, demostrando resultados favorables. [5.45, 5.46].

En resumen, existen pocos ensayos clínicos aleatorizados que pongan de manifiesto el beneficio sustancial de añadir a la QT convencional la HT. Queda claro para la comunidad científica que es necesario la realización de más ensayos clínicos con mayor potencia y mayor número de pacientes para dilucidar la secuencia y combinaciones de tratamientos, así como el posicionamiento de la HT dentro del espectro de tratamientos oncológicos en la práctica asistencial diaria.

Existe un ensayo aleatorizado multicéntrico fase III con N=341 demostrando la mejora de supervivencias al añadir HT regional al tratamiento de sarcoma de partes blandas.

5.4. Papel de la hipertermia en combinación con terapias inmunológicas avanzadas

En los años últimos, la irrupción de la inmunoterapia como fenómeno terapéutico del cáncer ha supuesto un cambio de paradigma. Ha conllevado, por tanto, un aumento sustancial de la investigación en este campo. El concepto de "terapia térmica" como fortalecedor de la respuesta inmune, queda fisiológicamente explicado por la respuesta humoral inespecífica en forma de la fiebre. Es un mecanismo ancestral que forma parte del armamento del huésped contra la infección.

Hay numerosos mecanismos que sirven para explicar por qué los cambios de temperatura fortalecen la eficacia de la terapia inmune. La fiebre, es un mecanismo inespecífico que puede actuar como "señal de peligro" y patrón de reconocimiento de linfocitos efectores, dada la liberación de potentes citoquinas inflamatorias como el TNF y la IL-6.

La aplicación o resta exógena de calor, como ocurre en la HT (HIFU) o crioterapia, puede diferir del mecanismo de la fiebre inducida por infección, pero sí que tiene potencial para incrementar la respuesta inmune [5.47] y ello complementar el tratamiento oncológico.

La temperatura elevada, aumenta la infiltración del tumor por linfocitos T citotóxicos CD8

y CD4 y el posicionamiento de estos en la periferia del tumor [5.48], incrementando la tasa de formación de conjugados antígeno-específicos con las células presentadoras de antígenos (APC), así como la velocidad de transformación de linfocitos T CD8+ naïve a linfocitos T CD8+ efectores.

Hipertermia a media intensidad (en torno a 39.5-40 °C) puede incrementar también la cantidad de células T naïve efectoras que migran a células T efectoras citotóxicas y linfocitos T helper CD4+, facultándolas cualitativamente también para la penetración al estroma y aniquilación de la célula tumoral [5.49, 5. 50]. Así mismo, la HT favorece la migración de los APC y los linfocitos T hacia la zona "caliente" para incrementar la respuesta inmune [5.51]

Otro punto interesante es el aumento de reconocimiento de neoantígenos por las células T CD8+, como consecuencia de la rotura de las células tumorales por necrosis o apoptosis y la liberación de neoantígenos al microambiente tumoral [5.54]. Se potencian las funciones de reconocimiento y presentación antigénica por las APC a los linfocitos TCD8. Los factores solubles y citoquinas inflamatorias alrededor de las células tumorales en proceso de destrucción también van a atraer a macrófagos y células dendríticas (también APC), procesando primero y migrando después a los ganglios linfáticos para la presentación antigénica a los T efectoras naïve y sirviendo como acicate para la generación de la inmunidad tumor específica. [5.52, 5.53]

Así mismo, además del aumento de disponibilidad de neoantígenos, la HT fomenta la depleción de linfocitos T reguladores [5.55], incrementando la respuesta inmune o la eficacia de los distintos inhibidores anti-checkpoint (antiCTLA4, antiPD1, anti-PDL1) haciendo que las células T efectoras penetren y liquiden la célula tumoral.

Como se ha mencionado antes, desde hace varios años, existen documentadas, aunque de manera infrecuente, regresiones espontáneas de metástasis a distancia no tratadas, después de realizar una ablación térmica del tumor primario. Es lo que se conoce como efecto abscopal y puede ser también un elemento colateral beneficioso que nos encontremos al aplicar HT. [5.55]

No obstante, pese a la cantidad de datos preclínicos en vitro y en vivo que nos hacen aceptar sin dudas el posible potencial de la HT en combinación, aún no han sido publicados resultados de ensayos clínicos aleatorizados que combinen las HT con inhibidores de checkpoint o terapia adaptativa antígeno específica. Se esperan en los siguientes años.

5.5 Terapia fototermal mediada por nanopartículas

Mecanismo terapéutico muy novedoso, desarrollado en el ámbito preclínico y con fuertes posibilidades de traslación en los años venideros. Con las mejoras tecnológicas de la hipertermia, numerosos investigadores han aprovechado su potencial sintetizando nuevos nanomateriales que responden a la luz, demostrando su eficacia en ensayos preclínicos. Estas nanoestructuras, administradas de manera sistémica, pueden dirigirse hacia el tumor y una vez internalizadas por sus células, realizar su función diagnóstica o terapéutica. Al margen de poder ser cargadas con material citostático y favorecer su liberación dentro de la célula con mínima o ninguna afectación de los tejidos sanos, estas células, previa

irradiación con láser con longitud de onda cerca del espectro infrarrojo, pueden emitir calor, produciendo de manera muy dirigida y local un importante efecto hipertérmico. [5.56] El avance técnico y la aparición de nuevos materiales (oro, carbón, cobre, molibdeno, tungsteno, paladio y polímeros conjugados) así como los cambios de la corona compositiva y funcionalizaciones de la superficie (por ejemplo, con PEG o adición de ligandos), favorecen la eficiencia en la llegada al tumor y el potencial calorífico fotoinducido de las nanopartículas.

Igualmente, existen numerosas investigaciones centradas en las modelaciones de la longitud de onda previa aplicada a las nanopartículas, bien con láser o radiofrecuencia, para maximizar el efecto terapéutico y minimizar el efecto deletéreo sobre las células de la aplicación de la terapia fototermal [5.57].

Esto, supone un medio menos invasivo que la aplicación directa habitual, con necesidad de menos intensidad de radiación y con la facilidad de poder combinar las nanopartículas fototérmicas con fármacos citostáticos o dirigidos para potenciar sinérgicamente el poder oncolítico de los compuestos.

5.6. Conclusiones

Pocas dudas hay de que la hipertermia terapéutica por sí sola, tiene una influencia real y notable en el comportamiento de las células tumorales.

De manera sinérgica, en combinación con radioterapia y otros tratamientos sistémicos, puede completar e incluso aumentar la eficacia de estos.

En la actualidad, se dispone de un vasto soporte bibliográfico que da solidez al racional biológico de la HT como tratamiento del cáncer. Sin embargo, son pocos, en pocas histologías, heterogéneos, y muchos de ellos antiguos, los ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, prospectivos, con un número importante de pacientes que incluyan la HT dentro de sus tratamientos.

Se dificulta por tanto la interpretación y la atribución aislada de beneficio a la hipertermia con la evidencia en pacientes reales que disponemos en la actualidad. Si bien, la tendencia de la oncología actual (tanto la médica, como la radioterápica) es a testar tratamientos combinados, de manera que pueda superarse ampliamente el beneficio clínico que los tratamientos aportan por separado.

En este sentido, se están realizando numerosos estudios metodológicamente diseñados para alcanzar un nivel de evidencia alto, que incluyen entre sus brazos la HT como tratamiento. Sus resultados estarán disponibles en los años venideros.

Sin duda, el progresivo avance tecnológico en el campo de las nanopartículas y sobre todo el aumento de la efectividad de la respuesta inmune tras la aplicación de calor, va a ser motivo de comentarios en la comunidad científica en un futuro no muy lejano.

Referencias bibliográficas

- 5.1. Horsman MR and Overgaard J. Hyperthermia: a potent enhancer of radiotherapy. *Clin Oncol.* 2007; 19(6):418–26.
- 5.2. Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2008; 44(17):2546–54.
- 5.3. Masunaga S, Nagasawa H, Uto Y, Hori H, Suzuki M, Nagata K, Kinashi Y, Ono K. e usefulness of continuous administration of hypoxic cytotoxin combined with mild temperature hyperthermia, with reference to e ects on quiescent tumour cell populations. *Int J Hyperthermia.* 2005; 21(4):305–18.
- 5.4. Dikomey E, Franzke J. E ect of heat on induction and repair of ADN strand breaks in X-irradiated CHO cells. *Int J Radiat Biol.* 1992; 61(2):221–33.
- 5.5. Kong G, Anyarambhatla G, Petros WP, Braun RD, Colvin OM, Needham D, Dewhirst MW. E eacy of liposomes and hyperthermia in a human tumor xenograft model: importance of triggered drug release. *Cancer Res.* 2000; 60(24):6950–7.
- 5.6. Oyama T, Kawamura M, Abiko T, Izumi Y, Watanabe M, Kumazawa E, Kuga H, Shiose Y, Kobayashi K. Hyperthermia- enhanced tumor accumulation and antitumor e eacy of a doxorubicin-conjugate with a novel macro- molecular carrier system in mice with non-small cell lung cancer. *Oncol. Rep.* 2007; 17(3):653–9.
- 5.7. Yezhelyev MV, Gao X, Xing Y, Al-Hajj A, Nie S, O'Regan RM. Emerging use of nanoparticles in diagnosis and treatment of breast cancer. *Lancet Oncol.* 2006; 7(8):657–67.
- 5.8. Ponce AM, Vujaskovic Z, Yuan F, Needham D, Dewhirst MW. Hyperthermia mediated liposomal drug delivery. *Int J Hyperthermia.* 2006; 22(3):205–13.
- 5.9. O'Neill KL, Fairbairn DW, Smith MJ, Poe BS. Critical parameters influencing hyperthermia-induced apoptosis in human lymphoid cell lines. *Apoptosis.* 1998;3(5): 369–75.
- 5.10. Bergs JWJ, Franken NAP, Haveman J, Geijssen ED, Crezee J, van Bree C. Hyperthermia, cisplatin and radiation trimodal- ity treatment: a promising cancer treatment? A review from preclinical studies to clinical application. *Int J Hyperthermia.* 2007; 23(4):329–41.
- 5.11. Harmon BV, Corder AM, Collins RJ, Gobé GC, Allen J, Allan DJ, et al. Cell death induced in a murine mastocytoma by 42–47 °C heating in vitro: evidence that the form of death changes from apoptosis to necrosis above a critical heat load. *Int J Radiat Biol* (1990) 58(5):845–58.

Referencias bibliográficas

- 5.12. Suto R, Srivastava PK. A mechanism for the specific immunogenicity of heat-shock protein-chaperoned peptides. *Science*. 1995; 269(5230):1585–8.
- 5.13. Noessner E, Gastpar R, Milani V, Brandl A, Hutzler PJS, Kuppner MC, et al. Tumor-derived heat shock protein 70 peptide complexes are cross-presented by human dendritic cells. *J Immunol*. 2002; 169(10):5424–32.
- 5.14. Klostergaard J, Leroux ME, Auzenne E, Khodadadian M, Spohn W, Wu JY, Donato NJ. Hyperthermia engages the intrinsic apoptotic pathway by enhancing upstream caspase activation to overcome apoptotic resistance in MCF-7 breast adenocarcinoma cells. *J Cell Biochem*. 2006 15; 98(2): 356–69.
- 5.15. Vertrees RA, Das GC, Coscio AM, Xie J, Zwischenberger JB, Boor PJ. A mechanism of hyperthermia-induced apoptosis in ras-transformed lung cells. *Mol Carcinog*. 2005 Oct; 44(2):111–21.
- 5.16. Milani V, Noessner E, Ghose S, Kuppner M, Ahrens B, Scharner A, Gastpar R, Issels RD. Heat shock protein 70:role in antigen presentation and immune stimulation. *Int J Hyperthermia*. 2002; 18(6):563–75.
- 5.17. Calderwood SK, Ciocca DR. Heat shock proteins: stress proteins with Janus-like properties in cancer. *Int J Hyperthermia*. 2008; 24(1):31–9.
- 5.18. Skitzki JJ, Repasky EA, Evans SS. Hyperthermia as an immunotherapy strategy for cancer. *Curr Opin Investing Drugs*. 2009 Jun; 10(6):550–8.
- 5.19. Song CW, Shakil A, Osborn JL, Iwata K. Tumour oxygenation is increased by hyperthermia at mild temperatures. *Int J Hyperthermia*. 1996; 12(3):367–73.
- 5.20. Helleday T, Petermann E, Lundin C, Hodgson B, Sharma RA. DNA repair pathways as targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2008; 8(3):193–204.
- 5.21. Iliakis G, Wu W, Wang M. DNA double strand break repair inhibition as a cause of heat radiosensitization: re-evaluation considering backup pathways of NHEJ. *Int J Hyperthermia*. 2008; 24(1):17–29.
- 5.22. Takahashi A, Matsumoto H, Nagayama K, Kitano M, Hirose S, Tanaka H, Mori E, Yamakawa N, Yasumoto J, Yuki K, Ohnishi K, Ohnishi T. Evidence for the involvement of double-strand breaks in heat-induced cell killing. *Cancer Res*. 2004 Dec 15; 64(24):8839–45.
- 5.23. Kampinga HH, Dynlacht JR, Dikomey E. Mechanism of heat radiosensitization by hyperthermia (> or = 43 degrees C) as derived from studies with DNA repair defective mutant cell lines. *Int J Hyperthermia*. 2004; 20(2):131–9.

Referencias bibliográficas

- 5.24. Ganul VL, Baraboi VA, Zinchenko VA, Segeda TP. e 76. Cytokinetic characteristics of DMBA-induced tumors in rats under different variants of thermoradiotherapy. *Voprosy Onkologie*. 1992; 38(11):1376–9.
- 5.25. Gnant MF, Turner EM, Alexander HR. Effects of hyperthermia and tumour necrosis factor on inflammatory cytokine secretion and procoagulant activity in endothelial cells. *Cytokine*. 2000; 12(4):339–47.
- 5.26. Esquivel J. Technology of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the United States, Europe, China, Japan, 79. and Korea. *Cancer J*. 2009; 15(3):249–54.
- 5.27. Leunig M, Goetz AE, Dellian M, Zetterer G, Gamarra F, Jain RK, Messmer K. Interstitial fluid pressure in solid tumors following hyperthermia: possible correlation with therapeutic response. *Cancer Res*. 1992; 52(2):487–90.
- 5.28. Furusawa Y, Iizumi T, Fujiwara Y, Zhao QL, Tabuchi Y, Nomura T, Kondo T. Inhibition of checkpoint kinase 1 abrogates G2/M checkpoint activation and promotes apoptosis under heat stress. *Apoptosis* 2012; 17(1):102-12.
- 5.29. Robertson AB, Klungland A, Rognes T, Leiros I. ADN repair in mammalian cells: Base excision repair: the long and short of it. *Cell Mol Life Sci* 2009;66(6):981-93
- 5.30. Marteijn JA, Lans H, Vermeulen W, Hoeijmakers JH. Understanding nucleotide excision repair and its roles in cancer and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15(7):465-81.
- 5.31. Fink D, Aebi S, Howell SB. The role of ADN mismatch repair in drug resistance. *Clin Cancer Res* 1998; 4(1):1-6.
- 5.32. Atmaca A, Al-Batran S-E, Neumann A, Kolassa Y, Jäger D, Knuth A, et al. Whole-body hyperthermia (WBH) in combination with carboplatin in patients with recurrent ovarian cancer – a phase II study. *Gynecol Oncol*. 2009; 112(2):384–8.
- 5.33. Bruns I, Kohlmann T, Wiedemann GJ, Bakhshandeh A. Bewertung des therapeutischen Gewinns von Patienten mit Pleuramesotheliom unter Therapie mit 41,8°C Ganzkörperhyperthermie plus Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid (ICE) anhand des Modifizierten Brunner-Score (MBS). *Pneumologie*. 2004; 58(4):210–6.
- 5.34. Richel O, zum Vörde Sive Vörding PJ, Rietbroek R, vander Velden J, van Dijk JDP, Schilthuis MS, et al. Phase II study of carboplatin and whole body hyperthermia (WBH) in recurrent and metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2004; 95(3):680–5.

Referencias bibliográficas

- 5.35. Hegewisch-Becker S, Gruber Y, Corovic A, Pichlmeier U, Atanackovic D, Nierhaus A, et al. Whole-body hyperthermia (41.8°C) combined with bimonthly oxaliplatin, high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer: a phase II study. *Ann Oncol*. 2002; 13(8):1197–204.
- 5.36. Engelhardt R, Müller U, Weth-Simon R, Neumann HA, Löhr GW. Treatment of disseminated malignant melanoma with cisplatin in combination with whole-body hyperthermia and doxorubicin. *Int J Hyperthermia*. 1980; 6(3):511–5.
- 5.37. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wust P, Reichardt P, Schem B-C, et al. Neoadjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol* 2010; 11(6):561–70.
- 5.38. Colombo R, Salonia A, Leib Z, Pavone-Macaluso M, Engelstein D. Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermo chemotherapy with mitomycin- C alone as adjuvant treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). *BJU Int* 2011; 107(6):912–8.
- 5.39. Sugimach K, Kuwano H, Ide H, Toge T, Saku M, Oshiumi Y. Chemotherapy combined with or without hyperthermia for patients with oesophageal carcinoma: a prospective randomized trial. *Int Hyperthermia* (1994) 10(4):485–93.
- 5.40. Shen H, Li X-D, Wu C-P, Yin Y-M, Wang R, Shu Y-Q. A regimen of gemcitabine and cisplatin combined with radio frequency hyperthermia for advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. *Int J Hyperthermia*. 2011; 27(1):27– 32.
- 5.41. Wessalowski R, Schneider DT, Mils O, Friemann V, Kyrillopoulou O, Schaper J, et al. Regional deep hyperthermia for salvage treatment of children and adolescents with refractory or recurrent non-testicular malignant germ-cell tumours: an open-label, non-randomised, single-institution, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013; 14(9):843–52.
- 5.42. Cho CH, Wust P, Hildebrandt B, Issels RD, Sehouli J, Kerner T, et al. Regional hyperthermia of the abdomen in conjunction with chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: evaluation of two annular-phased-array applicators. *Int J Hyperthermia*. 2008; 24(5):399–408.
- 5.43. Fotopoulou C, Cho C-H, Kraetschell R, Gellermann J, Wust P, Lichtenegger W, et al. Regional abdominal hyperthermia combined with systemic chemotherapy for the treatment of patients with ovarian cancer relapse: results of a pilot study. *Int J Hyperthermia* 2010;26(2):118–26

Referencias bibliográficas

- 5.44. Vujaskovic Z, Kim DW, Jones E, Lan L, Mccall L, Dewhirst MW, et al. A phase I/II study of neoadjuvant liposomal doxorubicin, paclitaxel, and hyperthermia in locally advanced breast cancer. *Int J Hyperthermia*. 2010; 26(5):514–21.
- 5.45. Trabulsi NH, Patakfalvi L, Nassif MO, Turcotte RE, Nichols A, Meguerditchian AN. Hyperthermic isolated limb perfusion for extremity soft tissue sarcomas: systematic review of clinical efficacy and quality assessment of reported trials. *J Surg Oncol*. 2012; 106(8):921–8.
- 5.46. Koops HS, Vaglini M, Suci S, Kroon BB, Ompong JF, Göhl J, et al. Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multi-center randomized phase III trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593. *J Clin Oncol*. 1998; 16(9):2906–12.
- 5.47. Werthmoller N, Frey B, Ruckert M, Lotter M, Fietkau R, Gaipl US. Combination of ionising radiation with hyperthermia increases the immunogenic potential of B16-F10 melanoma cells in vitro and in vivo. *Int J Hyperthermia*. 2016;32(1):23–30
- 5.48. Mikucki ME, Fisher DT, Ku AW, Appenheimer MM, Muhitch JB, Evans SS. Pre-conditioning thermal therapy: flipping the switch on IL-6 for anti-tumour immunity. *Int J Hyperthermia*. 2013;29(5):464–73
- 5.49. Mace TA, Zhong L, Kilpatrick C, Zynga E, Lee CT, Capitano M, et al. Differentiation of CD8+ T cells into effector cells is enhanced by physiological range hyperthermia. *J Leukoc Biol*. 2011; 90(5):951–62.
- 5.50. Ostberg JR, Repasky EA. Emerging evidence indicates that physiologically relevant thermal stress regulates dendritic cell function. *Cancer Immunol Immunother*. 2006; 55(3):292–8.
- 5.51. Multhoff G, Habl G, Combs SE. Rationale of hyperthermia for radio(chemo)therapy and immune responses in patients with bladder cancer: Biological concepts, clinical data, interdisciplinary treatment decisions and biological tumour imaging. *Int J Hyperthermia*. 2016; 32(4):455–63.
- 5.52. Keisari Y. Tumor abolition and antitumor immunostimulation by physico-chemical tumor ablation. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2017; 22:310–47.
- 5.53. Kasuya A, Ohta I, Tokura Y. Structural and immunological effects of skin cryoablation in a mouse model. *PLoS One*. 2015;10(3):e0123906.

Referencias bibliográficas

- 5.54. Heninger E, Krueger TE, Thiede SM, Sperger JM, Byers BL, Kircher MR, et al. Inducible expression of cancer-testis antigens in human prostate cancer. *Oncotarget*. 2016.
- 5.55. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, Yamada Y, Yuan J, Kitano S, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med*. 2012; 366(10):925-31.
- 5.56. Duarte de Melo-Diogo, Cleide Pais-Silva, Diana R. Dias, André F. Moreira, and Ilídio J. Correia. Strategies to Improve Cancer Photothermal Therapy Mediated by Nanomaterials. *Adv. Healthcare Mater*. 2017, 6, 1700073
- 5.57. D. Huo, J. He, H. Li, A. J. Huang, H. Y. Zhao, Y. Ding, Z. Y. Zhou, Y. Hu, *Biomaterials* 2014, 35, 9155.
- 5.58. Issels R et al. Hyperthermia as targeted therapy. *Int J Hyperthermia*. Forthcoming, 2018.



Leoncio Arribas Alpuente
María Luisa Chust Vicente
José Luis Guinot Rodríguez

Unidad de oncología radioterápica,
Fundación Instituto Valenciano de Oncología.
Facultad de Medicina, Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir.
Valencia, España.

6. HIPERTERMIA E INMUNIDAD

Leoncio Arribas Alpuente

María Luisa Chust Vicente

José Luis Guinot Rodríguez

6.1. Mecanismos de interacción entre HT y sistema inmune

La primera asociación entre el calor y la activación del sistema inmune e incluso de la inmunoterapia fue descrita por WB. Coley. [6.1,6.2]

La activación del sistema inmune por el calor está provocada por un largo listado de mecanismos que se detallarán en las siguientes secciones para permitir la comprensión del funcionamiento de cada uno de ellos.

Expresión de MICA en la superficie celular

Las células tumorales "calentadas" aumentan la expresión en la superficie celular de MICA (un ligando de NKG2D) y de complejos de histocompatibilidad (MHC) clase I. Esto provoca un mejor reconocimiento de los CD8+ T cells y de las células NK. Es decir que la HT incrementa la visibilidad de las células tumorales por parte del sistema inmune [6.1] atrayendo linfocitos T citotóxicos [6.2].

Aumento de la función de las células dendríticas

Las temperaturas en rango de fiebre aumentan la función de las células dendríticas, aumentando la presentación de Ag, incrementando la estimulación de los linfocitos T [6.2]. Se piensa que el calor provoca un incremento de la fluidez de la membrana celular actuando sobre el sistema inmune adaptativo, promoviendo la activación de las células en áreas donde la temperatura se ha incrementado. [6.2]

Síntesis de HSP

El calor va a provocar en la célula tumoral, como mecanismo inicial de defensa, la síntesis de HSP. Estas proteínas son sintetizadas como respuesta a un estrés celular. Su función primordial es la estabilización de las proteínas dañadas por dicho calor, permitiendo su reparación. No obstante, las HSP70 tienen un epítipo que es reconocido por las NK, estimulando su proliferación y actividad citolítica. Las HSP70 liberadas por las células calentadas se unen directamente al Toll like receptor (TLR) tipo 2 y 4 y a las células presentadoras de antígenos (APC), como a las células dendríticas (CD), activándose la producción de citoquinas, así como la captación de Ag por las APC. Estas APC son capaces de expresar el antígeno tumoral a los CD8+ T, vía MHC clase I, provocando respuestas antitumorales específicas de los CD8+ T. [6.2]

En el entorno extracelular, HSP70 se unirá a varios receptores de la superficie celular del sistema inmune, que a su vez liberarán varias moléculas proinflamatorias. En este entorno, Hsp70 estimula las células dendríticas y los macrófagos actuando como un patrón molecular asociado al daño (DAMP). Además, las Hsp70 pueden estimular el sistema inmune adaptativo transfiriendo proteínas tumorales con chaperón a células presentadoras de antígeno, lo que evoca una respuesta de células T específica del tumor. Esta respuesta de células T presumiblemente tiene la capacidad de dirigirse a todas las células tumorales, incluidas las metástasis. [6.2]

Aunque el papel de la hipertermia en la inmunidad ha revolucionado la lógica detrás del uso de la hipertermia en el tratamiento oncológico, la conexión ha ganado recientemente más interés con el reconocimiento del papel de la inmunoterapia en oncología.

Para explotar los efectos de la Hipertermia en el sistema inmune en el futuro, será especialmente importante comprender completamente la dinámica de la temperatura y los correspondientes efectos de las HSP, ya que su papel provoca la respuesta inmune más específica del tumor. Esto se ilustra con el hallazgo de que Hsp70 puede usarse como una vacuna contra el cáncer para imitar y maximizar la respuesta de la hipertermia. [6.2]

El calor provoca que las células tumorales liberen exosomas

Los exosomas son pequeñas vesículas con membrana liberadas normalmente por las células. Éstos tienen un papel relevante en la comunicación intercelular. En situaciones de stress como el calor o la hipoxia aumenta su liberación de manera significativa, los exosomas liberados por el calor tienen una gran capacidad antigénica estimulando la respuesta inmune antitumoral, siendo una rica fuente de antígenos para las CD que a su vez estimulan a los CD8+ T. Los exosomas también contienen citoquinas que ayudan a atraer tanto CD4+, CD8+ T y CD. Estos exosomas pueden tener propiedades inmunosupresoras, el balance depende del tumor específico, dosis de calor y la respuesta inmune existente antes del inicio del tratamiento.

Estimulación de la actividad de los CD8+ T

El calor tiene un efecto directo sobre el sistema inmune estimulando la actividad de los CD8+ T, así como una mayor activación de NKG2D sobre las células NK y una activación de las CD. No obstante, se ha visto en cultivos in vitro que esta activación sólo se observa en temperaturas en rango de fiebre, nunca por encima de 41 °C.

Efectos sobre la vascularización

En los últimos estudios se han observado cambios en la vascularización tumoral que ayudan a la movilización del sistema inmune. Es posible que el calor aumente los niveles de ICAM-1 sobre los vasos tumorales, incrementando la permeabilidad de estos, facilitando el paso de las células T y otras células inmunes dentro del tumor. [6.1]

El calor puede aumentar las interacciones endoteliales regulando una específica clase de moléculas chemoquinas, que controlan el tráfico y la migración de leucocitos. [6.3]

Para finalizar, los parámetros de dosis térmicas más inmunoestimulantes todavía no se han determinado del todo y esto se ve agravado por la información limitada sobre los gradientes de temperatura en los tumores durante el tratamiento. Una vez más, no sería sorprendente si la dosis térmica óptima difiere para diferentes tipos de tumores. [6.1]

(A) Surface Molecules on Heated Tumor Cells	
<ul style="list-style-type: none"> • MICA ↑ (after 39.5°C, 6h) • MHCI ↑ (after 43°C, 30min) 	<p>heated tumor cell</p>
(B) Heat Shock Proteins	
<ul style="list-style-type: none"> • heated tumor cells release HSPs • HSPs activate NK cells • HSPs bind to TLR2 and TLR4 on APCs • HSPs transfer potential tumor antigens to APCs • APCs then cross present antigens to CD8⁺ T cells 	<p>HSPs</p>
(C) Exosomes	
<ul style="list-style-type: none"> • heated tumor cells release exosomes • exosomes transfer potential tumor antigens to APCs • APCs then cross present antigens to CD8⁺ T cells • exosomes also contain chemokines 	<p>Exosomes</p>
(D) Direct Effects on Immune Cells	
<ul style="list-style-type: none"> • NKG2D ↑ on NK cells (after 39.5°C, 6h) • CD8⁺ T cell activity ↑ (after 39.5°C, 6h) • activate DCs (after 39.5-41°C, 6-24h) 	<p>NKG2D, IFNγ, MHC I, MHC II, NK, CD8, DC, CD80, CD86</p>
(E) Tumor Vasculature	
<ul style="list-style-type: none"> • improve tumor perfusion (after 42°C, 1h) • may increase adhesion molecule expression • may facilitate better immune trafficking between tumors and dLN 	<p>dLN, ICAM-1 etc.</p>

Tabla 6.1. Mecanismos de activación del sistema inmune incluidos por la aplicación de hipertermia. Repro-
ducido con premisa de (6.1)

6.2. Resumen

Además del efecto del calor sobre la célula tumoral, induciendo la liberación de las HSP las cuales a su vez activan las células NK, y las células presentadoras de antígenos, la Hipertermia mejora la respuesta inmune, actuando en tres de las 6 fases del "ciclo de la inmunidad del cáncer" descrito por Chen y col.:

- En la fase 1, provocando una mayor liberación de Ag tumorales, actuando de manera sinérgica con la Radioterapia, Quimioterapia y terapia dirigida.
- En la fase 2, facilitando la presentación de dicho antígeno tumoral a las, células dendríticas, actuando de manera sinérgica con los TNF alfa, IL1, IFN, CD40 HMGB1, IL 4, IL 10 e IL 13.
- En la fase 4, incrementando los niveles de ICAM 1 sobre los vasos tumorales aumentando la permeabilidad de estos facilitando el tránsito de las células T activadas y otras células inmunes dentro del tumor. Actuando de manera sinérgica con los Anti VEGF

Referencias bibliográficas

6.1. Toraya-Brown S, Fiering S. Local tumour hyperthermia as immunotherapy for metastatic cancer. *Int J Hyperthermia* 2014; 30(8):531-9.

6.2. Van den Tempel, N., Horsman, M. R., & Kanaar, R. Improving efficacy of hyperthermia in oncology by exploiting biological mechanisms. *Int J Hyperthermia*. 2016; 32(4):446-454.

6.3. Skitzki, J. J., Repasky, E. A., & Evans, S. S. Hyperthermia as an immunotherapy strategy for cancer. *Curr Op Invest Drugs*. 2000; 10(6):550-8.



María Amparo Quilis Gimeno
Esther Serra Naz

Unidad de oncología radioterápica,
Fundación Instituto Valenciano de Oncología,
Valencia, España.



7. CUIDADOS DE ENFERMERÍA

María Amparo Quilis Gimeno

Esther Serra Naz

7.1. Introducción

Los cuidados de enfermería oncológica en el tratamiento con hipertermia se desarrollan mediante una formación especializada y permanente, valorando de forma sistemática los efectos secundarios que puede presentar el paciente para mejorar los cuidados con el objetivo de realizar la mejor práctica clínica. La comunicación entre los miembros del equipo, así como la comunicación y empatía con el paciente y su familia permite ofertar cuidados de calidad.

A nivel asistencial la hipertermia debe de administrarse en combinación con radioterapia y/o quimioterapia [7.1] y existen varios tipos de hipertermia que requieren diferentes cuidados.

La hipertermia de cuerpo entero se utiliza para enfermedad metastásica, y precisa monitorización y soporte especial.

La hipertermia local o regional se utiliza combinada con la quimioterapia o la radioterapia. Dentro de este grupo existen varios métodos: [7.2, 7.3]

- Hipertermia local superficial, para tratar tumores muy superficiales
- Hipertermia intraluminal o endocavitaria, para el tratamiento de tumores que se encuentran en cavidades mediante sondas.
- Hipertermia intersticial, para tratar tumores más profundos del cuerpo mediante la inserción de catéteres en el propio tumor.
- Hipertermia local profunda, con aplicadores externos alrededor del cuerpo.
- Hipertermia de perfusión, ya sea regional (se extrae parte de la sangre del paciente, se calienta y luego se perfunde hacia la zona que se quiere tratar mientras se le administra quimioterapia), o peritoneal continua (durante la cirugía los quimioterápicos que se han calentado fluyen desde un dispositivo hacia la cavidad peritoneal).

7.2. Cuestiones prácticas en la medida de temperatura

El control de la temperatura durante el tratamiento se realiza a través de la inserción de catéteres intratumorales o endoluminales, ambos métodos invasivos que pueden conllevar alguna complicación como dolor, inflamación o abscesos, en caso de tumores superficiales, se colocará el catéter en contacto directo con la piel.

La RM, es el mejor método de termometría ya que es una técnica no invasiva que mide la temperatura en tres dimensiones. [7.4]

7.3. Efectos secundarios

Durante el tratamiento de la hipertermia local, el paciente puede notar dolor en la piel,

sensación de quemazón, prurito, presión en las antenas, claustrofobia o dolor abdominal. Hasta seis meses después puede continuar la sensación de dolor en la piel o dolor abdominal, edema y quemadura, que se pueden cronificar considerándose ya como efectos tardíos del tratamiento.

Puede aparecer hipotensión secundaria al tratamiento producida por la acumulación de calor en poco tiempo. Se resuelve aumentando la hidratación del paciente y evitando movimientos bruscos. También se ha observado en algún paciente, quemaduras del tejido graso subcutáneo. [7.5]

Estos efectos han sido los más relevantes que se han encontrado, es importante realizar un seguimiento multicéntrico para poder unificar criterios en los Hospitales donde se está administrando este tratamiento.

Para la documentación clínica es de utilidad y uso recomendado la descripción de efectos secundarios de forma estandarizada según lo propuesto en el Anexo III.

7.4. Contraindicaciones

Por posibles interferencias del campo electromagnético con los dispositivos electrónicos o calentamiento excesivo de componentes metálicos debe evaluarse de forma personalizada en los siguientes casos:

- Audífonos.
- Bombas de insulina.
- Bombas de infusión.
- Electrodo de monitorización.
- Dispositivos de identificación.
- Prótesis metálicas.
- Clips quirúrgicos.
- Cuerpos extraños metálicos.
- Cualquier otro elemento que no suponga soporte vital.

Debido a los parámetros electromagnéticos de conductividad y permisividad de la grasa, una capa periférica en la zona de aplicación con un grosor mayor de 3 cm requiere un estudio de la viabilidad.

Motivos de exclusión: por motivos de interacción con el campo electromagnético, en cualquier paciente que haga uso de algún dispositivo que suponga soporte vital como marcapasos o desfibriladores, no se recomienda el uso de equipos de hipertermia por campos electromagnéticos de radiofrecuencia.

Motivos clínicos para la contraindicación de tratamientos de hipertermia son los siguientes:

- Disfunción cardiaca severa.
- Disfunción pulmonar severa.
- Insensibilidad en la zona de tratamiento.
- Angina de pecho en tratamiento.
- Riesgo de infarto.
- Infarto sufrido en menos de seis meses antes del inicio del tratamiento.
- Arritmias que necesiten medicación.
- Frecuencia cardiaca en reposo mayor de 90 latidos/min.
- Hipertensión con presión sistólica > 180 mmHg y diastólica > 100 mmHg.
- Hipotensión con presión sistólica < 90 mmHg y diastólica < 50 mmHg
- Accidentes cerebrovasculares sufridos menos de 6 meses antes del inicio del tratamiento.
- Prótesis metálicas en el seno del campo de tratamiento (incluye implantes dentales y cocleares).
- Mal funcionamiento del sistema vascular en la región del tratamiento.
- Procesos alérgicos.
- Periodo menstrual.
- Sedación.
- Embarazo.
- Hemorragias o derrames en la zona de tratamiento.
- Problemas de transpiración en la zona de tratamiento.
- Disfunción severa en la función de transpiración.
- Incapacidad de aguantar una hora tumbado. [7.5]

Para una lista exhaustiva de las contraindicaciones y efectos adversos véanse los anexos I y II del presente libro.

7.5. Cuidados específicos en tratamientos de HT

Consideraciones generales

Las salas donde se realice el tratamiento de hipertermia deben tener unas características específicas:

- La sala debe de estar climatizada a una temperatura inferior a 25 °C.
- El puesto de control del personal sanitario debe estar a más de 155 cm del lugar de uso de las antenas en caso de poder permanecer dentro de la sala durante el tratamiento.
- La zona de permanencia de público debe encontrarse a más de 175 cm del lugar de uso de las antenas en caso de poder permanecer en el interior de la sala durante el tratamiento.
- No debe haber objetos metálicos, conectados a tierra o no, al alcance del paciente durante el tratamiento.
- El Hospital, debe contar, por cada equipo de hipertermia, con un registro de actividad, y se realizará bajo la responsabilidad del médico y del físico la prescripción del tratamiento donde se describa la zona a tratar, fraccionamiento, secuenciación con el resto de las terapias, colocación de las antenas, del sistema de termometría, temperatura y potencia de las antenas. [7.5]

Cuidados previos al tratamiento

En una primera visita se realizará la correcta identificación del paciente y evaluación clínica; antecedentes patológicos, nivel de consciencia, peso y talla, e identificación de posibles contraindicaciones.

Revisar pauta de tratamiento establecida por el médico, historia clínica completa, y consentimientos.

- Se informará al paciente de forma verbal y escrita del procedimiento y de los posibles efectos adversos y signos de alarma durante la administración del tratamiento, como pinchazos, picor, quemazón y dolor, reforzando la información médica.
- Se coordinará con el paciente y el personal de los LINAC, los horarios a seguir con los tratamientos, administrándolo según prescripción médica 1-2 días/semana concomitante con las sesiones de radioterapia, evitando que pasen más de 4 horas entre ambos tratamientos, pudiéndose administrar, antes o después de la sesión de radioterapia.
- Se retirarán todos los objetos metálicos que lleve el paciente, asegurándonos, que en caso de implantes metálicos o prótesis están situados al menos a 20 cm de distancia de la zona a tratar. En caso de botones metálicos en la ropa interior, los recubriremos con gasa porque se calientan. Deben de llevar la ropa interior de algodón.

- Sobre cicatrices, heridas, reservorios y parches de medicación, se pondrán gasas para protegerlos.
- El paciente debe acudir a las sesiones sin restos de cremas, maquillajes, desodorantes, etc. Es importante limpiar la zona antes del tratamiento en caso de sudoración.
- Los móviles o cualquier aparato eléctrico presente en la sala de tratamiento, se deben apagar.
- En caso de bolsas de colostomía, colocar siempre gasa alrededor y dentro de la bolsa.
- Confirmar que las pacientes no estén en periodo menstrual.
- Los pacientes deben mantener una adecuada ingesta hídrica durante todo el tratamiento, y se recomienda beber uno o dos vasos de agua previo al tratamiento y tras el mismo.
- Se comprobará que el paciente es capaz de aguantar una hora en posición acostada sin problemas.
- Se administrará medicación prescrita, si precisa.
- Monitorización de constantes: presión sanguínea, frecuencia cardiaca y temperatura corporal, antes, durante y después del tratamiento. Si la frecuencia cardiaca es $>$ de 90 pulsaciones/min se monitorizará cada 5 min, volviendo a hacerlo cada 30 min en caso de que revierta; no se debe comenzar el tratamiento hasta que la frecuencia cardiaca sea $<$ de 90 pulsaciones /min. En cuanto a la PA, los parámetros considerados para poder administrar el tratamiento están en el rango de 140/90 mmHg para la sistólica y 100-50 mmHg para la diastólica; en caso de alteración de estos valores, se actuará controlando la PA cada 5 min y no comenzaremos el tratamiento hasta que se encuentre en el rango establecido. La temperatura corporal se tomará con un termómetro de fibra óptica de forma endocavitaria y/o en piel según la localización tumoral; para patologías pélvicas es posible insertar sondas hasta los puntos accesibles vía intracavitaria más cercana siendo la temperatura medida en éstos representativa de la temperatura alcanzada por la lesión. [7.6]

Cuidados durante el tratamiento

- El primer día de tratamiento el médico indicará la correcta colocación de las antenas.
- Si las constantes vitales, se encuentran dentro del rango establecido y el paciente ha seguido todas las normas arriba indicadas, se iniciará el tratamiento. Según el sistema utilizado, puede que las antenas precisen refrigeración previa, seguir las indicaciones de cada equipo.
- Se pausará el tratamiento, siempre que el paciente lo precise ya que durante el mismo no se le puede tocar ni él a nosotros.

- A mitad del tratamiento, se realizará una nueva monitorización de las constantes del paciente.
- La potencia adecuada a cada tratamiento, será prescrita por el médico, se recomienda comenzar siempre con una potencia inferior, de modo que, según tolerancia y características del equipo de administración, se irá aumentándola hasta alcanzar la potencia máxima prescrita. [7.7]
- Si el paciente tolera la primera sesión sin problemas, en las siguientes se empezará con una potencia más alta, y así sucesivamente hasta conseguir que permanezca los 60 min. con la potencia prescrita.
- En caso de presentar algún signo de alarma durante la sesión, la siguiente se empezará con la misma potencia inicial y se procederá como el primer día.
- El paciente debe de estar correctamente adiestrado para informar de los signos de alarma, que son prurito, pinchazos, quemazón y dolor.
- En caso de aparecer alguno de estos signos de alarma, pausar el tratamiento durante 3 minutos, movilizar las antenas y comprobar que no haya restos de sudor; reiniciar el tratamiento con una reducción de potencia del 20%, manteniéndola durante 10-15 minutos. Si no aparece ninguna molestia incrementar un 5% de potencia cada 5 minutos.
- Si el paciente no se recupera o vuelve a presentar estos signos, reducir la potencia y avisar a su médico ya que podría precisar una revisión de la potencia objetivo.
- Para el control de temperatura, se tienen que realizar los cuidados propios de la intervención de enfermería a realizar, como puede ser el caso de un sondaje vesical, nasogástrico, o rectal.
- Se realizarán todos los registros pertinentes en las hojas específicas para ello.

Cuidados post-tratamiento

Según protocolos en uso actualmente se procede como sigue: [7.7]

- Al finalizar el tratamiento, se retiran los sondajes, termómetro y las antenas.
- Se realiza una nueva monitorización de constantes antes de la incorporación del paciente.
- El paciente no se levantará de manera brusca, para evitar episodios de hipotensión.
- Se comprueba el estado de la piel. Si en algún momento apareciese algún signo de eritema o quemadura se procederá a las curas según protocolo.
- Si el paciente ha recibido la sesión de radioterapia previa al tratamiento de Hipertermia, al finalizar, puede empezar a hidratar la piel para su cuidado con cremas emolientes sin perfumes ni parabenos.

- Si el paciente tiene sesión de radioterapia tras la Hipertermia, controlar los tiempos entre ambos tratamientos para seguir pauta establecida por el médico.
- Se recomienda reforzar la ingesta hídrica, mediante uno o dos vasos de agua previa y post tratamiento.
- El equipo se limpia y desinfecta entre cada paciente, según protocolo hospitalario.

Referencias bibliográficas

- 7.1. Chichel A, Skowronek J, Kubaszewska M, Kaniwkoski M. Hyperthermia description of a method and a review of clinical applications. *Rep Pract Oncol Radiother* 2007; 12(5):267-75.
- 7.2. Van der Zee J. Heating the patient: a promising approach? *Annals of Oncology* 2002; 13(8):1173-1184.
- 7.3. Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *The Lancet Oncology* 2002; 3(8):487-497.
- 7.4. Peeken JC, Vaupel P and Combs SE Integrating Hyperthermia into Modern Radiation Oncology: What Evidence Is Necessary? *Front. Oncol.* 2017;7:132
- 7.5. Grupo de trabajo de hipertermia oncológica SEOR. Guía de consenso para tratamientos de hipertermia oncológica. www.hipertermiaoncolologica.es/documentos [Acceso 3 de Abril de 2018]
- 7.6. Fatehi D et al. Comparison of intratumor and intraluminal temperatures during locoregional Deep hyperthermia of pelvic tumors. *Strahlenther Onkol* 2007, 183(9):479-486.
- 7.7. Servicio de Oncología Radioterápica del hospital IVO. Procedimiento para el tratamiento de hipertermia con equipos capacitivos.

Marta Lloret Sáez-Bravo
Laura López Molina
Pedro Carlos Lara Jiménez

*Servicio de oncología radioterápica,
Hospital Universitario Doctor Negrín,
Hospital Universitario San Roque.
Universidad Fernando Pessoa Canarias.
Las Palmas de Gran Canaria. España.*





8. ORGANIZACIÓN DE UNA UNIDAD DE HIPERTERMIA ONCOLÓGICA

Marta Lloret Sáez-Bravo

Laura López Molina

Pedro Carlos Lara Jiménez

8.1. Personal de una unidad de hipertermia

La hipertermia ha demostrado un claro beneficio cuando se usa combinada con los tratamientos oncológicos estándar como la radioterapia y la quimioterapia [8.1, 8.2]. Sin embargo, a pesar de la numerosa evidencia científica esta técnica solo está disponible en un número limitado de servicios. Entre las causas de esta limitación se encuentra la dificultad para incorporar esta actividad en la práctica diaria.

La sociedad de hipertermia médica estadounidense, Society for Thermal Medicine (STM), homóloga a la sociedad europea ESHO, ha elaborado unas recomendaciones sobre el personal que debe participar en una Unidad de Hipertermia y los conocimientos con los que debe contar [8.3] para asegurar la calidad de los tratamientos. El Grupo Español de Hipertermia ha adaptado estas recomendaciones a nuestro entorno para facilitar su incorporación [8.4].

Es importante que el tratamiento de hipertermia oncológica esté supervisado por un médico con conocimientos sobre la materia. En España los únicos especialistas con formación en hipertermia son los oncólogos radioterápicos [8.5]. El programa formativo de la especialidad de oncología radioterápica incluye, tanto el estudio de los fundamentos fisiológicos, como de las indicaciones del tratamiento y las sinergias entre los tratamientos de radioterapia, quimioterapia e hipertermia. Es por tanto aconsejable que, al igual que ocurre en los tratamientos de radioterapia, el tratamiento de hipertermia esté bajo la dirección de un oncólogo radioterápico, ya que puede evaluar, no sólo la idoneidad del tratamiento de hipertermia para ese paciente, sino también posibles morbilidades, necesidades de modificación de este o su suspensión e interacciones con otros tratamientos.

Para la aplicación de los tratamientos también es importante que el personal que los ejecuta disponga de formación. El programa formativo de los técnicos superiores en radioterapia y dosimetría españoles [8.6] incluye los efectos de la hipertermia en el tratamiento radioterápico. Por tanto, se recomienda la ejecución de los tratamientos de hipertermia al personal técnico de radioterapia.

Si bien los tratamientos de radioterapia no suelen requerir la presencia de personal más allá del técnico especialista, hay que tener en cuenta la naturaleza de los tratamientos de hipertermia. Antes de cada sesión se deben verificar una serie de parámetros hemodinámicos (tensión arterial, temperatura, etc.) por lo que es necesaria la participación del personal de enfermería. De igual manera es aconsejable la disponibilidad de enfermería para gestionar el estrés sistémico que supone el tratamiento durante su ejecución, así como para la evaluación en cada sesión de las posibles morbilidades aparecidas durante la misma.

Actualmente no existe contenido específico en los programas de formación de ninguna ingeniería ni en la especialidad de radiofísica hospitalaria, que contenga formación en los aspectos técnicos de los tratamientos de hipertermia. Las tareas que la STM recomienda [8.4] que sean ejecutadas por radiofísicos hospitalarios guardan muchas similitudes con el proceso de radioterapia externa, por lo que es importante contar en el equipo con facultativos de esta especialidad para ellas.

Por tanto, una unidad de hipertermia debería estar formada por médicos especialistas en Oncología Radioterápica, técnicos de radioterapia, enfermería y radiofísicos hospitalarios.

Hay que destacar que el equipo siempre debe ser usado bajo prescripción médica del Oncólogo Radioterápico.

El control de calidad del equipo debe ser supervisado por un radiofísico.

El personal habilitado para el manejo del equipo durante el tratamiento de pacientes, según el Grupo Español de Hipertermia, se enumera en la siguiente lista por orden descendente de recomendación:

- Técnico superior en radioterapia y dosimetría.
- Licenciado en Medicina, especialista en oncología radioterápica.
- DUE que haya sido instruido en hipertermia. (bajo la responsabilidad del centro).
- Técnico superior en imagen para el diagnóstico y medicina nuclear que haya sido instruido en hipertermia (bajo la responsabilidad del centro).
- Auxiliar de enfermería que haya sido instruido en hipertermia (bajo responsabilidad del centro).

Durante la aplicación de las sesiones de Hipertermia deberá haber personal facultativo y de enfermería disponible.

Además del personal que integra una Unidad de Hipertermia, cuando se va a iniciar la actividad en un Servicio de Oncología Radioterápica habrá que contemplar los siguientes aspectos organizativos: Formación, Ubicación, Equipamiento, Documentación, Vía clínica de trabajo y control de calidad. A continuación se enumeran cada uno de ellos.

8.2. Formación

Según se ha comentado en el primer punto, los programas de formación de la especialidad de oncología radioterápica y de los técnicos de radioterapia incluyen la hipertermia [8.5,8.6]. A pesar de esto, cuando se va a introducir la técnica de hipertermia en un servicio de oncología radioterápica se debe realizar formación a todo el personal implicado.

Generalmente la implementación de esta técnica va a suponer un esfuerzo al personal, ya que se hará con los mismos recursos disponibles (al menos al principio). Por tanto, habrá que explicar de manera extensa y detallada la importancia de poder tener la hipertermia en la cartera de servicios y del beneficio que supone para los pacientes. Se realizarán charlas generales para todo el Servicio en las que se definirá qué es la hipertermia, cómo funciona y los beneficios que suponen para el paciente.

Además, se hará una formación específica para cada grupo implicado en su ejecución. Médicos: se profundizará en el mecanismo de acción y en las bases biológicas de la hipertermia, se expondrán los estudios que demuestran beneficio de la hipertermia y se definirán las indicaciones de la técnica en el tratamiento de los pacientes (Anexo 1). Se conocerán los efectos secundarios y su tratamiento, así como las contraindicaciones de la técnica (Anexo 2, 3).

Técnicos: se hará formación sobre el equipo, cómo administrar el tratamiento y los posibles problemas derivados de la administración de este y las posibles situaciones en las que se puede tener que modificar la hipertermia. Esta formación inicialmente la hace el distribuidor del Equipo.

Enfermería: formación similar a la de los técnicos, pero insistiendo en la identificación y el tratamiento de posibles efectos adversos.

De forma periódica el personal que forma parte de la Unidad de Hipertermia deberá realizar charlas de actualización de evidencia, de resultados en salud, etc. como parte de la formación continuada.

8.3. Ubicación

La ubicación del equipamiento y personal que requiere la Unidad de Hipertermia debe ser fruto de una planificación que tenga en cuenta varios factores.

El espacio requerido varía en función del equipo utilizado para el tratamiento.

Según el tipo de equipamiento, como se describe en el capítulo 3, puede ser necesario el uso de apantallamiento en la sala de tratamiento. Este apantallamiento tiene como función atenuar el campo que se emite al exterior para evitar interferencias en otros equipos. Existe una normativa específica para la exposición profesional y del público a radiaciones no ionizantes, esta normativa se describe en detalle en el Capítulo 10. El reglamento garantiza que la exposición del personal y el público no provoquen incrementos de temperatura de por encima de ciertos valores en sus tejidos. Esta obligación exige situar los puestos de control y los acompañantes manteniendo una distancia (del orden de magnitud de 1 m o 2 m) del paciente cuando el equipo no requiere apantallamiento. En caso contrario, no podrá haber acompañantes en la sala de tratamiento y el personal sanitario deberá tener su puesto de control fuera de ésta que debe garantizar un valor mínimo de atenuación del apantallamiento de la sala.



Figura 8.1. Sala de tratamiento apantallada. Nótese como el puesto de control se encuentra fuera de la sala de tratamiento, a la derecha de la puerta.

8.4. Documentación y registro de actividad

Se describe de forma resumida la documentación necesaria:

1. Según el sistema de gestión de calidad AENOR, previo al inicio de una nueva actividad se debe crear documentación explícita sobre la misma. De esta manera es necesario elaborar una documentación (proceso específico, procedimiento normalizado de trabajo) en la que se detallen todas las actividades relacionadas con la técnica y los responsables de ejecutarlas, así como las instrucciones específicas de trabajo, tales como la administración del tratamiento de hipertermia y el control de calidad del equipo.
2. Se debe disponer de un consentimiento informado específico de hipertermia. El Grupo Español de Hipertermia ha elaborado un consentimiento que puede adaptarse a cada Servicio [8.4].
3. Se aconseja elaborar plantillas de fin de tratamiento de hipertermia que faciliten la realización del informe y su incorporación en el informe definitivo del paciente.

4. Se debe crear una lista de espera en la cual se incluyan los pacientes candidatos a hipertermia y que se utilizará para programar la actividad.

Además de la documentación, se debe programar un registro de actividad de la unidad de la hipertermia.

1. Por un lado se deberán crear agendas de tratamiento en las redes propias del servicio para programar la actividad diaria del equipo. Se aconseja incluir en la agenda de hipertermia las actividades "primera visita" (cuando el médico valora al paciente y explica la técnica) y "tratamiento" (para registrar cada sesión de hipertermia). Con este registro se puede conocer el número de pacientes valorados y el número de sesiones administradas por el equipo durante un periodo determinado de tiempo.

2. Por otro lado, se elaborará una plantilla o formulario para el registro de cada una de las sesiones de hipertermia. Este registro de las sesiones es muy importante ya que va a servir para definir la calidad de la técnica realizada a cada paciente. La calidad de un tratamiento de hipertermia viene definida por los minutos que se ha alcanzado la temperatura de 43 °C (CEM43). En los tumores superficiales el registro de temperatura se puede realizar mediante una sonda térmica colocada en la piel. Esta sonda está conectada a un ordenador en el que existe una aplicación donde se van registrando todas las medidas de temperatura de la sesión, de manera que se pueden obtener curvas de temperatura de las sesiones de hipertermia y se puede conocer el CEM43. Sin embargo, en tumores profundos la medición de la temperatura es más complicada. En caso de no poder hacer termometría, se deberán definir parámetros que sirvan para valorar la calidad de la sesión en función de la potencia alcanzada en cada sesión, el tiempo que se ha aplicado la potencia, la potencia máxima alcanzada, etc.

3. Por último, se recomienda tener un libro de incidencias donde se registren los eventos inesperados que ocurran tanto a nivel técnico como de toxicidad. Este registro es una fuente de aprendizaje excelente y de gran utilidad para perfeccionar la técnica.

Existen recomendaciones del contenido de estos documentos como consenso de la experiencia de distintas sociedades tanto para tratamientos profundos [8.1] como superficiales [8.7].

8.5. Flujo de trabajo

Una vez organizado todo lo anterior es muy importante establecer el circuito que seguirán los pacientes que van a recibir el tratamiento de hipertermia.

Indicación

La indicación del tratamiento la hace el médico durante la valoración inicial del paciente por su enfermedad oncológica. En este momento se explica de forma breve en qué consiste la técnica y se le pide que firme el consentimiento para incluirlo en la lista de espera de hipertermia (junto con la del tratamiento de radioterapia). Sin embargo, es recomendable que cuando se pone en marcha la técnica exista un médico responsable de la Unidad

de Hipertermia que adquiriera experiencia, pueda resolver las posibles incidencias y sea el interlocutor directo con los técnicos del equipo. Será este médico responsable el que confirme la indicación del tratamiento y que no existen contraindicaciones, explicará al paciente de manera más extensa el procedimiento, responderá a las dudas del paciente y verificará que está firmado el consentimiento informado.

Lista de espera

Se programa el inicio de tratamiento de hipertermia coordinado con el de radioterapia. Generalmente esta programación se hace entre enfermería y los técnicos especialistas en radioterapia encargados de ejecutar los tratamientos hipertermia para que se realicen ambos tratamientos de manera concomitante.

Prescripción

Este paso se puede realizar cuando el paciente acude a la primera sesión. El médico genera una hoja de prescripción de tratamiento donde se describa la zona a tratar, secuenciación con el resto de las terapias, colocación de las antenas, sistema de termometría si procede, temperatura del bolus de las antenas, potencia objetivo y evolución temporal de ésta. Los equipos de acoplamiento capacitivo de Hipertermia Profunda Oncológica, junto con el Grupo Español de Hipertermia dan recomendaciones sobre la prescripción de la potencia máxima que se debe alcanzar durante cada sesión en función de la localización del tumor.

Planificación/Guía de actuación

En caso de disponer de una herramienta de planificación, para garantizar un tratamiento óptimo, se debe realizar una planificación del tratamiento. En ella se definen tanto los volúmenes a tratar como los órganos de riesgo asignándoles la prescripción y restricciones, respectivamente. La planificación fija tanto la posición del paciente como la disposición del aplicador del equipo de tratamiento. Fijados todos estos parámetros se obtiene la estimación de temperaturas y los parámetros de excitación necesarios para las antenas (potencia, fase y frecuencia) tal y como se describe en el Capítulo 3.

En caso de no disponer de planificador se debe actuar siguiendo una guía de actuación que determine los cambios a realizar en función de la información obtenida de simulaciones de tratamiento con pacientes tipo y de la experiencia clínica.

Primera sesión

Especialmente en esta primera sesión, el personal de enfermería (enfermería, técnico) debe instruir al paciente sobre los siguientes aspectos:

- Las sensaciones causadas por incrementos de temperatura excesivos y asegurarse de que comprende la necesidad de comunicar cualquiera de ellas.
- Concienciar al paciente para que indique modificación en el contacto con las antenas o modificadores del tratamiento.

- En caso de utilizar un equipo que no requiera apantallamiento es recomendable la presencia durante las sesiones de hipertermia de un familiar o acompañante que pueda alertar de posibles incidencias durante la administración de las sesiones de hipertermia.
- En caso de que el equipo requiera apantallamiento es necesaria la presencia de un técnico en el puesto de control de forma continuada para que pueda alertar al personal de enfermería o al médico al cargo.
- Instruir al paciente para que evite cualquier contacto diferente al de la camilla y los elementos que dispensan el tratamiento (incluido al acompañante).
- Durante la primera sesión, el técnico programará en la agenda de trabajo todas las sesiones necesarias y se lo comunicará al paciente. Se programa generalmente una sesión cada 72 horas (dos sesiones/semana) durante todo el tiempo que dure el tratamiento de radioterapia y/o quimioterapia.
- Además, en esta primera sesión se realizarán el resto de las actividades que se exponen a continuación y que deben realizarse en cada sesión de hipertermia.

Resto de sesiones

Según las recomendaciones del Grupo Español de Hipertermia. [8.4]

1. Previo a cada sesión se debe hacer toma de constantes del paciente (en la misma sala o en hospital de día).
2. Se posicionará al paciente verificando que no porte objetos metálicos.
3. Se colocarán las antenas atendiendo a las advertencias de uso de cada aplicador y las temperaturas de bolus determinadas en la planificación o guía de actuación.
4. Se comenzará el tratamiento por una potencia inferior a la prescrita subiendo progresivamente hasta alcanzar la potencia máxima tolerada.

Después de cada sesión el técnico registrará la hora en la que se administra y como ha sido la ejecución de los objetivos del punto anterior (potencia de inicio de la sesión, potencia máxima alcanzada y tiempo con cada potencia). Si se hace registro de temperatura con sonda se debe verificar en el programa la temperatura máxima y el tiempo que se ha mantenido. También se registrará la aparición de posibles efectos secundarios agudos según descrito en el Anexo III.

Durante las sesiones cualquier incidencia será resuelta por el técnico y/o enfermería quienes en caso de duda acudirán al médico responsable de hipertermia. Los parámetros de la sesión se pueden modificar en función de la tolerancia. Si se precisara suspender el tratamiento (por intolerancia, por toxicidad) se comentará con el médico responsable del tratamiento de radioterapia.

Fin de tratamiento

Una vez finalizado el tratamiento de hipertermia el médico responsable de hipertermia hará una valoración del paciente y realizará el informe fin de tratamiento que se adjuntará al de radioterapia. Se utilizará la plantilla elaborada para tal fin.

Seguimiento

El seguimiento del paciente lo hará el médico responsable del tratamiento de radioterapia.

En la figura 8.2 se muestra el flujo de trabajo de un tratamiento de hipertermia.

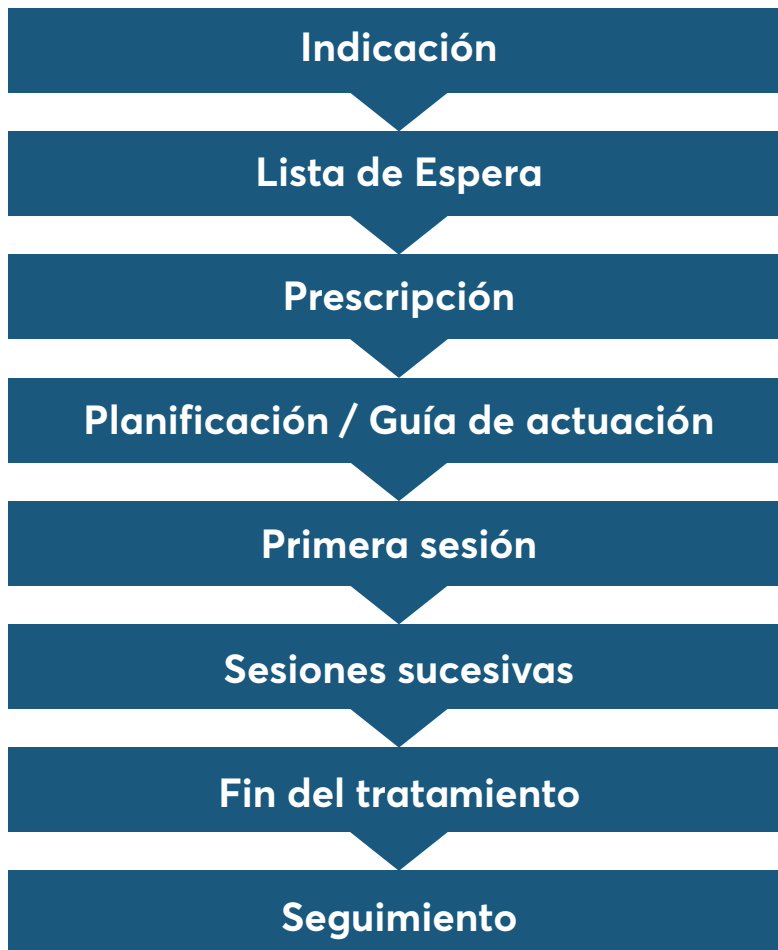


Figura 8.2. Flujo de trabajo de un tratamiento de hipertermia.

8.6 Control de calidad

Dentro de la organización de una Unidad de Hipertermia habrá que tener en cuenta los controles de calidad del equipo para que puedan programarse dentro de la agenda de trabajo. En un equipo de hipertermia los técnicos realizan los controles diarios mientras que los mantenimientos preventivos se deben realizar por servicio el técnico autorizado por el fabricante. Los detalles sobre cómo realizar los controles de calidad se explican en extenso en otro capítulo.

8.7 Resultados en salud

Por último, hay que destacar la importancia de registrar todos los datos de los pacientes que se tratan con hipertermia para poder analizarlos de manera periódica. Esto es recomendable ya que de esta manera podremos valorar la calidad del tratamiento realizado y analizar los resultados. La publicación de estos datos creará evidencia que facilitará la implementación de este tratamiento.

Referencias bibliográficas

- 8.1. Bruggmoser G, Bauchowitz S, Canters, R., et al. European Society for Hyperthermic Oncology. Guideline for the clinical application, documentation and analysis of clinical studies for regional deep hyperthermia. *Strahlen therapie Und Onkologie* 2012; 188(2):198-211.
- 8.2. Peeken JC, Vaupel P, Combs SE. Integrating Hyperthermia into Modern Radiation Oncology: What Evidence Is Necessary? *Front. Oncol.* 2017;7:132
- 8.3. Myerson RJ, Moros EG, Diederich CJ, et al. Components of a hyperthermia clinic: recommendations for staffing, equipment, and treatment monitoring. *Int J Hyperthermia.* 2014;30(1):1-5
- 8.4. Grupo de trabajo de hipertermia oncológica SEOR. Guía de consenso para tratamientos de hipertermia oncológica. [Acceso 3 de Abril de 2018] . Disponible en: <https://www.hipertermia-oncologica.es/documentos>
- 8.5. Orden Ministerial 3142/2006 de 20 de septiembre por la que publica y aprueba el programa formativo de la especialidad de Oncología Radioterápica. *Boletín Oficial del Estado* núm. 245, de 13 de octubre de 2006, páginas 35519 a 35527.
- 8.6. Real Decreto 772/2014, de 12 de septiembre, por el que se establece el título de Técnico Superior en Radioterapia y Dosimetría y se fijan sus enseñanzas mínimas. *Boletín Oficial del Estado* núm. 241, de 4 de octubre de 2014, páginas 79393 a 79459.
- 8.7. Trefná HD, Crezee H, Schmidt M, et al. Quality assurance guidelines for superficial hyperthermia clinical trials: I. Clinical requirements. *Int J Hyperthermia.* 2017; 33(4):471-482.

Félix Navarro Guirado
Belén Ríos Pozo

Unidad de gestión clínica de radiofísica hospitalaria
Hospital Universitario Regional de Málaga, Málaga, España.

Servicio de oncología radioterápica.
Vithas Xanit, Málaga, España.



9. SISTEMA DE CALIDAD

Félix Navarro Guirado

Belén Ríos Pozo



9.1 Introducción

Es importante no confundir un sistema de calidad con un control de calidad de un equipo. Este último no es más que un componente del sistema a de calidad.

La estructura y tareas de un sistema de calidad para los tratamientos de hipertermia no difieren de la de cualquier otro tratamiento como puede ser el de radioterapia. El conjunto de componentes del sistema son exactamente los mismos: planificación, diseño del proceso asistencial completo del paciente y su información, proceso de garantía de calidad, control de los indicadores resultantes de la ejecución del proceso, evaluación del sistema completo y mejora continua. El conjunto de tareas y módulos que componen un sistema de calidad [9.1] puede verse en la tabla 9.1.

La mayor parte de las tareas son similares a las de un tratamiento de radioterapia externa con la diferencia de que los tratamientos son monitorizados mediante la medida de temperatura y que puede usarse planificador o una guía de trabajo.

9.2 Distribución de tareas

Los documentos de referencia para este capítulo son las guías elaboradas por consenso de la STM, ESHO y RTOG. [9.2,9.3] En ellos puede encontrarse una descripción detallada de este aspecto.

Durante las sesiones de hipertermia, debido a que los pacientes sufren el estrés fisiológico del incremento de temperatura, se recomienda que haya supervisión de un enfermero y presencia del personal técnico que ejecuta el tratamiento, [9.3] salvo en el caso de tratar pacientes sedados donde la presencia del médico también está recomendada.

Según las recomendaciones, [9.3] tanto para los médicos responsables como para los físicos [9.2] y para los técnicos, se considera como una formación práctica adecuada la recibida en el tratamiento de 20 pacientes.

Para los técnicos se recomienda además una formación teórica adicional. Tras este entrenamiento se puede considerar al personal como capacitado para los tratamientos de hipertermia.

El médico responsable será el encargado de decidir si el paciente es candidato o no a recibir hipertermia. Para esta responsabilidad, en caso de dudas sobre la posibilidad de incrementar la temperatura en lo necesario o la factibilidad del tratamiento por motivos técnicos, dispondrá del asesoramiento de un físico. No obstante, el médico debe contar con el conocimiento sobre las pautas generales del comportamiento de cada equipo.

Si el médico decide que el paciente es candidato para el tratamiento, entonces es el responsable de determinar el PTV y los órganos de riesgo. También será el responsable de definir el fraccionamiento, la dosis de hipertermia objetivo (SAR, CEM43, o temperaturas) del PTV y de restricción fuera de éste. Bajo su decisión se determinan los controles a los que debe someterse el paciente antes, durante y después del tratamiento.

En caso de no usarse planificación sino steering será el encargado de delimitar la posición del tumor (ya sea mediante pruebas de imagen o haciendo uso de un ecógrafo si no dispone de ellas).

La decisión en lo relativo a las modificaciones de potencia durante el tratamiento debe ejecutarse conforme a una guía de actuación desarrollada en consenso entre los radiofísicos y médicos de la unidad de hipertermia.

Pero la decisión sobre si el SAR previsto en el PTV con la potencia tolerada por el paciente es suficiente y procede continuar el tratamiento es, de nuevo, responsabilidad del médico que lidera el tratamiento de hipertermia del paciente. Cualquier modificación que implique cambios en las perspectivas de una hipertermia efectiva del paciente debe ser comunicada por el médico que dirige el tratamiento de hipertermia al que lidera el tratamiento oncológico en su conjunto.

En caso de usar sondas de temperatura para controlar la ejecución de los tratamientos su ubicación será decidida de acuerdo entre el radiofísico y el médico responsable de forma que su posición y recorrido faciliten medidas significativas y su colocación sea segura.

9.3 Verificación del equipamiento

Tanto el equipo de tratamiento como el resto de los instrumentos de medida deben someterse a un procedimiento de verificación que garantice el correcto funcionamiento de todo el conjunto de forma constante.

Para los instrumentos de medida basta con cumplir con las calibraciones y mantenimientos programados por el fabricante. Sin embargo, el equipo de tratamiento debe someterse a varios procesos adicionales.

Además de las intervenciones de mantenimiento preventivas, los equipos deben someterse a una prueba de aceptación y establecimiento de estado de referencia inicial. Tras el establecimiento deben realizarse controles de constancia periódicos a las unidades de tratamiento que impidan derivas en el tiempo respecto al estado de referencia o cambios tras intervenciones sobre ellos.

9.4 Medida de la temperatura

Debido a la incertidumbre en la estimación del planificador, para evaluar el incremento de temperatura que está causando el campo impartido por el equipo de hipertermia, se recomienda hacer medidas durante el tratamiento. [9.1-9.4]

Si bien el uso de medidas intersticiales ha estado discutido desde un principio [9.2] la recomendación actual es medir intracavitariamente en los puntos más cercanos al PTV posibles o, si se dispone del equipamiento necesario, realizar medidas no invasivas. [9.1-9.4] Si se dispone de una unidad de tratamiento compatible con RM y la posibilidad de utilizarla para obtener mapas de temperatura tridimensionales, se pueden registrar mapas 3D de CEM43 para evaluar el tratamiento tras su finalización o de temperatura instantánea para detectar puntos fríos y calientes que obliguen a modificar el tratamiento en directo durante la sesión.

Módulo GC	Proceso/ Procedimiento	Requisito
Planificación de calidad	Definición de procesos y recursos necesarios	Definición de los objetivos a alcanzar
Guía de calidad	Definición de guías	<ul style="list-style-type: none"> • Requisitos exigibles para los equipos • Requisitos exigibles al personal • Requisitos para la documentación • Responsables del diagnóstico, de las prescripciones y de los aspectos técnicos • Responsable de la documentación
Garantía de calidad	Procedimientos clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Indicaciones • Planes de tratamiento <ul style="list-style-type: none"> ○ Interacción con RT y/o QT ○ Definición PTV y OR ○ Dosis, fraccionamiento y secuenciación ○ Seguimiento • Calidad durante el tratamiento <ul style="list-style-type: none"> ○ Cuidados preventivos ○ Tratamiento de efectos secundarios • Documentación

Tabla 9.1. Módulos de un sistema de control de calidad. Adaptado de (9.1)

Módulo GC	Proceso/ Procedimiento	Requisito
	Procedimientos físicos y técnicos	<ul style="list-style-type: none"> • Instrumentación necesaria • Pruebas de aceptación • Pruebas de constancia • Pruebas rutinarias • Imágenes simulación/ posicionamiento • CC durante los tratamientos • Seguridad del paciente • Modos de control de la potencia • Guías de modificación de tratamientos • Termometría • Documentación físico-técnica
Control de calidad	Definición de niveles de acción/ investigación	<ul style="list-style-type: none"> • Consecuencias de la violación de niveles
	Evaluación científica de los resultados de los tratamientos	<ul style="list-style-type: none"> • Propuestas de mejora en documentación

En caso de no disponer de este equipamiento, la práctica habitual para la medida de temperatura es la colocación de catéteres en las cavidades más cercanas a la región de tratamiento [9.6]. Sobre el recorrido del catéter se define un rango representativo coincidente con la proyección del PTV sobre éste. Con estas medidas se estimarán aproximaciones de las medidas de temperatura del tumor y se registrarán el CEM43 de cada sesión. [9.7]

9.5 Guías de actuación

Puesto que los tratamientos se modifican durante la sesión por la aparición de puntos calientes inesperados, [9.8] es necesario desarrollar unas guías de actuación que sistematizen las correcciones.

Existen herramientas de cálculo que permiten reoptimizar los tratamientos planificados imponiendo nuevas restricciones. Utilizando como base las medidas de temperatura y las indicaciones del paciente, se realizan correcciones que pueden obtenerse mediante las herramientas de cálculo mencionadas o, si no se dispone de ellas, se debe utilizar la información obtenida de las simulaciones de tratamientos en pacientes tipo. [9.9]

9.6 Documentación del sistema de calidad

Con el fin obtener conclusiones para la evaluación de los tratamientos de los pacientes y la mejora continua del sistema de calidad, es crítico recoger la información necesaria sin que ello suponga un sobrecoste injustificado.

Se recomienda el registro del comportamiento del equipo, así como el mantenimiento de un libro de actuaciones sobre éste. Este conjunto de documentos tiene el fin de permitir comprobar la constancia frente a los valores de referencia y tener criterios de juicio para descartar o achacar al equipo la aparición de determinados efectos.

Las tareas para control de calidad, el diseño de los tratamientos (tanto el posicionamiento del paciente como las pautas para planificación o *steering*), la medida de temperatura, las modificaciones a realizar durante las sesiones, las prescripciones de dosis y los fraccionamientos deben estar protocolizadas para garantizar la uniformidad de actuación aun habiendo cambios en el personal.

La prescripción de tratamiento se recomienda que sea mediante un documento que recoja la información necesaria, de forma que el resto del equipo interviniente en el tratamiento no encuentre dudas en el objetivo de este. Por tanto, el volumen a tratar, los órganos de riesgo, la dosis de hipertermia, los límites de tolerancia, el fraccionamiento y las precauciones excepcionales deben registrarse al comienzo del proceso.

Puesto que el tratamiento suele sufrir modificaciones durante su ejecución, es importante registrar los parámetros utilizados finalmente y las medidas de temperatura obtenidas. También es importante registrar cómo y dónde se obtuvieron, así como si se completó totalmente la sesión o sus posibles causas de finalización prematura.

Referencias bibliográficas

- 9.1. Bruggmoser G. Some aspects of quality management in deep regional hyperthermia, *Int J Hyperthermia* 2012; 28(6):562-9.
- 9.2. Myerson RJ, Moros EG, Diederich CJ, et al. Components of a hyperthermia clinic: recommendations for staffing, equipment, and treatment monitoring. *Int J Hyperthermia* 2014; 30(1):1-5.
- 9.3. Bruggmoser G, Bauchowitz S, Canters, R., et al. European Society for Hyperthermic Oncology. Guideline for the clinical application, documentation and analysis of clinical studies for regional deep hyperthermia. *Strahlen therapie Und Onkologie* 2012; 188(2):198-211.
- 9.4. Van der Zee J, Vujaskovic Z, Kondo M, Sugaharad T. The Kadota Fund International Forum 2004-Clinical group consensus. *Int J Hyperthermia* 2008; 24(2): 111-22.
- 9.5. Van der Zee J, Peer-Valstar JN, Rietveld PJ, de Graaf-Strukowska I, van Rhoon GC. Practical limitations of interstitial thermometry during deep hyperthermia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:1205-12.
- 9.6. Franckena M, Fatehi D, de Bruijne M, Canters RAM, van Norden Y, Mens JW, et al. Hyperthermia dose-effect relationship in 420 patients with cervical cancer treated with combined radiotherapy and hyper-thermia. *Eur J Cancer*. 2009; 45:1969-78.
- 9.7. Wust P, Cho CH, Hildebrandt B, Gellermann J. Thermal monitoring: Invasive, minimal-invasive and non- invasive approaches. *Int J Hyperthermia* 2006; 22(3):255-62.
- 9.8. de Greef M, Kok, HP, Correia D, Bel A, Crezee J. Optimization in hyperthermia treatment planning: The impact of tissue perfusion uncertainty. *Medical Physics*. 2010; 37(9), 4540-4550. Doi: 10.1118/1.3462561.
- 9.9. van der Wal E, Franckena M, Wielheesen DHM, van der Zee J, van Rhoon GC. Steering in locoregional deep hyperthermia: Evaluation of common practice with 3D-planning. *Int J Hyperthermia* 2008; 24(8): 682-93.



Pedro Galán Montenegro
Félix Navarro Guirado

*Unidad de gestión clínica de radiofísica hospitalaria,
Hospital Universitario Regional de Málaga, Málaga, España.*

10.LEGISLACIÓN APLICABLE

Pedro Galán Montenegro

Félix Navarro Guirado

10.1 Formación

El programa de formación del especialista en oncología radioterápica, según la legislación actual [10.1], indica que tras su finalización el médico especialista debe disponer de los conocimientos necesarios, incluidos en las recomendaciones, para liderar los tratamientos de hipertermia. Del mismo modo, los técnicos especialistas también incluyen en su decreto de formación [10.2] conocimientos de interacción de radioterapia e hipertermia. En el programa de formación de radiofísica hospitalaria [10.3-10.5] no hay mención a tratamientos de hipertermia, pero sí de control de calidad de equipos que usan radiaciones no ionizantes para diagnóstico y amplia formación sobre protección radiológica. Si bien la protección radiológica estudiada es referente a las radiaciones ionizantes, existen muchas similitudes con la protección ante campos de radiaciones no ionizantes.

10.2 Protección a las personas

Personal expuesto profesionalmente

La exposición a campos electromagnéticos de frecuencias no ionizantes ha sido objetivo de estudios epidemiológicos que han dado como fruto, por parte del ICNICRP, un informe con una guía para la limitación de exposición a campos electromagnéticos [10.6]. Esta guía sirvió como base a la Unión Europea para la creación de la Directiva 2013/35 [10.7] para la limitación de la exposición de trabajadores a campos electromagnéticos. La Directiva se traspuso a la normativa española en el RD 299/2016. [10.8].

En esta normativa se cuantifican para trabajadores unos valores límite de exposición expresados en términos de SAR y unos niveles de acción de los campos eléctrico y magnético que provocarían que se alcanzasen esos valores límite de exposición. (Tabla 10.1)

La guía de buenas prácticas para la implementación de la Directiva 2013/35 [10.7] recomienda el uso de los datos del fabricante del equipo para la estimación de la exposición de los trabajadores frente a la realización de medidas propias descrita en la norma UNE-EN 50499:2009 [10.10] que indica en su capítulo 6 medidas exhaustivas para equipos de tratamiento que utilizan fuentes de radiofrecuencia con potencias de más de 100 mW.

Protección al público

Para el público, sin embargo, se debe atender al RD 1066/2001 [10.11] en el que se establecen los límites de exposición del público. En este decreto se conocen como restricciones básicas los niveles de exposición relacionados con efectos biológicos y niveles de referencia aquellas magnitudes que provocan que se alcancen las restricciones básicas. De este RD se emitieron correcciones para el campo H máximo [10.12, 10.13] (Tabla 10.1)

10.3 Protección a otros equipos

Si se atiende a las posibles interferencias a otros equipos, también se ha de tener en cuenta la banda de frecuencias de funcionamiento. La banda ISM es una banda de frecuencia habilitada para uso común para aplicaciones científicomédicas en la que todos

los equipos deben estar preparados para recibir interferencias, pues no se requiere título habilitante para su uso por debajo de determinados valores de potencia y ancho de banda [10.14]. Este es el motivo por el que varios equipos de hipertermia utilizan frecuencias centradas en 13.56 MHz, 27 MHz, 433 MHz y 2.4 GHz que están asignadas a usos industriales, científicos y médicos en el cuadro nacional de atribución de frecuencias. [10.15]

	Profesional expuesto [10.7]		Público [10.11]	
	Valor límite exposición	Nivel de acción (RMS)	Restricción básica	Nivel de referencia (RMS)
Cuerpo entero	SAR < 0.4 W/kg	E < 61 V/m B < 0,2 μT	SAR < 0.08 W/kg	E < 28 V/m H < 0,073 A/m* B < 0,092 μT S < 2 W/m ²
Cabeza y tronco	SAR < 10 W/kg	I _{inducida} < 10 mA	SAR < 2 W/kg	
Extremidades	SAR < 20 W/kg		SAR < 4 W/kg	

Tabla 10.1. Limitaciones para campos de frecuencias entre 70 MHz y 120 MHz. Los valores de SAR deben estar promediados durante 6 minutos y la masa promediada corresponde a 10 g en un paralelepípedo homogéneo. Los valores de referencia de pico se obtienen multiplicando los valores RMS correspondientes por 32. f es la frecuencia del campo.*Corregido en BOE posteriores [10.12,10.13]respecto al RD 299/2001 [10.11]

Sin embargo, los equipos de hipertermia conformada profunda funcionan en la banda de los 70 MHz a los 120 MHz por lo que no le son aplicables los límites definidos para estas bandas especiales sino los definidos para la protección de trabajadores [10.8], público [10.11] y los máximos para garantizar la compatibilidad electromagnética del equipo.

Los equipos sanitarios deben ser inmunes a 3 V/m [10.16,10.17], con este valor y con los procedimientos de los profesionales más la ubicación del público se puede determinar el valor de la atenuación del apantallamiento de la sala donde se instale sin olvidar el límite inferior impuesto por la recomendación del fabricante.

Los equipos de hipertermia oncológica que usan campos electromagnéticos están considerados como productos sanitarios de categoría IIb estando sometidos, como consecuencia, al cumplimiento del Real Decreto 1591/ 2009 [10.18] para su uso en la práctica clínica habitual. Esto implica que deben estar distribuidos por una empresa con licencia previa de funcionamiento emitida por la Agencia Española del Medicamento y estar inscrita en su registro de productos sanitarios además de ser mantenidos conforme a los requisitos del fabricante y usados bajo las indicaciones y restricciones descritas en su etiquetado [10.18].

El Real Decreto 188/2016 [10.8] que hace referencia, entre otras materias, a los aspectos de interferencias y protección de trabajadores y público en lo relativo a campos electromagnéticos tiene su ámbito limitado a equipos radioeléctricos. Este mismo decreto restringe su cumplimiento a equipos destinados a telecomunicaciones. De este modo, los equipos de hipertermia oncológica quedan fuera de su ámbito de aplicación.

Todo esto implica que, antes de instalar un equipo de hipertermia, se debe comprobar que el equipo está inscrito en el registro de productos sanitarios, que el distribuidor dispone de autorización y estudiar las indicaciones de seguridad del etiquetado del producto para conocer los requisitos de la instalación además de los diagramas de radiación. Tras la instalación es necesario verificar que no se sobrepasan los niveles de campo que limitan la compatibilidad electromagnética del resto de equipos, los niveles de acción para la protección de trabajadores y los niveles de referencia para público. Esto último puede requerir un proyecto previo para determinar la atenuación necesaria de un posible apantallamiento de la sala donde se instale el equipo.

Referencias bibliográficas

- 10.1. Orden Ministerial 3142/2006 de 20 de septiembre por la que publica y aprueba el programa formativo de la especialidad de Oncología Radioterápica. Boletín Oficial del Estado, núm. 245, de 13 de octubre de 2006, pp. 35519-35527.
- 10.2. Real Decreto 772/2014, de 12 de septiembre, por el que se establece el título de Técnico Superior en Radioterapia y Dosimetría y se fijan sus enseñanzas mínimas. Boletín Oficial del Estado, núm. 241, de 4 de octubre de 2014, pp. 79393-79459.
- 10.3. Real Decreto 220/1997, de 14 de febrero, por el que se crea y regula la obtención del título oficial de Especialista en Radiofísica Hospitalaria. Boletín Oficial del Estado, núm. 52, de 1 de marzo de 1997, pp. 6914-8.
- 10.4. Real Decreto 183/2008, de 8 de febrero, por el que se determinan y clasifican las especialidades en Ciencias de la Salud y se desarrollan determinados aspectos del sistema de formación sanitaria especializada. Boletín Oficial del Estado, núm. 45, de 21 de febrero de 2008, pp. 10020-35.
- 10.5. Consejo Nacional de especialidades médicas. Radiofísica Hospitalaria en Guía de Especialidades Médicas. [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo;1996 [Visitado el 9 de Abril de 2018]. https://www.mssi.gob.es/profesionales/formacion/docs/Radiofisica_Hospitalaria.pdf
- 10.6. ICNIRP. Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz). Health Phys 1998; 74(4):494-522.
- 10.7. 142. Directiva 2013/35/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 26 de junio 2013, relativa a la seguridad de mínimo y de salud relativas a la exposición de los trabajadores a los riesgos derivados de los agentes físicos (campos electromagnéticos).
- 10.8. 143. Real Decreto 299/2016, de 22 de julio, sobre la protección de la salud y la seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a campos electromagnéticos. Boletín Oficial del Estado núm. 182, de 29 de Julio de 2016, pp. 52811-29.
- 10.9. Dirección General de Empleo, Asuntos Sociales e Inclusión de la Comisión Europea. Unidad B3. Volumen 1: Guía práctica, en: Guía no vinculante de buenas prácticas para la aplicación de la Directiva 2013/35/UE sobre campos electromagnéticos. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones de la Unión Europea; 2015.
- 10.10. 145. AENOR. Norma UNE-EN 50499:2009. Procedimiento para la evaluación de la exposición de los trabajadores a los campos electromagnéticos. España: AENOR; 2009.

Referencias bibliográficas

- 10.11. 146. Real Decreto 1066/2001, de 28 de septiembre, por el que se aprueba el Reglamento que establece condiciones de protección del dominio público radioeléctrico, restricciones a las emisiones radioeléctricas y medidas de protección sanitaria frente a emisiones radioeléctricas. Boletín Oficial del Estado, núm. 234, de 29 de septiembre de 2001, pp. 36217-27.
- 10.12. 147. Ministerio de la Presidencia. CORRECCIÓN de errores del Real Decreto 1066/2001, de 28 de septiembre, por el que se aprueba el Reglamento que establecen condiciones de protección del dominio público radioeléctrico, restricciones a las emisiones radioeléctricas y medidas de protección sanitaria frente a emisiones radioeléctricas. Boletín Oficial del Estado núm. 91, de 16 de Abril de 2002.
- 10.13. 148. Ministerio de la Presidencia. CORRECCIÓN de errores del Real Decreto 1066/2001, de 28 de septiembre, por el que se aprueba el Reglamento que establecen condiciones de protección del dominio público radioeléctrico, restricciones a las emisiones radioeléctricas y medidas de protección sanitaria frente a emisiones radioeléctricas. Boletín Oficial del Estado núm. 93, de 18 de Abril de 2002.
- 10.14. 149. Real Decreto 123/2017, de 24 de febrero, por el que se aprueba el Reglamento sobre el uso del dominio público radioeléctrico. Boletín Oficial del Estado núm. 57, de 8 de marzo de 2017, pp. 17029-95.
- 10.15. 150. Orden IET/787/2013, de 25 de abril, por la que se aprueba el cuadro nacional de atribución de frecuencias. Boletín Oficial del Estado, núm. 111, de 9 de mayo de 2013, pp. 35006-30.
- 10.16. 151. España. Real Decreto 186/2016, de 6 de mayo, por el que se regula la compatibilidad electromagnética de los equipos eléctricos y electrónicos. Boletín Oficial del Estado, núm. 113, de 10 de mayo de 2016, pp. 31015-38.
- 10.17. 152. AENOR. Norma UNE-EN 60601-1-2:2008 CORR:2010, equipos electromédicos. Parte 1-2: Requisitos generales para la seguridad básica y características de funcionamiento esencial. Norma colateral: Compatibilidad electromagnética. Requisitos y ensayos. España: AENOR; 2008.
- 10.18. Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios. Boletín oficial del estado, núm. 268, de 6 de noviembre de 2009, pp. 92708-92778.



SIGLAS Y ABREVIATURAS

- AETSA** — Agencia de evaluación de tecnología sanitaria de Andalucía, 35.
- ASHO** — Asian Society for Hyperthermia in Oncology, 9
- CD** — Células dendríticas, 4.
- CEM43** — Minutos equivalentes de un tratamiento a 43 °C, 13, 21.
- ESHO** — European Society for Oncologic Hyperthermia, 9.
- ECA** — Ensayo clínico aleatorizado, 36.
- HCT** — Hipertermia corporal total, 8.
- HIFU** — Ultrasonidos enfocados de alta intensidad, 55.
- HIPEC** — Termoquimioterapia intraperitoneal, 7.
- HR** — Hazard Ratio, 52.
- HSP** — Proteínas de choque térmico, 3.
- HT** — Hipertermia, 1
- HTQT** — Hipertermia y quimioterapia, termoquimioterapia, 32
- HTRT** — Hipertermia y radioterapia, termorradioterapia, 32.
- HTRTQT** — Hipertermia, radioterapia y quimioterapia; termoquimioradioterapia, 32.
- MHC** — Complejo de máxima histocompatibilidad, 4.
- MDR** — Multidrug resistance, 19
- MVP** — Major Vault Protein, 19.
- NK** — Natural Killer, 4.
- OR** — Odds ratio, 34.
- QT** — Quimioterapia, 31.
- RC** — Respuesta completa, 35.
- RP** — Respuesta parcial, 35
- RT** — Radioterapia, 31
- RTOG** — Radiation Therapy Oncology Group, 31.
- SAR** — Specific Absorption Rate, 23.
- SEFM** — Sociedad Española de Física Médica, 9.
- SEOR** — Sociedad Española de Oncología Radioterápica, 8.
- SG** — Supervivencia global, 38.
- SLE** — Supervivencia libre de enfermedad, 38.
- SLR** — Supervivencia libre de recurrencia, 38.
- STM** — Society for Thermal Medicine, 9.
- TER** — Incremento por aplicación de hipertemia, 24.
- VEGF** — Factor de crecimiento ligado al endotelio, 52.

ANEXO I

Indicaciones clínicas

La Agencia Andaluza de Evaluación de Tecnología Sanitaria (AETSA) recomienda el uso de hipertermia oncológica en las siguientes patologías: [A1.1]

Cáncer de cérvix localmente avanzado
Recidiva de cáncer de mama

El grupo de trabajo de hipertermia oncológica, tras la revisión de la evidencia científica, considera que las siguientes patologías disponen de evidencia suficiente para su indicación. [A1.2]:

- Cáncer colo-rectal localmente avanzado y/o recidivado
- Cáncer de mama locorregionalmente avanzado y/o recidivado
- Tumores de cérvix en tratamiento RT +/- QT
- Sarcoma de partes blandas
- Recidivas de tumores cutáneos (incluido melanoma maligno)
- Cáncer avanzado de cabeza y cuello
- Tumores cerebrales (astrocitomas) de alto grado en tratamiento RT
- Cáncer de vejiga localmente avanzado o recidivado
- Cáncer de páncreas
- Cáncer de ano localmente avanzado o recidivante

La última revisión sistemática conocida por los editores a fecha de la redacción de este libro sobre evidencia con RT es la realizada por JC Peeken, [A1.3].

Referencias bibliográficas

A.1.1. AETSA. Efectividad y seguridad de la hipertermia en combinación con radioterapia y/o quimioterapia en el tratamiento del cáncer de mama, cérvix y recto. Informe de respuesta breve: listado de referencias comentadas. 2017. [Acceso 4 de abril de 2018]. Disponible en: http://www.aetsa.org/download/publicaciones/AETSA-Resp_Breve_HIPERTERMIA-EN-ONCOLOGIA_def.pdf

A.1.2. Grupo de trabajo de hipertermia oncológica SEOR. Guía de consenso para tratamientos de hipertermia oncológica. [Acceso 3 de Abril de 2018] Disponible en: <https://www.hipertermiaoncolologica.es/documentos>.

A.1.3. Peeken JC, Vaupel P, Combs SE. Integrating Hyperthermia into Modern Radiation Oncology: What Evidence Is Necessary? *Front Oncol.* 2017; 7: 132.

ANEXO II

Contraindicaciones

El Real Decreto 1591/2009 sobre productos sanitarios [A2.1] requiere la publicación de las contraindicaciones de uso de cualquier equipamiento médico comercial en sus instrucciones de uso. Tras la revisión de los manuales de usuario de un equipo capacitivo (Andromedic, HY-DEEP 600 WM, Velettri, Italia), un equipo radiativo (Pyrexar Medical, BSD-2000, Salt Lake City, EEUU), un equipo de microondas (Pyrexar Medical, BSD-500, Salt Lake City, EEUU) y de hipertermia corporal total (Hydrosun, Heckel HT-3000, Mülheim, Alemania), se encontraron las siguientes contraindicaciones:

- Uso de dispositivos activos de soporte vital.
- Disfunción cardíaca severa.
- Disfunción pulmonar severa.
- Infarto sufrido en menos de 6 meses antes del inicio del tratamiento.
- Arritmias que necesiten medicación.
- Insensibilidad en la zona de tratamiento.
- Tratamientos en región craneal en pacientes con accidentes cerebrovasculares sufridos menos de 6 meses antes del inicio del tratamiento.
- Prótesis metálicas en el seno del campo de tratamiento (incluye implantes dentales y cocleares).
- Mal funcionamiento del sistema vascular en la región de tratamiento.
- Periodo menstrual, cuando el tratamiento es en zona pélvica.
- Sedación.
- Embarazo.
- Hemorragias o derrames en la zona de tratamiento.
- Problemas de transpiración en la zona de tratamiento.
- Disfunción severa en la función de transpiración.
- Incapacidad de aguantar una hora tumbado.

Hay que tener en cuenta situaciones de especial precaución por posibles interferencias del campo electromagnético con los dispositivos electrónicos o calentamiento excesivo de componentes metálicos, por lo que debe evaluarse de forma personalizada en los siguientes casos:

- Audífonos.
- Bombas de insulina
- Bombas de infusión
- Electrodo de monitorización
- Prótesis metálicas.
- Clips quirúrgicos.
- Cuerpos extraños metálicos.
- Cualquier otro elemento que no suponga soporte vital.

Referencias bibliográficas

A.2.1. Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios. Boletín oficial del estado, núm. 268, de 6 de noviembre de 2009, pp. 92708-92778.

ANEXO III

Efectos secundarios

Las guías de gestión de calidad en hipertermia (QMHT) y la versión 4 de la guía efectos adversos comunes (CTCAE) son las recomendadas para la codificación y actuación ante los efectos adversos en hipertermia [A3.1]. Su contenido se muestra en la siguiente tabla:

Efecto	Grado					Ref.
	I	II	III	IV	V	
Efectos agudos (durante el tratamiento)						
Dolor en la piel	Dolor ligero	Moderado, limita la vida normal	Severo, impide la auto-suficiencia en las actividades cotidianas.	-	-	CTCAE v4.0.3
Dolor abdominal	Dolor ligero	Moderado, limita la vida normal	Severo, impide la auto-suficiencia en las actividades cotidianas.	-	-	CTCAE v4.0.3
Punto caliente/calentamiento	Solucionable, el tratamiento se completa según lo previsto	Obliga a reducir potencia. El tratamiento puede seguir.	Obliga a suspender el tratamiento. Se alcanzó el objetivo de temperatura anteriormente.	Rechazo/imposibilidad de continuar la terapia.	Muerte	QMHT
Presión de las antenas	Solucionable, el tratamiento se completa según lo previsto	Obliga a reducir potencia. El tratamiento puede seguir.	Obliga a suspender el tratamiento. Se alcanzó el objetivo de temperatura anteriormente.	Rechazo/imposibilidad de continuar la terapia.	Muerte	QMHT
Claustrofobia	Solucionable, el tratamiento se completa según lo previsto	Obliga a reducir potencia. El tratamiento puede seguir.	Obliga a suspender el tratamiento. Se alcanzó el objetivo de temperatura anteriormente.	Rechazo/imposibilidad de continuar la terapia.	Muerte	QMHT

Efecto	Grado					Ref.
	I	II	III	IV	V	
Subagudos (hasta 6 meses después del tratamiento)						
Dolor en la piel	Dolor ligero	Moderado, limita la vida normal	Severo, impide la auto-suficiencia en las actividades cotidianas.	-	-	CTCAE v4.0.3
Dolor abdominal	Dolor ligero	Moderado, limita la vida normal	Severo, impide la auto-suficiencia en las actividades cotidianas.	-	-	CTCAE v4.0.3
Edema	Hinchazón, detectada tras inspección detallada.	Hinchazón detectada a simple vista que deforma la superficie. Impide vida normal.	Provoca deformación e impide la auto-suficiencia en las actividades cotidianas.	-	-	CTCAE v4.0.3
Quemadura	Síntomas mínimos, no se requiere intervención.	Necrosis o infección que requiere intervención menor.	Necrosis o infección que requiere intervención o reconstrucción mayor.	Consecuencias que amenazan la vida	Muerte	CTCAE v4.0.3
Efectos secundarios tardíos (después de seis meses tras acabar el tratamiento)						
Dolor en la piel	Dolor ligero	Moderado, limita la vida normal	Severo, impide la auto-suficiencia en las actividades cotidianas.	-	-	CTCAE v4.0.3
Dolor abdominal	Dolor ligero	Moderado, limita la vida normal	Severo, impide la auto-suficiencia en las actividades cotidianas.	-	-	CTCAE v4.0.3
Edema	Hinchazón, detectada tras inspección detallada.	Hinchazón detectada a simple vista que deforma la superficie. Impide vida normal.	Provoca deformación e impide la auto-suficiencia en las actividades cotidianas.	-	-	CTCAE v4.0.3
Quemadura	Síntomas mínimos, no se requiere intervención.	Necrosis o infección que requiere intervención menor.	Necrosis o infección que requiere intervención o reconstrucción mayor.	Consecuencias que amenazan la vida	Muerte	CTCAE v4.0.3

Referencias bibliográficas

A.3.1. Trefna HD, Crezee H, Schmidt M, et al. Quality assurance guidelines for superficial hyperthermia clinical trials: I. Clinical requirements, International Journal of Hyperthermia. Int J Hyperthermia. 2017;33(4):471-482

SEOR
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

GRUPO DE TRABAJO
**HIPERTERMIA
ONCOLÓGICA**
SEOR 