

**“Estudio cuasi-experimental (caso-control) de factibilidad de la asociación del tratamiento con hipertermia profunda local a tratamientos estándar oncológicos y descripción de los patrones de respuesta”.**

**Código de protocolo: MAG-HIP-2013-01**

**Promotor: Magna Medic Systems. Hipertermia Oncológica.**

## ÍNDICE

<b>EQUIPO INVESTIGADOR</b>	<b>3</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>4</b>
<b>PALABRAS CLAVE</b>	<b>4</b>
<b>ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA</b>	<b>5</b>
<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO</b>	<b>9</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>9</b>
<b>OBJETIVO PRINCIPAL</b>	<b>9</b>
<b>OBJETIVOS SECUNDARIOS</b>	<b>9</b>
<b>DISEÑO DEL PROYECTO</b>	<b>10</b>
<b>PLAN DE DIFUSIÓN Y DIVULGACIÓN</b>	<b>14</b>
<b>ASPECTOS ÉTICOS</b>	<b>14</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>14</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>18</b>
<b>ANEXO I</b>	<b>18</b>
<b>ANEXO II</b>	<b>21</b>
<b>ANEXO III</b>	<b>21</b>
<b>ANEXO IV</b>	<b>22</b>
<b>ANEXO V</b>	<b>22</b>
<b>ANEXO VI</b>	<b>26</b>

## **EQUIPO INVESTIGADOR**

INVESTIGADOR COORDINADOR HOSPITAL REGIONAL  
UNIVERSITARIO DE MÁLAGA: Dr. Ismael Herruzo Cabrera

INVESTIGADOR PRINCIPAL HOSPITAL REGIONAL  
UNIVERSITARIO DE MÁLAGA: Dr. Jorge Contreras Martínez

INVESTIGADOR PRINCIPAL HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ,  
HUELVA: Dra. Eloisa Bayo Lozano

### **CO-ONVESTIGADORES**

Dra. Laura García Jiménez  
Dra Inmaculada Fortes  
Dra Andrea Slocker  
Dr Pedro Galán  
D<sup>a</sup> Encarnación Sánchez

## **RESUMEN**

Muchos estudios internacionales sugieren que cuando la hipertermia (HT), entendida como la elevación artificial de la temperatura con un objetivo terapéutico, se combina con la radio-quimioterapia los resultados oncológicos obtenidos son a menudo mejores, por lo que la HT parece un arma prometedora en las estrategias multimodales de lucha contra el cáncer.

Sin embargo, hasta la fecha, en España no se ha desarrollado el uso clínico de esta modalidad de tratamiento, al contrario que en los países centroeuropeos, siendo por ello de interés su uso en nuestro país.

Para los servicios de Oncología Radioterápica participantes en este estudio es un objetivo importante el conocer y describir en nuestra propia comunidad Autónoma, la respuesta que los tumores pueden tener al tratamiento combinado de HT con radioterapia puesto que siendo un arma aparentemente eficaz podría implementarse en los hospitales de la red Andaluza y por ende de la red nacional de salud como otro arma terapéutica, en la batalla contra el cáncer.

Dado que en España no hay estudios previos, creemos interesante investigar esta línea de tratamiento en nuestra propia casuística, que ayuden a identificar las patologías que más puedan beneficiarse de esta terapia en las diversas fases de la enfermedad.

Nuestro estudio pretende incluir 9 patologías de gran relevancia en nuestra asistencia clínica diaria, incluyendo además pacientes paliativos en los que puede ser especialmente beneficiosa su asociación. Los pacientes que entren en el estudio recibirán 6-10 sesiones de HT asociado al tratamiento estándar en cada caso. De forma retrospectiva serán comparados con una cohorte de pacientes de idénticas patologías, que no recibieron tratamiento con HT, durante el año 2012, en los respectivos servicios de Oncología Radioterápica participantes en el estudio y en los que analizaremos si hay beneficio en cuanto a supervivencia, control de enfermedad, toxicidades y mejora de calidad de vida al añadir HT a los tratamientos estándar.

## **PALABRAS CLAVE**

Hipertermia, radioterapia, cáncer, tratamientos complementarios.

## **ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA DE ESTUDIO**

El cáncer sigue siendo una de las principales causas de fallecimiento 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 rigurosamente en las últimas décadas [1-2]. Hoy en día parece haber un interés creciente, gracias a varios estudios aleatorizados que demuestran que las mejoras en los resultados del tratamiento con HT adicional a los tratamientos estándar de quimio y radioterapia pueden ser muy prometedores ofreciendo mejores resultados clínicos [3], siempre y cuando se utilicen procesos de calentamiento adecuados.

La temperatura normal del cuerpo humano se encuentra entre los 36-36.5°C con una gama dinámica pero estrecha de variaciones a lo largo del día. Se define hipertermia

como la elevación artificial y controlada de la temperatura en el interior de un tumor, entre 40-44°C, sin superar a los límites de la tolerancia de los tejidos vecinos normales. De hecho, las temperaturas de más de 45° C se utilizan para la ablación térmica [4].

El efecto de la HT depende de la temperatura y del tiempo de exposición. A temperaturas superiores a 42,5 -43 ° C las células tumorales ya se ven afectadas mientras que la mayoría de los tejidos normales no resultan dañados por un tratamiento durante 1 hora a una temperatura de hasta 44 ° C [5].

Los primeros estudios en la hipertermia se centraron en los efectos citotóxicos de las altas temperaturas y la muerte directa de las células tumorales. Al implementar la radioterapia con la hipertermia los efectos que resultan a nivel celular de la combinación de estas dos modalidades se ven potenciados por varios mecanismos. El mecanismo más importante es que las proteínas necesarias para reparar el daño causado en el ADN por la radiación se dañan por el calor [6] es lo que se llama desnaturalización de las proteínas, observada a temperaturas > 40 ° C, lo que conduce a, entre otras cosas, alteraciones en las estructuras multimoleculares como el citoesqueleto, las membranas y cambios en los complejos enzimáticos implicados en la síntesis y reparación del ADN [7].

La hipertermia aumenta la perfusión y oxigenación de las células tumorales hipóxicas, que son tres veces más resistente a la radiación ionizante que las células normales. Por consiguiente, la acción de la radioterapia se convierte en 1,5-5 veces más eficiente. La hipertermia tiene una acción citotóxica directa sobre el cáncer: debido a que los vasos sanguíneos de los tumores son patológicos y se produce una isquemia crónica en el interior de los mismos, la elevación de la temperatura se prolonga en el interior del tumor, mientras que los tejidos normales de alrededor, perfundidos adecuadamente, pueden ser enfriado. A 43 ° C, las células normales no resultan dañadas, mientras que las células tumorales la temperatura tiene un efecto letal viéndose afectado el núcleo celular, la membrana plasmática y el citoesqueleto, hasta conducir a la apoptosis. La hipertermia actúa sobre todo en un pH ácido (2-4) y en la fase S de el ciclo celular, cuando las células son mas radio-resistentes; esto significa que la radioterapia y la hipertermia son complementarios en su acción: la radioterapia forma radicales libres, que dañan el ADN de las células tumorales, mientras que la hipertermia inhibe su reparación. [8]

Además el papel que juega el sistema inmune y su activación por el calor también ha sido estudiado, ya que los significativos efectos clínicos de la HT han sido atribuidos al sistema inmunológico [9]. Los mecanismos moleculares responsables del aumento de la reactividad del sistema inmune frente a las células cancerosas gracias a la HT incluyen la generación de las Hsps (heat stress proteins), la activación de las células presentadoras de antígeno y los cambios en el tráfico de linfocitos [10].

Las Hsps son una familia de proteínas que se induce en condiciones fisiológicas ante una situación de stress para la célula y tiene diferentes funciones en la regulación de funciones críticas de las mismas. Las Hsps están presentes en una gran cantidad de tipos de tumores [11] y cuando son liberadas por las células estresadas o cancerosas en este caso, activan las células dendríticas (DC), transformándolos en células presentadoras de antígeno maduras (ADPs antigen-presenting cell). Las Hsps son procesadas por las células dendríticas y promueven la activación de las células NK (Natural Killers).

Después de la captación de los antígenos tumorales las ADPs tiene la capacidad de crear los linfocitos efectores específicos programados contra los antígenos tumorales, lo que limita los daños colaterales a los tejidos sanos normales, que no expresan el antígeno diana [12]. También está documentado que la hipertermia por sí solo puede mejorar la presentación de antígenos por las células tumorales, lo que los haría incluso más susceptibles a la respuesta inmunitaria [13].

La hipertermia puede ser superficial: que consiste en un calentamiento externo de los tumores en la profundidad de hasta 4 cm de la superficie de la piel, producido por un generador de ondas microondas generalmente, o profunda, producido por un aplicador de radiofrecuencia con múltiples antenas, que emanan un calentamiento focalizado profundo a más de 4 cm desde la superficie, sin quemar la piel, o el tejido intersticial de alrededor. Todos estos sistemas son de radiaciones no ionizantes, en el que la energía presenta una distribución heterogénea en el interior de los tejidos, en función de sus características térmicas y en la perfusión sanguínea del tejido.

Hay muchas maneras de aplicar la hipertermia (la hay local, regional e incluso corporal total) y depende también de la clase de tumor que presente el paciente. La gran ventaja de este método es que es tolerable para la mayoría de los pacientes sin una toxicidad grave. Muchos ensayos clínicos se han realizado con el fin de demostrar que la hipertermia, en combinación con la radioterapia oferta una ventaja en supervivencia y el control local en comparación con la radioterapia sola [8,14,15].

Comparando los resultados obtenidos hasta la fecha con una visión retrospectiva se pone en evidencia que el resultado clínico depende en gran medida de la técnica de calentamiento utilizada.

Una revisión publicada en 2010 y realizada por el Hospital de Verona incluía 14 estudios publicados con un total de 343 pacientes [15]. . Tras revisar los estudios observaron tasas de respuesta completa en el 13 % de los casos (0% -40%) y las tasas de respuesta parciales de 0% a 56%, con una tasa de respuesta objetiva global de 51% [16]. Tres estudios más informaron tasas de respuesta completa del 11%, 16% y 18% [17-19]. Pero luego algunos de estos estudios fueron criticados por fallos metodológicos, comparación con grupos de control históricos o gran heterogeneidad en los brazos de tratamiento.

Los resultados de los dos primeros estudios aleatorizados llevados a cabo en los Estados Unidos fueron decepcionantes, ya que estos no lograron mostrar un efecto beneficioso al combinar HT con la radioterapia. Analizados retrospectivamente, estos resultados negativos se explicaron por el uso inadecuado de la técnica de HT en los pacientes incluidos en esos estudios [20-21]. Por lo que la HT quedo un poco en entredicho hasta que fue apareciendo nuevos estudios mejor diseñados. Se han realizado por lo menos otros 24 ensayos aleatorios que estudian la adición de hipertermia a la radioterapia y / o quimioterapia, de los cuales 18 mostraron resultados significativamente mejores con el grupo de hipertermia. Los ensayos aleatorios más relevantes son en tumores de cabeza y cuello con ganglios linfáticos metastáticos [22,23], y en melanoma maligno [24], cáncer de mama [25], y en tumores pélvicos avanzados [26], que se llevaron a cabo en Europa y América del Norte.

En 1994, un estudio italiano fase III, realizado por Valdagni y Amichetti incluyó 41 pacientes con cáncer de cabeza y cuello inoperable (estadio IV). Los pacientes fueron asignados al azar a la radioterapia a una dosis total de 64-70 Gy, o la misma radioterapia con hipertermia dos veces por semana. La tasa de respuesta completa mejoró de 41% a 83%, con un control local de 5 años aumentó de 24% a 69%, y la supervivencia global a los 5 años el aumento del 0% al 53%. No hubo casos de toxicidad aguda, tan solo un paciente con una quemadura en la piel [22,23].

En 1995, Overgaard et al. publicó sus resultados de un estudio multicéntrico europeo sobre el valor de la hipertermia como un adyuvante a la radioterapia en 70 pacientes con melanoma maligno en estadio metastásico o recurrente. Estos pacientes se dividieron en dos grupos y fueron asignados a recibir radioterapia o radioterapia en combinación con la hipertermia. Las sesiones de hipertermia fueron de 1h de duración y se alcanzó una temperatura de 43° C. Los pacientes que recibieron el tratamiento combinado mostraron una tasa de respuesta completa estadísticamente significativa mayor que los pacientes tratados con radioterapia sola: 62% frente a 35%. La tasa de control local a 2 años, también mostró una diferencia estadísticamente significativa en los dos grupos: 28% para los pacientes que fueron tratados con radiación sola y 46% para los que fueron tratados con radioterapia más hipertermia. La adición de la hipertermia fue bien tolerada y no hubo un aumento significativo en cuanto a reacciones agudas o tardías a la radiación [24].

De los primeros estudios en mama, González et al. realizaron un ensayo no aleatorizado incluyendo 35 pacientes con recurrencias a nivel de pared costal de carcinoma de mama. Estas pacientes fueron tratadas con la combinación de radiación e hipertermia. Se administró hipertermia durante una hora dentro de los 30 primeros minutos tras la irradiación. Se compararon posteriormente 9 casos tratados sólo con radioterapia y 9 casos tratados con radioterapia más hipertermia; las tasas de respuesta fueron del 33,3% (3/9) y 77,7% (7/9), respectivamente. No hubo un aumento significativo de reacciones tardías de la piel con la adición de la hipertermia, e incluso se vio una mejora de las reacciones agudas de la piel. Tan sólo algunas pacientes se quejaron de dolor después del tratamiento de hipertermia e hipersensibilidad en el área de tratamiento [27].

Un estudio en colaboración con 5 centros diferentes (el UK Medical Research Council, la Sociedad Europea de Hipertermia Oncología, el Grupo hipertermia holandés, el Princess Margaret Hospital y Ontario Cancer Institute) aunaron esfuerzos a fin de recopilar suficientes datos para probar los efectos de la adición de la hipertermia a la radioterapia en pacientes con cáncer de mama [28]. Por lo tanto, hubo cinco ensayos aleatorios al mismo tiempo evaluando el beneficio del tratamiento combinado. El objetivo primario de todos los ensayos fue evaluar la respuesta completa local [25]. Debido a la gran heterogeneidad, las pacientes fueron divididas en tres grupos: carcinomas primarios inoperables, pacientes con recaída en sitios previamente no irradiados, y la recaída en áreas previamente irradiadas. Las tasas de la respuesta completa fueron 59 y 41% con y sin hipertermia, respectivamente. En las pacientes que habían sido irradiados previamente la tasa de respuesta completa fue del 57 frente al 31%. La supervivencia global se evaluó en un análisis de subconjuntos y no se encontró que hubiera diferencias estadísticamente significativas en las pacientes tratadas con hipertermia de las que no la recibieron. La razón principal es que la mayoría de las pacientes desarrollaron enfermedad metastásica en ambos brazos. Los grupos que fueron tratados con hipertermia se observó cierta toxicidad cutánea pero fue manejable.

Las tasas de eritema y descamación fueron similares para ambos grupos y tan sólo un 11% de las pacientes del grupo de hipertermia presento formación de ampollas térmicas que se resolvieron con medidas conservadoras.

Un ensayo multicéntrico holandés, llevada a cabo por Van der Zee et al. en 358 pacientes, llegó a la conclusión que la hipertermia regional añadida a radioterapia estándar en tumores irsecables de la pelvis (vejiga, el cuello uterino y el recto ) mejoraba significativamente los resultados globales en cuanto a control local y tasas de supervivencia [26]. Las tasas de control local en el caso de los tumores vesicales ascendían de un 51% a 73% y en comparación con la radioterapia sola y la supervivencia global aumentó de un 27% a 51%. En cuanto al cáncer rectal, en 1993 un estudio publicado por Rusia Berdov et Menteshashvili añadiendo HT regional a la radioterapia, confirmó un aumento en 5 años en la supervivencia global de 7% a 36% en comparación con la radioterapia sola [29]. Pero los resultados en el cáncer de recto avanzado son, por ahora, más controvertidos y así lo afirma una reciente revisión realizada por la Cochrane: "Para hacer una conclusión firme se necesitan más estudios que compraren quimio-radioterapia frente a hipertermia-radioterapia frente a quimio-radioterapia más hipertermia en ensayos clínicos aleatorizados, y bien seleccionados. El modo de administrar la HT variaba ampliamente, lo que hace que la comparación de los resultados sea muy difícil. Además la selección de pacientes con cáncer de recto localmente avanzado debe hacerse de acuerdo a las nuevas técnicas (resonancia magnética, tomografía computerizada de abdomen)" [30].

El efecto de la hipertermia parece especialmente valiosa para los pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado, donde la tasa de control local aumentan del 57 al 83%, el control local a 3 años mejoró de 41% a 61% en el estudio de Van de Zee, y la supervivencia global a los 3 años del 27% al 51% [26]. Una reciente revisión de la Cochrane concluyó [31]. : "Teniendo en cuenta el número limitado de pacientes disponibles para el estudio, la sobre-representación del estadio IIIB de la FIGO y los defectos metodológicos que presentaba, no era posible sacar conclusiones definitivas sobre el efecto beneficioso que la HT añadió a la radioterapia estándar. La toxicidad grave asociada al tratamiento (grados 3-4), parecía no verse afectada por la adición de la HT a la radioterapia estándar. Sin embargo, ante los datos disponibles, se observa una tendencia hacia un aumento de la tasas de control local y la tasa de supervivencia global, siendo así superiores en los pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado en los que se añade hipertermia a la radioterapia estándar que en aquellas pacientes que no la reciben. Aunque los datos disponibles solo pueden ser aplicados principalmente para pacientes con enfermedad en estadio IIIB de la FIGO, las consideraciones radiobiológicas sugieren un posible beneficio para su uso en otros estadios avanzados".

Además, hay algunos estudios clínicos que han investigado la correlación entre los parámetros térmicos de la hipertermia y el resultado clínico, sin poder llegar a un consenso. Tanto la Universidad de Stanford y como la Universidad Thomas Jefferson hicieron unos ensayos aleatorios con el fin de responder a la pregunta de cuantas sesiones de hipertermia (una o dos) deben aplicarse por semana. La respuesta a esta pregunta por ambas Universidades resulto ser que el número de sesiones por semana no marcaba una diferencia significativa en la tasa de respuestas completas. Ambos ensayos demostraron que el único parámetro térmico a correlacionar con el control local fue  $T_{min}$  (que se define como la temperatura mínima que alcanza el tumor durante la sesión de HT). Más concretamente, según la Universidad de Stanford cuando  $T_{min} > 41^{\circ} C$  es

cuando parece haber mejoras tasas de control local. Pero hasta la fecha no hay un consenso claro ni un acuerdo sobre su aplicación [32].

En la actualidad, la combinación de la hipertermia y la quimioterapia o la radioterapia o radio-quimioterapia se está investigando en el contexto de ensayos clínicos (fase II / III), con el fin de mejorar el control local del tumor y la supervivencia libre de recaída en pacientes con tumores de alto riesgo o avanzado de diferentes estirpes.

Los resultados obtenidos hasta la fecha han confirmado las expectativas generadas por los resultados de los estudios experimentales. Estos resultados justifican el uso de la hipertermia como parte del tratamiento estándar en estas localizaciones descritas, en las que su eficacia se ha probado y, además, para iniciar nuevos estudios con otros tumores. La hipertermia es sin duda un enfoque prometedor y merece más atención de la que ha recibido hasta ahora [33].

Sin embargo aún queda mucho camino por recorrer, puesto que la dosificación y estandarización de tratamiento sigue siendo un problema importante [34].

Todos los estudios apuntan en un sobrecalentamiento del tejido tumoral, pero las definiciones estrictas en la duración de las sesiones y la temperatura a alcanzar difieren de unos estudios a otros.

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

La hipertermia como tratamiento combinado con la radio y / o quimioterapia resulta más eficaz que dichos tratamientos por si solos. Analizaremos los diversos patrones de respuesta en función del tipo y estadio del tumor y su factibilidad de implementación en hospitales del Sistema Sanitario Público Andaluz.

## **OBJETIVOS**

### Objetivo principal:

Evaluar de forma prospectiva en condiciones de uso clínico estándar el beneficio clínico en cuanto a respuesta al tratamiento (control tumoral local y/o regional, grado de cito-reducción de carga tumoral como objetivos primarios) de los pacientes tratados con hipertermia asociado a radio y/o quimioterapia, respecto de una cohorte retrospectiva tratada sin hipertermia, en 9 localizaciones tumorales, tratados de forma radical o incluso tumores metastáticos o avanzados con tratamiento con carácter paliativo (Ca. Cérvix, Ca. Próstata, cáncer vesical, Ca. Páncreas, cáncer de localización en cabeza y cuello no operable, tumores cerebrales, cáncer de recto preoperatorio, mama avanzada no operable de entrada (en tratamiento neoadyuvante) y pulmón no microcítico).

### Objetivos secundarios:

1. Analizar el beneficio en supervivencia libre de progresión, libre de recidiva y cáncer específico y global.
2. Analizar de las toxicidades asociadas en el tratamiento con hipertermia profunda local.

3. Analizar la factibilidad del tratamiento en un Hospital de la sanidad pública
4. Estudiar la mejora de la calidad de vida de los pacientes y grado de aceptación del tratamiento.
5. Analizar la calidad del tratamiento con hipertermia, mediante el estudio experimental de la distribución de la onda de radiofrecuencia en un maniquí y controles de área de los parámetros físicos relacionados con el tratamiento.

## **DISEÑO DEL PROYECTO**

### 1. Tipo de diseño:

Estudio cuasi experimental, con grupo de control retrospectivo.

El estudio constará de dos fases:

- 1ª) Curva de aprendizaje en el uso del equipo.
- 2ª) Comparativo en las patologías elegidas del tratamiento con hipertermia asociada, respecto de la cohorte control retrospectiva, sin tratamiento de hipertermia.

### 2. Ámbito de estudio:

Ámbito sanitario que cubre el Hospital Regional de Málaga y el Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva.

### 3. Sujetos de estudio:

Pacientes atendidos en el Servicio de Oncología Radioterápica del H Regional de Málaga o en el Servicio de Oncología Radioterápica del H Juan Ramón Jiménez.

El grupo control será seleccionado entre los pacientes que acudieron a estas consultas durante el 2012.

El grupo de control se buscará por cada caso que se trate, en cada centro, de entre los pacientes tratados en ese centro en el 2012. Los casos tratados con hipertermia se reclutarán en cada centro, con intención de que se recluten la mitad en cada centro, pero si hay problemas de reclutamiento, como este es competitivo, se pueden reclutar por orden de inclusión, aunque no sean el mismo número en cada centro, al ser parecido el número de pacientes atendidos en ambos hospitales.

### 4. Criterios de inclusión :

Para ser elegibles a participar en este estudio los pacientes deben cumplir los siguientes requisitos:

1. Se ha informado debidamente al paciente, se le ha dado el tiempo suficiente y la oportunidad para considerar su participación y ha otorgado su consentimiento Informado mediante la firma del mismo.
2. Ser pacientes mayores de 18 años diagnosticados de cáncer de alguna de las 9 localizaciones incluidas en este estudio.
3. Esperanza de vida estimada debe ser mayor a 6 meses según el criterio del médico responsable para poder observar los efectos de la HT
4. El paciente está dispuesto y es capaz de completar y entender el tratamiento así como en la primera consulta y sucesivas sesiones de HT (pudiendo recibir hipertermia o no según cohorte).

### 5. Criterios de exclusión

Los pacientes que presenten alguna de los siguientes criterios no podrán entrar a participar en el estudio:

1. Pacientes portadores de electroestimuladores cardiacos (marcapasos ) o electrodos implantados
2. Pacientes con derrames (pleurales o ascitis) masivos
3. Pacientes portadores de prótesis para válvulas cardiacas.
4. Heridas abiertas, abscesos, daños en la piel, quemaduras recientes
5. Pacientes que no sean capaces de aguantar 1h tumbados o la duración del tratamiento.
6. Pacientes durante el ciclo menstrual, por riesgo de hemorragia y embarazadas.
7. Alteraciones en la sensibilidad de la piel (denervaciones...) o con lesiones de los nervios.

#### 6. Calculo del Tamaño de la muestra:

Para conseguir una potencia del 80% para detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula  $H_0: p_1 = p_2$  mediante una prueba  $\chi^2$  bilateral para dos muestras independientes, teniendo en cuenta que el nivel de significación es 5%, y para un beneficio clínico en cuanto a respuesta al tratamiento en el grupo experimental de alrededor de un 20% y que la proporción de controles respecto las unidades experimentales es de 2:1, será necesario incluir 97 pacientes en el grupo experimental y 196 pacientes en el grupo control, totalizando 293 pacientes en el estudio.

Para la primera fase del estudio se incluirán 20 pacientes.

#### 7. Descripción de las variables de evaluación en el estudio (Ver apartado de anexo)

Edad, sexo, estado general, diagnostico anatomopatológico, estadio, tratamiento estándar realizado, marcadores tumores específicos del tumor (si los expresa el tumor).

Variables relacionadas con la factibilidad y confort con el tratamiento.

Variables relacionadas con las características del tratamiento de hipertermia (escala internacional de toxicidad de hipertermia de la CTCAE).

Variables relacionadas con la toxicidad (criterios toxicidad CTCAE.4 y de toxicidad de la RTOG).

Variables de respuesta (grado de respuesta, control local, recidiva (local o a distancia), supervivencia libre de recidiva, supervivencia libre de progresión, supervivencia global, supervivencia cáncer específica.

Variables relacionadas con los parámetros físicos de las ondas de radiofrecuencia.

Ver anexo de variables recogidas en el cuaderno de datos.

#### 8. Plan de desarrollo del estudio

Las fases previstas y el rol que desempeña cada centro en este estudio serán:

Los dos centros harán el mismo trabajo.

Durante la primera fase se cumplirá con las recomendaciones internacionales que exigen una curva de aprendizaje de 20 pacientes (de manera análoga a como en el ganglio centinela en la mama que se exigen 50 casos para que se complete la curva de aprendizaje). Se pasara el cuestionario descrito en el anexo IV y V.

- Consulta inclusión en el estudio: como paso previo a la inclusión del sujeto en el estudio se realizará un proceso de screening para comprobar que el sujeto cumple todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión realizándose las siguientes acciones:

- Revisión de la historia clínica y exploración física del sujeto. Se recogerán los datos siguientes (edad, sexo, estado general (Karnofsky Performance Estatus),

lugar del tumor primario, estadio, tratamiento RT-QT previsto, tratamiento hormonal (si/no), valor de los marcadores tumorales, si los expresa.

- Si el sujeto cumple todos los criterios inclusión y ninguno de los de exclusión se le informará de las características del estudio, informándole que recibirá tratamiento con HT y se le invitará a participar en el estudio. Se le hará entrega de una copia del consentimiento Informado una vez haya sido firmado.

- Tratamiento: En este estudio el tratamiento radioterápico y quimioterápico se prescribe de la manera habitual, de acuerdo a las condiciones normales de la práctica clínica, no viéndose modificado por la condición de recibir hipertermia. La decisión de prescribir un esquema de tratamiento determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio.

Posteriormente los pacientes participantes en el estudio recibirán hipertermia asociada al tratamiento estándar para su tumor, y en los casos control, se obtendrán los datos de forma retrospectiva, de los pacientes tratados en el año 2012. Se notificarán, a efectos de control de calidad del estudio, los rechazos al tratamiento y pacientes no candidatos al mismo.

Manejo clínico: el tratamiento para las diferentes patologías que se van a incluir en este estudio será el que se aplica en la práctica habitual. Después de la primera consulta y una vez valorada por el médico responsable la indicación de administrar un tratamiento radioterápico y/o quimioterápico se llevarán a cabo los pasos normales que suelen suceder (en el caso de la radioterapia: TAC de simulación, determinación del volumen blanco, dosis de prescripción y fraccionamiento, planificación dosimétrica, administración del tratamiento radioterápico. En el caso de la quimioterapia en combinación con la radioterapia se prescribirá el fármaco según el uso habitual del mismo ajustado al peso y talla del paciente).

Esquema de hipertermia: se aplicará un total de 6-10 sesiones a cada participante del estudio. Las sesiones serán de 1h de duración cada una en días alternos de la semana (2 a 3 semanales) y durante el transcurso de su tratamiento radio y/o quimioterápico que tenga prescrito por su médico responsable.

La máquina de hipertermia será HY-DEEP 600WM cedida para el estudio por Magna-med systems.SL.

La hipertermia la aplicará por los facultativos participantes en el estudio, ayudados por un médico becario, con título de médico especialista en Oncología Radioterápica y que posea conocimiento o haya sido entrenado en técnicas de hipertermia profunda oncológica, auxiliado por el personal de enfermería del Servicio de Oncología Radioterápica.

Los efectos secundarios que pueden presentarse son generalmente muy leves. Ocasionalmente puede producirse leves reacciones como enrojecimiento cutáneo y/o ligeras quemaduras en la piel, tal como hemos referido en la revisión bibliográfica.

- Consultas sucesivas: las visitas de seguimiento se realizarán tal y como se harían en la práctica habitual y se usarán las pruebas de imagen que se harían habitualmente para la evaluación de la respuesta a tratamiento hipertérmico en contraposición a los pacientes que no la hayan recibido.

9. Criterios de interrupción del estudio por parte de los sujetos:

- Se entiende como finalizado el seguimiento cuando se produce el fallecimiento del sujeto que participa en el estudio.

- Al retirar el sujeto su consentimiento en cualquier momento sin tener que justificarlo.

Todas las finalizaciones de seguimiento de los pacientes serán recogidas y documentadas.

10. Definición de “inicio del estudio” y “fin del estudio”

La fecha de inicio será el día en que se reclute al primer paciente para el estudio.

La fecha de finalización coincidirá con la última visita prevista dentro del estudio del último paciente reclutado.

11. Análisis estadístico

Análisis estadístico descriptivo e inferencial y análisis de regresión uni y multivariante:

Inicialmente se realizará un análisis descriptivo de las variables del estudio, los valores de las variables continuas se resumirán en una tabla donde se mostrarán sus correspondientes medias, desviación estándar o medianas según la distribución de la variable sea o no simétrica, rango de valores: máximo y mínimo. Las variables categóricas se presentarán en frecuencias absolutas y frecuencias relativas. Para analizar las diferencias observadas en las frecuencias de las variables de interés son estadísticamente significativas, en el caso de variables cualitativas se evaluarán mediante el test de la Chi-cuadrado o a través de la prueba exacta de Fisher en el caso de que el porcentaje de valores esperados menores de 5 supere el 20%. Se calculará la razón de ventajas (odd ratio) y sus correspondientes intervalos de confianza al 95% para el caso de tablas bidimensionales.

En el caso de que se estudien las diferencias entre variables cuantitativas continuas se aplicará el test de la T de Student siempre que se satisfaga la condición de normalidad (se comprobará mediante el test de Shapiro-Wilk) y en caso contrario se aplicarán los correspondientes test no paramétricos.

Para estudiar las variables recogidas de estos pacientes a lo largo del tiempo aplicaremos un modelo ANOVA de un factor con medidas repetidas. Para comprobar que se satisface el supuesto de que las varianzas de las diferencias entre cada dos niveles del factor son iguales se aplicará la prueba de esfericidad de Mauchly. También se comprobará la normalidad de los residuos mediante la prueba de Shapiro-Wilk. En el caso de que se encuentren diferencias estadísticamente significativas entre los valores de las variables contrastadas medidas en los diferentes tiempos, se compararán los distintos niveles del tiempo ajustando los resultados mediante la corrección de Bonferroni.

Se realizará un análisis multivariante con regresiones logísticas paso a paso para identificar las variables predictoras de las variables dependientes de interés controlando por los posibles factores de confusión e interacciones. Mediante la regresión de Cox se determinará la probabilidad del suceso de interés en función de las variables independientes y del tiempo que transcurre hasta que ocurre dicho suceso.

Los análisis estadísticos se realizarán con el software R.

12. Plan de trabajo:

La duración de la participación de los sujetos en el estudio será de 3 meses, después de recibir el tratamiento con hipertermia, para la primera evaluación de los objetivos principales y de 12 meses en las variables secundarias, en función del tipo de tumor.

Duración del proyecto:

Reclutamiento de pacientes y recogida de datos: 12 meses.

Análisis de datos e informe estadístico: 1 mes.

Redacción del manuscrito e informe final: 2 meses.

13. Cronograma. (ver anexo)

## **PLAN DE DIFUSIÓN Y DIVULGACIÓN**

Se analizarán los datos y se publicarán en forma de abstract en congresos nacionales y/o internacionales relacionados con la oncología e hipertermia y se remitirán para su publicación en las revistas nacionales e internacionales relacionadas con la oncología (CTO, Tumori, IJRBP, JCO) o la hipertermia (Int J Hyperthermia).

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Se pedirá el consentimiento informado por escrito a todos los pacientes, de acuerdo con las regulaciones nacionales e internacionales (código Deontológico, declaración de Helsinki, Seúl 2008). Tanto los datos clínicos, como los obtenidos del paciente y sus muestras biológicas serán anonimizados y estarán protegidos de acuerdo a lo establecido Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

## **BIBLIOGRAFÍA**

Se valorará que la bibliografía sea pertinente al tema propuesto y que esté actualizada conteniendo las últimas publicaciones en relación al tema propuesto (años 2011-2012). También se valorará la citación de las referencias bibliográficas a lo largo del proyecto. (Máximo 2 páginas)

1. Dewhirst MW, et al. Re-setting the biologic rationale for thermal therapy. *Int J Hyperthermia* 2005 (21):8–779. Reviews the history of clinical and experimental hyperthermia and defines the basis for future clinical investigations.
2. Hall EJ, Roizin-Towle L. Biological effects of heat. *Cancer Res* 1984; 44(10 Suppl):4708s–4713s. [PubMed: 6467224]
3. Moyer HR, Delman KA. The role of hyperthermia in optimizing tumor response to regional therapy. *Int J Hyperthermia* 2008;24(3):251–61. [PubMed: 18393003]
4. Mario Palazzi, Sergio Maluta, Stefano Dall’Oglio, and Mario Romano. The role of hyperthermia in the battle against cancer. *Tumori*, 96: 902-910, 2010
5. Fajardo LF. Pathological effects of hyperthermia in normal tissues. *Cancer Res* 1984; 44: 4826s–4835s.
6. DeNardo GL, DeNardo SJ (2008) Update: turning the heat on cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 23(6):671–680
7. Streffer C. Molecular and cellular mechanisms of hyperthermia. In Seegenschmiedt MH, Fessenden P, Vernon CC (eds): *Thermoradio-therapy and Thermochemotherapy Volume 1*. Berlin: Springer Verlag 1995; 47 –74. *Annals of Oncology*
8. Van der Zee J. Heating the patient: a promising approach?. In *Annals of Oncology* 13: 1173–1184, 2002
9. Calderwood SK, Theriault JR, Gong J. How is the immune response affected by hyperthermia and heat shock proteins? *Int J Hyperthermia* 2005;21(8):713–6.
10. Joseph J. Skitzki, Elizabeth A. Repasky, and Sharon S. Evans. Hyperthermia as an immunotherapy strategy for cancer. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009 June ; 10(6): 550–558
11. Calderwood SK, Ciocca DR. Heat shock proteins: stress proteins with Janus-like properties in cancer. *Int J Hyperthermia* 2008;24(1):31–9. [PubMed: 18214767]
12. Turtle CJ, Hart DN. Dendritic cells in tumor immunology and immunotherapy. *Curr Drug Targets* 2004;5(1):17–39. [PubMed: 14738216]
13. Somersan S, et al. Primary tumor tissue lysates are enriched in heat shock proteins and induce the maturation of human dendritic cells. *J Immunol* 2001(167):9–4844.
14. S. Triantopoulou. et al. Radiotherapy in conjunction with superficial and intracavitary hyperthermia for the treatment of solid tumors: survival and thermal parameters. *Clin Transl*

Oncol (2013) 15:95–105.

15. Mario Palazzi et al. The role of hyperthermia in the battle against cancer. *Tumori*, 96: 902–910, 2010

16. Hetzel FW, Mattiello J. Interactions of hyperthermia with other modalities. In Paliwal BR, Hetzel FW, Dewhirst MW (eds): *Medical Physics Monograph no. 16. Biological, Physical and Clinical Aspects of Hyperthermia*. College Park, MD: American Institute of Physics 1987; 30–56

17. Manning MR, Cetas TC, Miller RC et al. Clinical hyperthermia: results of a phase I trial employing hyperthermia alone or in combination with external beam or interstitial radiotherapy. *Cancer* 1982; 49: 205–216.

18. Dunlop PRC, Hand JW, Dickinson RJ, Field SB. An assessment of local hyperthermia in clinical practice. *Int J Hyperthermia* 1986; 2: 39–50.

19. Gabriele P, Orecchia R, Ragona R et al. Hyperthermia alone in the treatment of recurrences of malignant tumors. *Cancer* 1990; 66: 2191–2195

20. Perez CA, Gillespie B, Pajak T et al. Quality assurance problems in clinical hyperthermia and their impact on therapeutic outcome: a report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 551–558.

21. Emami B, Scott C, Perez CA et al. Phase III study of interstitial thermoradiotherapy compared with interstitial radiotherapy alone in the treatment of recurrent or persistent human tumors: a prospectively controlled randomized study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 1097–1104.

22. Valdagni R, Amichetti M, Pani G. Radical radiation alone versus radical radiation plus microwave hyperthermia for N3 (TNM-UICC) neck nodes: a prospective randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 13–24.

23. Valdagni R, Amichetti M. Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymphnodes in stage IV head and neck patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 163–169.

24. Overgaard J, González González D, Hulshof MCCM et al. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. *Lancet* 1995; 345: 540–543.

25. Vernon CC, Hand JW, Field SB 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: 731–744.

26. Van der Zee J, González González D, Van Rhoon GC et al. for the Dutch Deep Hyperthermia Group. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2000; 355: 1119–1125.

27. Gonzalez Gonzalez D, van Dijk JD, Blank LE (1988) Chestwall recurrences of breast cancer: results of combined treatment with radiation and hyperthermia. *Radiother Oncol* 12(2):95–103
28. Zagar TM, Oleson JR, Vujaskovic Z, Dewhirst MW, Craciunescu OI, Blackwell KL, Prosnitz LR, Jones EL (2010) Hyperthermia combined with radiation therapy for superficial breast cancer and chest wall recurrence: a review of the randomised data. *Int J Hyperth* 26(7):612–617
29. Berdov BA, Menteshashvili GZ: Thermo-radiotherapy of patients with locally advanced carcinoma of the rectum. *Int J Hyperthermia*, 6: 881-890.
30. The Cochrane Collaboration: Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. JohnWiley & Sons, Ltd., 2009.
31. Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervical carcinoma. The Cochrane Collaboration, JohnWiley & Sons, Ltd. 2010.
32. Arcangeli G, Cividalli A, Nervi C, Creton G, Lovisolo G, Mauro F. Tumor control and therapeutic gain with different schedules of combined radiotherapy and local external hyperthermia in human cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9(8):1125–1134
33. Schlemmer M. Principles, technology and indication of hyperthermia and part body hyperthermia. *Radiologe*. 2004 Apr;44(4):301-9.
34. Arcangeli G, Nervi C, Cividalli A, Lovisolo GA (1984) Problem of sequence and fractionation in the clinical application of combined heat and radiation. *Cancer Res* 44(10 Suppl):4857s–4863s

## ANEXOS

	<b>ANEXO I. VARIABLES DEL CDR</b>
	<p>Guideline for the clinical application, documentation and analysis of clinical studies for regional deep hyperthermia Quality management in regional deep hyperthermia. G. Bruggmoser<sup>1</sup>, S. Bauchowitz<sup>2</sup>, R. Canters<sup>8</sup>, H. Crezee<sup>3</sup>, M. Ehmann<sup>4</sup>, J. Gellermann<sup>5</sup>, U. Lamprecht<sup>6</sup>, N. Lomax<sup>7</sup>, M.B. Messmer<sup>1</sup>, O. Ott<sup>2</sup>, S. Abdel-Rahman<sup>8</sup>, M. Schmidt<sup>2</sup>, R. Sauer<sup>2</sup>, A. Thomsen<sup>1</sup>, R. Wessalowski<sup>9</sup> and G. van Rhoon<sup>10</sup>. Strahlentherapie und Onkologie Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics© Urban &amp; Vogel 201210.1007/s00066-012-0176-2</p> <p>Se seguirán las recomendaciones de las guías internacionales:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Guidelines of WHO (<a href="http://www.who.int">http://www.who.int</a>),</li><li>• Guidelines of DEGRO (<a href="http://www.degro.org">http://www.degro.org</a>),</li><li>• Guidelines of ESHO (<a href="http://www.esho.info">http://www.esho.info</a>),</li><li>• Declaration of Helsinki (<a href="http://www.wma.net">http://www.wma.net</a>) and</li><li>• Guideline for Good Clinical Practice (GCP) (<a href="http://www.emea.eu.int.com">http://www.emea.eu.int.com</a>).</li></ul> <p>ANEXO I: Metodología e información que debe incluirse en cada paciente del estudio.</p> <p>Hyperthermia treatments are performed under the supervision and responsibility of a physician, e.g. a radiation oncologist, internal medicine specialist or a physician trained accordingly. During the application the hyperthermia, the physician is responsible for the following:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• past medical history,</li><li>• diagnosis and assessment of inclusion and exclusion criteria,</li><li>• creating an overall oncology plan that includes the hyperthermia treatment,</li><li>• imaging for preparation of the treatment (e.g. CT, MRI, PET and PET-CT),</li><li>• the clinical part of the hyperthermia planning, i.e. defining target volume, outlining the target volume, outlining of the organs at risk, planning approval,</li><li>• fractionation, i.e. the number, frequency and duration of hyperthermia treatments,</li><li>• medication,</li><li>• documenting the medical part of the treatment/intervention in case of complaints and</li><li>• decision on the ongoing quality of a hyperthermia application. Namely, is the thermal dose sufficient to continue the treatment, or does it need to be stopped or whether it is possible to adapt the treatment strategy.</li></ul> <p>It is emphasised that a qualified physician must supervise the hyperthermia treatments. It is also remarked that in addition to the mentioned qualification, practical training in form of active participating in at least 20 new patients at an established hyperthermia centre is required until an additional qualification in hyperthermia has been gained. Practical training includes treatment indication, therapy planning and setting-up of the initial and all following treatments. In case of a treatment of sedated patients there is a need of permanent physical presence of a physician</p>

with experience in intensive care.

#### Documentation of medical history

Example: information about disease, previous history and treatment planning

#### General information:

- patient identification
- date of birth
- patient identification number

#### Disease information:

- current disease
  - date of diagnosis: DDMMYYYY
  - examining physician
  - histology
  - medical history of current disease
    - first symptoms
    - date of first symptoms
    - duration of symptoms
    - Karnofsky status at time of diagnosis
    - previous diseases
    - other information
- family medical history (if relevant)
  - diseases suffered by family members (parents and siblings)
- co-existing diseases
  - diabetes mellitus: yes/no
  - heart disease: yes/no
    - if yes, heart failure: yes/no
  - thrombosis <□3 months (embolism risk)
  - Oedema in the therapy region or directly bordering it: yes/no

#### Personal information:

- occupation(s)
- social history
  - living situation
  - number of children
- alcohol consumption
- nicotine consumption (cigarettes, cigars, pipe smoking)
- height (m)
- weight (kg)
- pregnant: yes/no
- currently claustrophobic: yes/no

#### Clinical examination results:

- general condition

- external examination
- internal examination
- neurology

Previous therapies:

- pre-treatments
  - radiation therapy
  - chemotherapy

Justification for therapy:

- curative or palliative
- neoadjuvant: yes/no

Contraindications:

- pacemaker/defibrillator/neurostimulator: yes/no
- metal implants: yes/no
- other possible contraindications
  - burning: yes/no
  - abscess: yes/no
  - skin damage: yes/no
  - recent operation scar: yes/no

Consent form:

- written consent provided: yes/no

Objective of the treatment:

- treatment as part of a study or series of case studies: yes/no
  - description of the study or case studies
- information about the treatment volume based on the 3D imaging
  - target volume
  - risk volume

Treatment plan:

- radiation therapy
  - CT supported 3D planning
  - planned reference dose: xx.x Gy
  - fractionation: x times per week
  - fractionation dose: x.x Gy/week
- chemotherapy
  - details
- hyperthermia
  - information about the treatment volume
    - planning target volume (PTV)
    - positioning of the patient in the applicator (longitudinal, vertical)

- volume at risk
- verification
- probe thermometry, MR thermometry

## **ANEXO II. CONTROL DE CALIDAD DE LOS EQUIPOS DE HIPERTERMIA.**

A qualified physicist or engineer (e.g. medical physics experts or physicists and engineers trained accordingly) is responsible for the physical and technical aspects of the hyperthermia system. This area of responsibility includes the following:

- checking the control software,
- calibrating the probes,
- quality assurance and consistency checks on the hyperthermia system,
- documenting the device checks, failures and repairs,
- specifying the technical treatment parameters, i.e. frequency, target, power distribution on different channels, maximum power, phase distribution,
- positioning the applicator, in cooperation with the physician or radiology assistant or nurse,
- thermal dosimetry and
- intervention in case of technical failures.

Unidades de medida utilizadas en el tratamiento de hipertermia.

- TD43(T90) or CEM43 T90 (min),
- TD43(T50) or CEM43 T50 (min),
- Tmean, Tmin, Tmax, T90, T50, T20, T10 (°C) and
- the therapeutic time (in min; definition given in the Section 4.2.9),

Whereas the relevant parameter for preserving healthy tissue is:

- Tmax in normal tissue (°C).

Relevant features for repeating treatments are as follows:

- power, phase, offset and frequency,
- position of the patient,
- applicator and applicator type and
- position of the applicator.

Se seguirán los pasos indicados en la guía referenciada (ver antes), respecto a los pasos a seguir para la aplicación del tratamiento y los controles de calidad del mismo.

## **ANEXO III. VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO.**

- tumour response according to RECIST [Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (<http://www.RECIST.com>)] evaluated after 6 weeks of combined radiothermotherapy. For hyperthermia combined with chemotherapy evaluation after at least three chemotherapy cycles.

- tumour response (CR, PR, SD, PD) evaluated after 6 weeks with assistance from clinical examinations and/or imaging,
- local tumour control, i.e. percentage of tumours in CR at specified time intervals (1, 2, 3 years),
- time to progression (TTP),
- overall survival (OS) at specified time intervals,
- local event-free survival (LEFS) and
- disease-free survival (DFS).
- Toxicity:
  - Grade 3–4 acute toxicity (acute means treatment related toxicity occurring during treatment and/or continued up to six weeks after completing the treatment).
  - Grade 3–4 late toxicity (late means treatment related toxicity that lasted  $\geq 6$  months after completing the treatment).

#### **ANEXO IV. ESCALA DE MEDIDA DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS.**

The hyperthermia (in terms of these guidelines) is not a separate therapy mode but supplements systemic chemotherapy or radiation therapy. The unwanted effects of the combined treatment therefore correspond primarily to the spectrum of side effects of the chemotherapy or radiation therapy, although the side effects of the primary therapy can be intensified by tissue heating during hyperthermia. Classifying the degree of severity should follow the internationally established scoring systems.

- CTCAE version 4.03 for chemotherapy-associated side effects and
- RTOG version 2.0 for radiation-specific side effects.
- 

#### **ANEXO V. ESCALA DE MEDIDA DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS ESPECÍFICOS DEL TRATAMIENTO CON HIPERTERMIA.**

Unwanted higher temperature in the skin or the healthy tissue is the main risk, which is increased in patients with disturbed temperature sensitivity, for example in polyneuropathy. Low grade high temperatures are accompanied with false sensations or pain and skin irritation and/or local oedema. In the case of sustained overheating of tissue, depending on the severity, tissue damage and necrosis may result. The temperature threshold for such irreversible damage is 44–46 °C depending on the tissue type.

Classification of hyperthermia-specific side effects according to Common Toxicity Criteria Adverse Events (CTCAE) v.4.03 and Quality Management in Hyperthermia (QMHT)

	Degree					
	I	II	III	IV	V	
a. Acute side effects (during therapy)						
Skin pain	Slight pain	Moderate pain, limits everyday activities	Severe pain, which limits necessary activities of self-sufficiency of	–	–	CTCAE v4.03

			everyday life			
Abdominal pain	Slight pain	Moderate pain, limits everyday activities	Severe pain, which limits necessary activities of self-sufficiency of everyday life	–	–	CTCAE v4.03
Hot spots/heat build up	Simple removable, therapy can be completed as planned	Power reduction necessary, continuation of therapy is possible	Early termination of therapy, limitation of therapy time and temperature reached	Refusal/impossibility of continuing the therapy	Death	QMHT
Bolus pressure	Simple removable, therapy can be completed as planned	Power reduction necessary, continuation of therapy is possible	Early termination of therapy, limitation of therapy time and temperature reached	Refusal/impossibility of continuing the therapy	Death	QMHT
Claustrophobia	Simple removable, therapy can be completed as planned	Power reduction necessary, continuation of therapy is possible	Early termination of therapy, limitation of therapy time and temperature reached	Refusal/impossibility of continuing the therapy	Death	QMHT
<b>b. Subacute side effects (up to 6 months after therapy)</b>						
Skin pain	Slight pain	Moderate pain, limits everyday activities	Severe pain, which limits necessary activities of self-sufficiency of everyday life	–	–	CTCAE v4.03
Abdominal pain	Slight pain	Moderate pain, limits everyday activities	Severe pain, which limits necessary activities of self-sufficiency of everyday life	–	–	CTCAE v4.03

Oedema	Swelling, identified upon close inspection	Immediately recognizable swelling and deviation from the normal anatomical contour; limitation of activities of everyday life	Distinct deviation from the normal anatomical contour; the activities necessary for self-sufficiency of everyday life are limited	–	–	CTCAE v4.03
Burn	Minimum symptoms, no intervention indicated	Medical intervention necessary, minimum debridement indicated	Moderate up to greater debridement necessary or reconstruction required	Life-threatening consequences	Death	CTCAE v4.03
c. Late side effects (>□6 months after therapy)						
Skin pain	Slight pain	Moderate pain, limits everyday activities	Severe pain, which limits necessary activities of self-sufficiency of everyday life	–	–	CTCAE v4.03
Abdominal pain	Slight pain	Moderate pain, limits everyday activities	Severe pain, which limits necessary activities of self-sufficiency of everyday life	–	–	CTCAE v4.03
Oedema	Swelling, identified upon close inspection	Immediately recognizable swelling and deviation from the normal anatomical contour; limitation of activities of everyday life	Distinct deviation from the normal anatomical contour; the activities necessary for self-sufficiency of everyday life are limited	–	–	CTCAE v4.03
Burn consequences	Minimum symptoms, no	Medical intervention necessary,	Moderate up to greater debridement	Life-threatening consequences	Death	CTCAE v4.03

	intervention indicated	minimum debridement indicated	necessary or reconstruction required			
Example of data recording for the hyperthermia treatment of a rectal carcinoma. Selected codes for different termination criteria, e.g., 0: none, 1: hot spot, 2: bolus pressure, 3: exhaustion of patient, 4: circulatory decomposition, 5: other medical reason, 6: equipment failure/defect						
Name & address						
Date of birth						
Patient ID						
Fraction number						
Therapy date						
Applicator						
Treatment period (min)						
Therapeutic treatment period (min)						
Pmax (W)						
Pmean (W)						
Tumour probe (In an example for a rectal probe)				Tumour Tmean (°C)		
				Tumour Tmin (°C)		
				Tumour Tmax (°C)		
Mean values				Tumour T20 (°C)		
				Tumour T50 (°C)		
				Tumour T90 (°C)		
				CEM43T90 (min)		
Bladder Tmax (°C)						
Rectum Tmax (°C)						
Vagina Tmax (°C)						
Groin Tmax (°C)						
Termination criterion (This is documented in the patient folder)						
Comment (In free text for patient folder)						

## ANEXO VI. CRONOGRAMA.

	M 1	M 2	M 3	M 4	M 5	M 6	M 7	M 8	M 9	M 10	M 11	M 12	M 13	M 14	M 15	M 16	M 17	M1 8	
Reclutamiento																			
Tratamiento																			
Seguimiento																			
Análisis de datos. Informe estadístico																			
Análisis Final																			