

Hipertermia: otra terapia del cáncer

Agustín López-Espinosa Plaza*, Cristina Mata García**, Ismael Herruzo Cabrera***.

*Enfermero. Hospital Regional de Málaga. **Enfermera. Hospital Virgen de la Victoria de Málaga.

***Oncólogo radioterápico. Hospital Regional de Málaga.

Resumen

Se define la hipertermia la elevación artificial y controlada de la temperatura en el interior de un tumor, sin superar los límites de tolerancia de los tejidos sanos vecinos. Dicho tratamiento, realizado en 10 sesiones 2-3 veces por semana, se quiere analizar comparándolo al oncológico estándar. Se pretende valorar la factibilidad de su implementación en hospitales del Sistema Sanitario Público Andaluz y el grado de tolerancia de los pacientes. Se realiza un estudio cuasi-experimental de tratamiento con hipertermia, con grupo control de pacientes afectados de tumor primario y tumores metastásicos con una supervivencia esperada mayor a 6 meses en el hospital Regional de Málaga. Como variables, nº de pacientes, edad, sexo, áreas de tratamiento, grado de satisfacción, confort y toxicidad: quemazón, picor y dolor. Se llega a la conclusión que el tratamiento es factible su implantación en hospitales públicos. En una fase posterior se realizará una comparación de resultados con un grupo control de pacientes no tratados con hipertermia.

Palabras clave: hipertermia, quimioterapia, radioterapia, toxicidad y tumor.

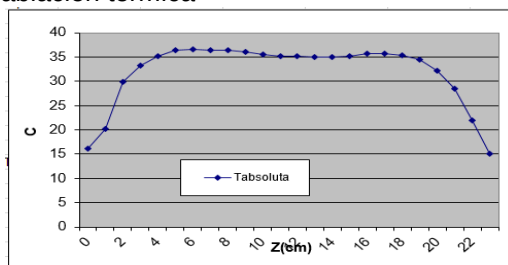
Abstract

Hyperthermia is defined as the artificial and controlled elevation of the temperature inside a tumor, without exceeding the tolerance limits of adjacent healthy tissues. That treatment, performed in 10 sessions, 2-3 times a week, is what we want to analyze, comparing it to standard oncological care. The feasibility of its implementation in Andalusian Public Health System and tolerance level are expected to be valued. A quasi-experimental study of hyperthermia treatment was carried out at the Regional Hospital of Malaga with a control group of patients with primary tumors and metastatic tumors with more than 6 months expected survival. The variables used in the study are: number of patients, age, sex, treatment areas, degree of satisfaction, comfort and toxicity (burning, itching and pain). We have come to the conclusion that the implantation of the treatment is feasible in public hospitals. Later on, these results will be compared with a control group of patients not treated with hyperthermia.

Keywords: chemotherapy, hyperthermia, radiotherapy, toxicity and tumor.

Introducción

Se define como hipertermia (HT) la elevación artificial y controlada de la temperatura en el interior de un tumor, entre 40-44 °C, sin superar los límites de tolerancia de los tejidos sanos vecinos. Temperaturas > 45° C se utilizan para la ablación térmica¹



y la réplica del ADN. La HT actuaría a través de varios mecanismos de acción:

1. A $\geq 40^\circ\text{C}$, produce desnaturalización de las proteínas⁷:

- Alteraciones en las estructuras moleculares de las membranas y citoesqueleto celular.
- Lesión en las proteínas que reparan el daño producido en el ADN.
- Aumento de la entrada de nanopartículas transportadoras de fármacos (liposomas), macromoléculas (fármacos antimonoclonales), polímeros transportadores de fármacos (Farmacología Intracelular).

2. La HT aumenta la perfusión sanguínea y oxigenación de las células tumorales hipóxicas⁸:

- La acción de la RT se convierte en 1,5-5 veces más eficiente (las células hipoxigenadas son hasta 3 veces más radioresistentes).

3. La HT tiene una acción citotóxica directa sobre el cáncer⁸:

- Los tejidos tumorales calentados a 43°C sufren apoptosis y los normales de alrededor, perfundidos adecuadamente, pueden ser enfriados.
- La HT actúa preferentemente en un pH ácido (2-4) y en la fase S de el ciclo celular, cuando las células son más radioresistentes.

4. Actuación sobre el sistema inmune:

El organismo lucha contra las células tumorales por varios mecanismos estimulados por la HT^{1,9,10}:

- Generación de las HSPs (heat stress proteins).
- Activación de las células presentadoras de antígeno (activando las células dendríticas).
- Cambios en la población y el tráfico de linfocitos
- Se promueve la activación de células NK (natural killers).

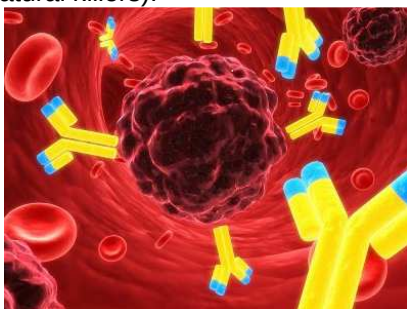


Figura 1

5. La RT/QT y la HT son complementarios en su acción:

La RT forma radicales libres, que dañan el ADN de las células tumorales. La HT obstaculiza su reparación⁸

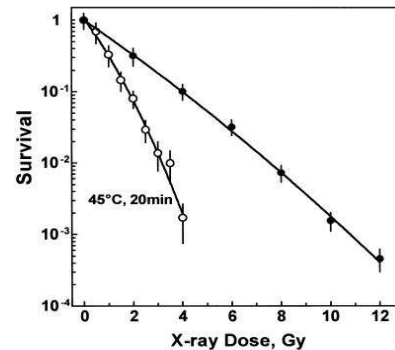


Gráfico 2. El-Awady 2001 Nucleid Acids Res 2001 May 1;29(9):1960-66

- Potencia la acción de la QT ya que la HT afecta a las células hipóxicas y en acidosis.⁸

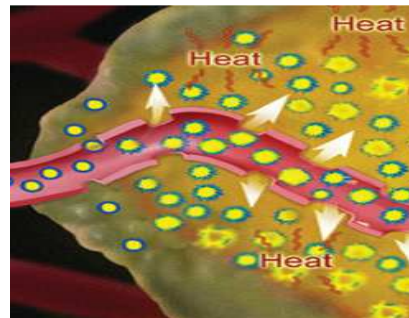


Figura 2

Table Thermal enhancement ratio (TER) of selected chemotherapeutic agents			
Drug	Treatment time (min)	TER	
		41.5 °C	43.5 °C
Cisplatin	30	1.48	1.59
Cyclophosphamide	30	2.28	2.74
Ifosfamide	30	1.52	–
Ifosfamide	90	3.60	–
Melphalan	30	3.60	–
BCNU	30	2.27	2.71
Bleomycin	30	1.24	1.65
Mityomycin C	30	1.05	–
5-Fluorouracil	30	1.0	1.0
Doxorubicin	30	1.0	1.0

Data taken from Urano et al.¹⁰³

Tabla 1

Se pueden utilizar distintas técnicas de administración de calor (Tabla 2):

- **Local Invasiva:**

Intraluminal cuando se introduce la antena en una cavidad, por ejemplo, en esófago o recto.

Intestinal cuando se introduce la antena en los tejidos.

- **Local No Invasiva:**

Capacitativa cuando se aplican las antenas sobre la piel. Es la que se utiliza en el estudio.

Radiante, las antenas no contactan con el cuerpo.

- **Cuerpo completo:** se introduce el paciente dentro de una cabina que contiene múltiples antenas a ambos lados.
- **Perfusión:** mediante circulación extracorpórea.

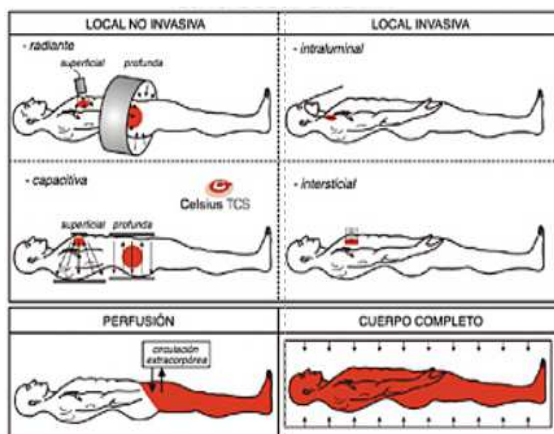


Tabla 2

Objetivos

1) Evaluar de forma prospectiva el beneficio clínico en los pacientes tratados con HT asociado a RT/QT:

- Respuesta al tratamiento (control tumoral local y/o regional y grado de citoreducción de carga tumoral como objetivos primarios) y grado de toxicidad asociada.
- Factibilidad de implementación en hospitales del Sistema Sanitario Público Andaluz.
- Tolerancia del paciente durante su aplicación.
- Control de calidad del equipo de HT (por el Servicio de Radiofísica).

2) Comparar los datos con una *cohorte retrospectiva* de pacientes tratados sin HT, en una fase posterior.

Material y Método

Estudio cuasi-experimental de factibilidad de la asociación del tratamiento con hipertermia profunda local a tratamientos de RT, QT o combinación de ambos y descripción de los patrones de respuesta en el Hospital Regional de Málaga. El periodo comprende desde noviembre de 2013 hasta abril de 2015.

La población de estudio son pacientes afectados de tumor primario y tumores metastásicos con una supervivencia esperada mayor a 6 meses. Las variables de estudio son nº de pacientes, edad, sexo, áreas de tratamiento, grado de satisfacción, confort y toxicidad: quemazón, picor y dolor.

Las localizaciones a estudiar son:

- Ca. cérvix/útero, adenoma. próstata, ca. vesical.
- Ca. páncreas, Ca. cabeza y cuello no operable.
- Tumores cerebrales, Ca. de recto preoperatorio.
- Ca. de mama avanzada no operable de entrada (en tratamiento neoadyuvante) / recidiva.
- Ca. de pulmón no microcítico.
- Tratamiento paliativo de distintas localizaciones.

Criterios de inclusión:

1. Ser >18 años diagnosticados de cáncer de alguna de las nueve localizaciones incluidas en este estudio.
2. Esperanza de vida estimada mayor a 6 meses, para poder observar los efectos de la HT.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con marcapasos o desfibriladores cardíacos (*situar las palas a suficiente distancia*).
2. Pacientes con derrames (pleurales o ascitis) masivos.
3. Pacientes portadores de prótesis para válvulas cardíacas.
4. Heridas abiertas, abscesos, daños en la piel, quemaduras recientes.
5. Incapacidad de permanecer 1 h en decúbito, con las antenas aplicadas.
6. Periodo de ciclo menstrual (riesgo de hemorragia), embarazo o tumor ginecológico con sangrado activo.
7. Alteraciones en la sensibilidad de la piel (denervaciones, anestesia...) o lesiones de los nervios.

Esquema de tratamiento con hipertermia:

- El equipo de tratamiento es HY-DEEP 600WM cedida para el estudio por Magna-Medic systems. SL.



Figura 3

- 10 sesiones en cada localización tumoral.
- Sesiones de 1h de duración en días alternos de la semana (2-3 por semana).
- Se podría repetir el curso de sesiones a juicio del investigador.
- Se utilizan 2 antenas que se colocan a ambos lados del órgano que se quiere tratar y que emiten ondas de radiofrecuencia de 13.56 MHz (Figura 4).

paciente no siente dolor o sensación de buena tolerancia, es decir, si el paciente no siente dolor o sensación de quemadura, hasta llegar a las siguientes dosis máximas:

- 400 W: mama, abdomen, pelvis.
- 150 W: cabeza/cuello.
- 75 - 150 W: glioblastoma.
- Antenas utilizadas:
Pequeñas (19 cm ϕ): en cabeza-cuello y cerebro.
Grandes (27 cm ϕ): en tórax, pelvis, mamas.



Figura 4



- Dosis suministradas (Figura 5). Se comienza con potencias bajas y se van incrementando cada 15 min si hay buena tolerancia, es decir, si el

Tabla 3
Escala para medir el **grado de toxicidad** validadas por la Sociedad Europea de Hipertermia Oncológica (ESHO).

Escala de Grados de toxicidad aguda					
Grados:	I	II	III	IV	V
Dolor cutáneo	Dolor ligero.	Dolor moderado, limita actividades de la vida diaria.	Dolor intenso, limita actividades necesarias para la autosuficiencia en la vida diaria.		
Dolor abdominal	Dolor ligero.	Dolor moderado, limita actividades de la vida diaria.	Dolor intenso, limita actividades necesarias para la autosuficiencia en la vida diaria.		
Quemazón	Fácil extraíble, el tratamiento puede ser completado como estaba previsto.	Necesaria la reducción de la potencia, la continuación del tratamiento es posible.	Terminación temprana del tratamiento, limitación del tiempo de tt° y temperatura alcanzada.	Denegación/imposibilidad de continuar el tratamiento.	Muerte
Presión	Fácil extraíble, el tratamiento puede ser completado como estaba previsto.	Necesaria la reducción de la potencia, la continuación del tratamiento es posible.	Terminación temprana del tratamiento, limitación del tiempo de tt° y temperatura alcanzada.	Denegación/imposibilidad de continuar el tratamiento.	Muerte
Claustrofobia	Fácil extraíble, el tratamiento puede ser completado como estaba previsto.	Necesaria la reducción de la potencia, la continuación del tratamiento es posible.	Terminación temprana del tratamiento, limitación del tiempo de tt° y temperatura alcanzada.	Denegación/imposibilidad de continuar el tratamiento.	Muerte

Escala de Grados de toxicidad subaguda y crónica					
Grados:	I	II	III	IV	V
Dolor cutáneo	Dolor ligero.	Dolor moderado, limita actividades de la vida diaria.	Dolor intenso, limita actividades necesarias para la autosuficiencia en la vida diaria.		
Dolor abdominal	Dolor ligero.	Dolor moderado, limita actividades de la vida diaria.	Dolor intenso, limita actividades necesarias para la autosuficiencia en la vida diaria.		
Edema	Hinchazón, identificación a la inspección.	Hinchazón, inmediatamente reconocible y desviación desde el contorno anatómico normal; limita actividades de la vida diaria.	Visible desviación del contorno anatómico normal; limita actividades necesarias para la autosuficiencia en la vida diaria.		
Quemadura	Síntomas mínimos, ninguna intervención indicada.	Intervención médica necesaria, desbridamiento mínimo indicado.	Requerido desbridamiento moderado-mayor o reconstrucción.	Consecuencias potencialmente mortales.	Muerte

Tabla 4

Registros de enfermería al inicio del tratamiento y al seguimiento



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL

Servicio de Oncología Radioterápica
Hipertermia Profunda por Radiofrecuencia

• Fecha: _____
• Médico que prescribe: _____
• Consentimiento informado SI ☐ NO ☐
• Alergias: _____
• Área de tratamiento con Hipertermia: _____
Tratamiento de mantenimiento para neoplasias
Nº de Sesiones _____ Tiempo de tratamiento por sesión _____ minutos
• Control de constantes:

Peso	T. Arterial
Talla	F.C.
	T. Axilar

• Tratamiento RT: fecha de inicio _____ Nº de sesiones _____
• Portador de: Prótesis metálicas SI ☐ NO ☐ Tipo _____ Audífono SI ☐ NO ☐ Lentes SI ☐ NO ☐

Ubicación de Prótesis Metálicas **ROD**

Ubicación de ANTENAS **AXIL**

Parte del cuerpo: ☐ Abdomen ☐ Pecho
☐ Cabeza ☐ Extremidades
Tipo de antena: ☐ Pequeña ☐ Grande ☐ Combinada

OBSERVACIONES:

Abdo -

FICHA DE SEGUIMIENTO
HIPERTERMIA PROFUNDA

FECHA _____ Sesión Nº _____

NOMBRE del PACIENTE _____

TENSION ARTERIAL _____ TEMPERATURA AXILAR _____ Sat O2 _____

ENERGIA INICIAL UTILIZADA _____ W Hora: _____

1º) INCREMENTO _____ W Hora: _____
Observaciones _____

2º) INCREMENTO _____ W Hora: _____
Observaciones _____

3º) INCREMENTO _____ W Hora: _____
Observaciones _____

4º) INCREMENTO _____ W Hora: _____
Observaciones _____

5º) INCREMENTO _____ W Hora: _____
Observaciones _____

6º) INCREMENTO _____ W Hora: _____
Observaciones _____

7º) INCREMENTO _____ W Hora: _____
Observaciones _____

8º) INCREMENTO _____ W Hora: _____
Observaciones _____

Observaciones generales de la sesión

Enfermero: _____ Firma: _____
Nombre _____

Resultados

Se presenta estadística de pacientes sometidos a hipertermia desde noviembre de 2013 hasta abril de 2015.

La muestra es de 40 pacientes, cuya edad media es oscila en 57.7 años (26-82). Repartidos en 25 hombres (62.5%) y 15 mujeres (37.5%). De los cuales asociados con RT fueron 17, con QT 5 y con ambos 18. Hay que señalar que hubo 3 rechazos al tratamiento.

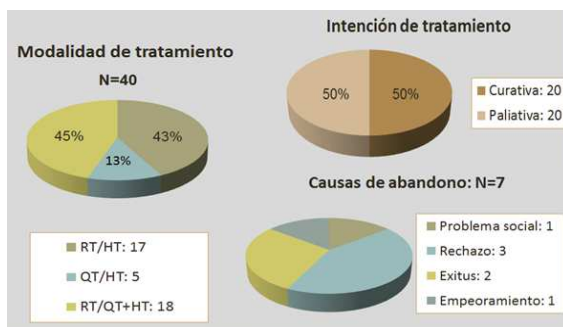


Gráfico 3

La distribución por patologías está sesgada por el propio reclutamiento de pacientes, con más tumores abomino-pélvicos, cerebrales y de cabeza/cuello.

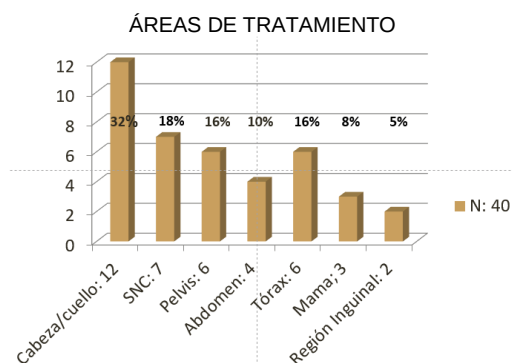


Gráfico 4

El tratamiento tiene un grado de satisfacción alto o muy alto en la mayoría de los pacientes (97%). El nivel de confort para los pacientes es cómodo o muy cómodo (91%).

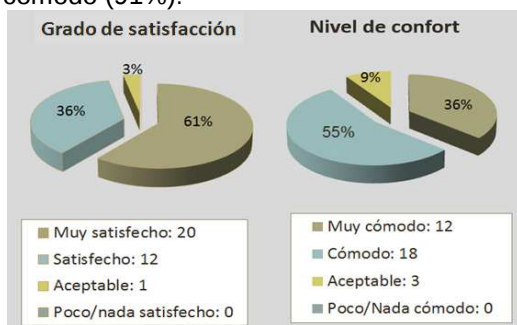


Gráfico 5

La toxicidad está ausente o en grado leve, en la mayoría de ellos. Cuando aparece, el resultado es sensación de quemazón o eritema leves (34%).

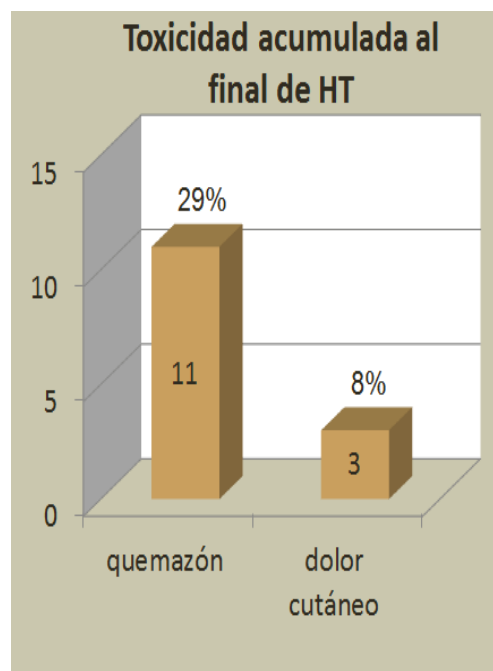
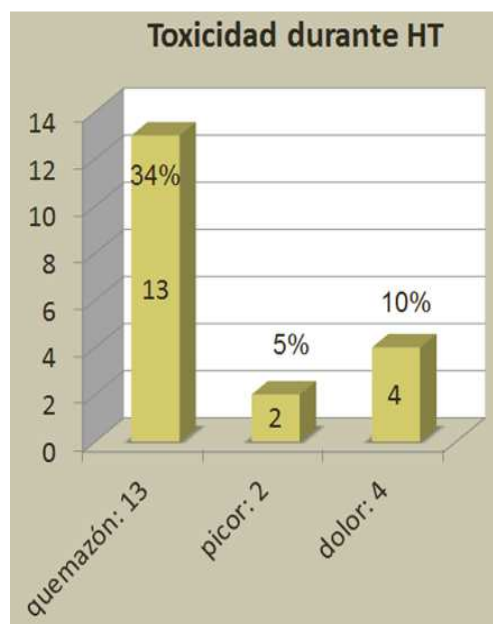


Gráfico 6

Discusión

De los resultados obtenidos apreciamos que el grado de satisfacción y confort es alto y la toxicidad está casi ausente, por lo que su tolerancia es muy buena. Al finalizar el período de reclutamiento se realizará la comparación de resultados retrospectivamente, con un grupo control

de 196 pacientes del año 2012, no tratados con hipertermia.

El uso combinado de HT con tratamiento oncológico estándar tiene la ventaja de que se ha observado un cambio en el tumor con dosis reducida de QT y RT, disminuyendo así la toxicidad adicional.

Como conclusión, es factible su implantación en hospitales públicos y es fundamental la adecuada selección de pacientes.

Bibliografía

1. Palazzi M, Maluta S, Dall'Óglio S, Romano M. The role of hyperthermia in the battle against cancer. *Tumori*, 96:902-910, 2010.
2. Hurwitz M, Stauffer P. Hyperthermia, Radiation and Chemotherapy: The Role of Heat in Multidisciplinary Cancer Care. *Seminars in Oncology*. Vol 41, nº 6, December 2014, pp 714.
3. Dewhirst MW, et al. Re-Setting the biology 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.
4. Hall EJ, Roizin-Towle L. Biological effects of heat. *Cancer Res* 1984; 44 (10 Suppl): 4708s-4713s. [Pubmed: 6467224].
5. 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].
6. 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.
7. DeNardo GL, DeNardo SJ (2008) Update: turning the heat on cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2002; 23(6): 671-680.
8. Van der Zee J. Heating the patient: a promising approach?. In *Annals of Oncology* 13:1173-1184. Skitzki JJ, Repasky EA, Evans SS. Hyperthermia as an immunotherapy strategy for cancer. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009 June; 10(6): 550-558.
9. 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].
10. Turtle CJ, Hart DN. Dendritic cells in tumor immunology and immunotherapy. *Cur Drug Targets* 2004; 5(1):17-39. [Pubmed:14738216].