VIII CONGRESO ALATRO
Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica

LIMA - PERÚ

Congreso ALATRO 2022

16 - 18 de Noviembre de 2022

Hipertermia en el tratamiento de los Gliomas

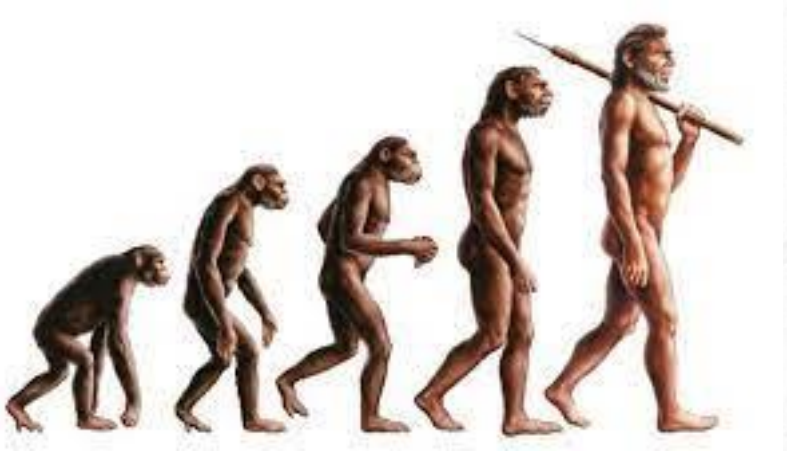
Elisabeth E. Arrojo, MD, PhD

Oncóloga RT Hospital Universitario Marqués de Valdecilla - Santander

Directora médica del Instituto médico de oncología avanzada (INMOA) - Madrid

Catedrática Universidad Católica de Murcia (UCAM)

- *Lo que hacíamos*
- *Lo que hacemos…*
- *Lo que haremos…*



GLIOMAS - GLIOBLASTOMAS

- Los tumores cerebrales primarios más frecuentes.
- Son letales.
- La supervivencia a 5 años en torno a 5%.
- Apenas mejoras en el pronóstico en las últimas décadas.
- Afectan a adultos jóvenes.
- Afectan significativamente a la calidad de vida

VIII CONGRESO ALATRO
Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica
LIMA - PERÚ

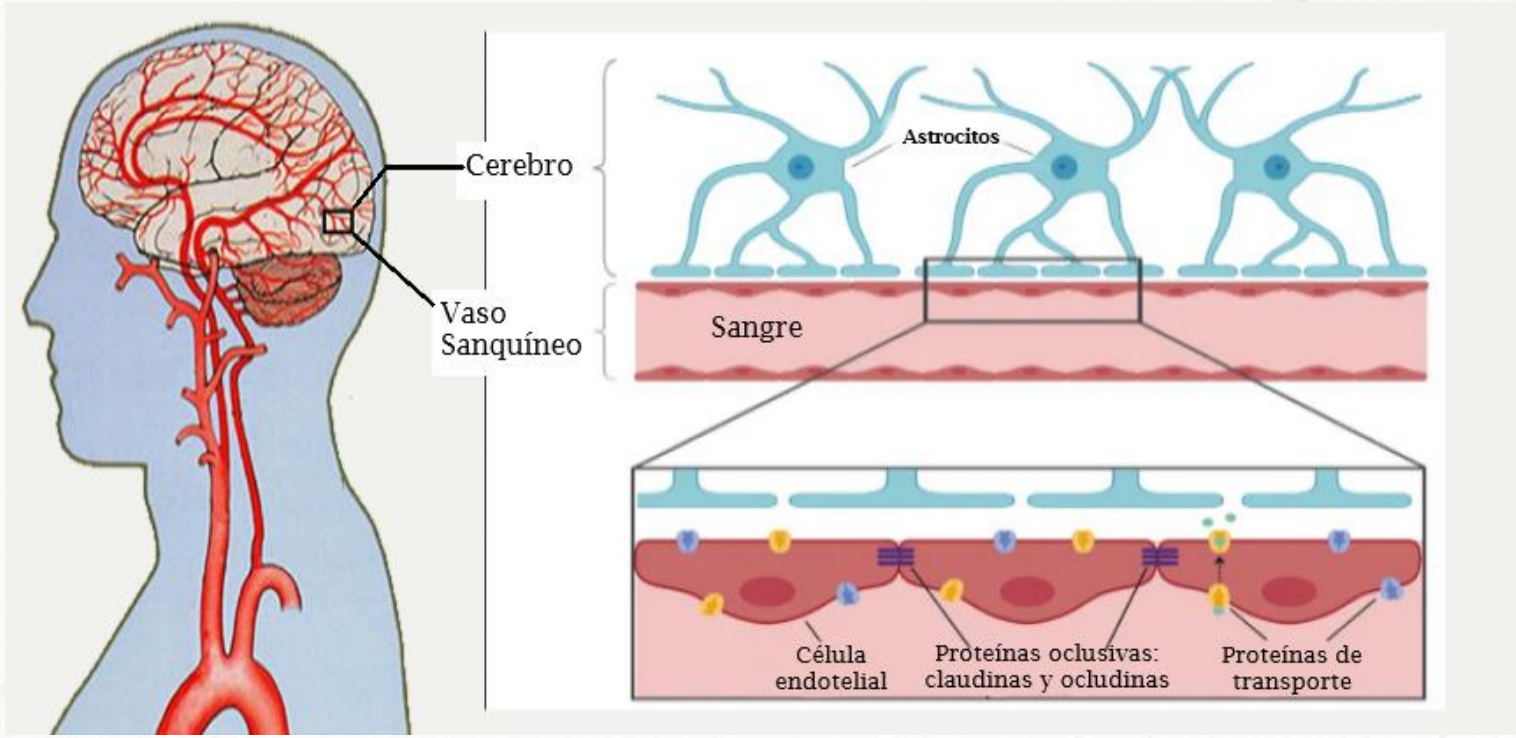
Para abrir nuevos caminos, hay que inventar;

experimentar; crecer, correr riesgos, romper las reglas, equivocarse ... y divertirse.

ALATRO Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica
INMOA INSTITUTO MÉDICO DE ONCOLOGÍA AVANZADA
UCAM Universidad Católica de Murcia
Valdecilla Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Al cerebro “no entra” cualquiera…

- **Barrera hematoencefálica**



HIPOXIA

- **Son tumores con alto grado de hipoxia… especialmente agresivos.**

ORIGINAL RESEARCH article

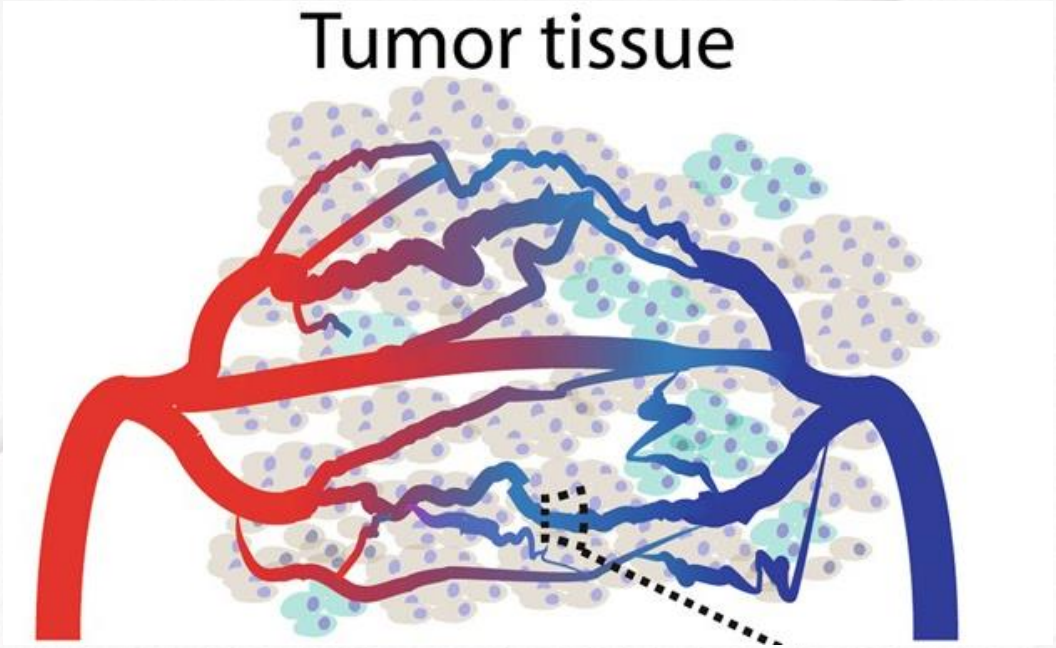
Front. Oncol., 10 October 2019
Sec. Neuro-Oncology and Neurosurgical Oncology
https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01036

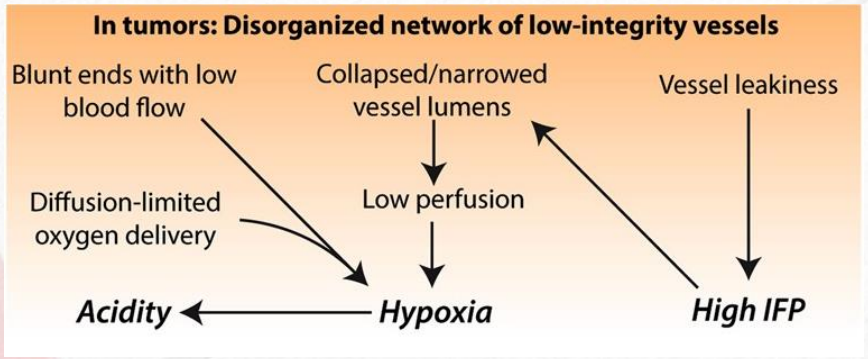
Hypoxia Can Induce Migration of Glioblastoma Cells Through a Methylation-Dependent Control of *ODZ1* Gene Expression

Carlos Velásquez[1,2], Sheila Mansouri[2], Olga Gutiérrez[3], Yasin Mamatjan[2], Pilar Mollinedo[3], Shirin Karimi[2], Olivia Singh[2], Nuria Terán[4], Juan Martino[1], Gelareh Zadeh[2,5] and José L. Fernández-Luna[3*]

[1] Department of Neurological Surgery and Spine Unit, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla and Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander, Spain
[2] MacFeeters-Hamilton Centre for Neuro-Oncology Research, Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, ON, Canada
[3] Genetics Unit, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla and Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander, Spain

El problema de los vasos…





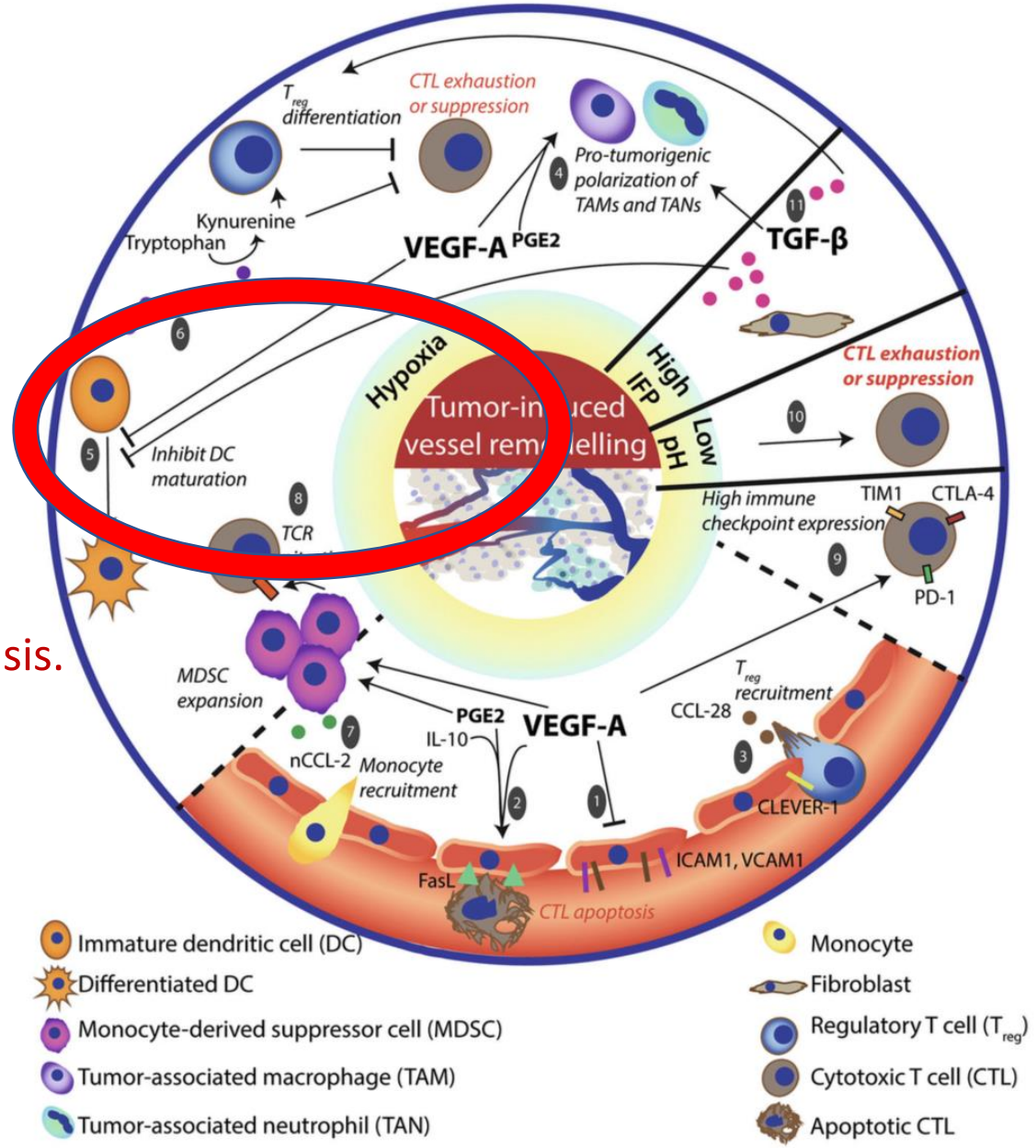
- Quimioterapia, inmunoterapia, tratamientos oncológicos… **NO LLEGAN BIEN.**
- Radioterapia necesita **oxígeno** para ”funcionar”.
- **Hipoxia:**
  - **Disminuye eficacia de RT**
  - Genera **acidez** que **“disminuye eficacia de tratamientos sistémicos” y “aumenta la radiorresistencia”.**

Cell Death & Disease (*Cell Death Dis*) ISSN 2041-4889 (online)

VIII CONGRESO ALATRO
Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica
LIMA - PERÚ

IMPORTANCIA DE LA HIPOXIA…

- Más radioresistentes.
- La quimioterapia “no llega” → más quimioresistentes.
- **<u>Hipoxia puede</u>**:
  - Activar angiogénesis:
    - Aumenta capacidad invasión y riesgo metástasis.
    - Aumenta supervivencia tumoral.
    - **Suprime la inmunidad antitumoral**
    - Dificulta la respuesta terapéutica.

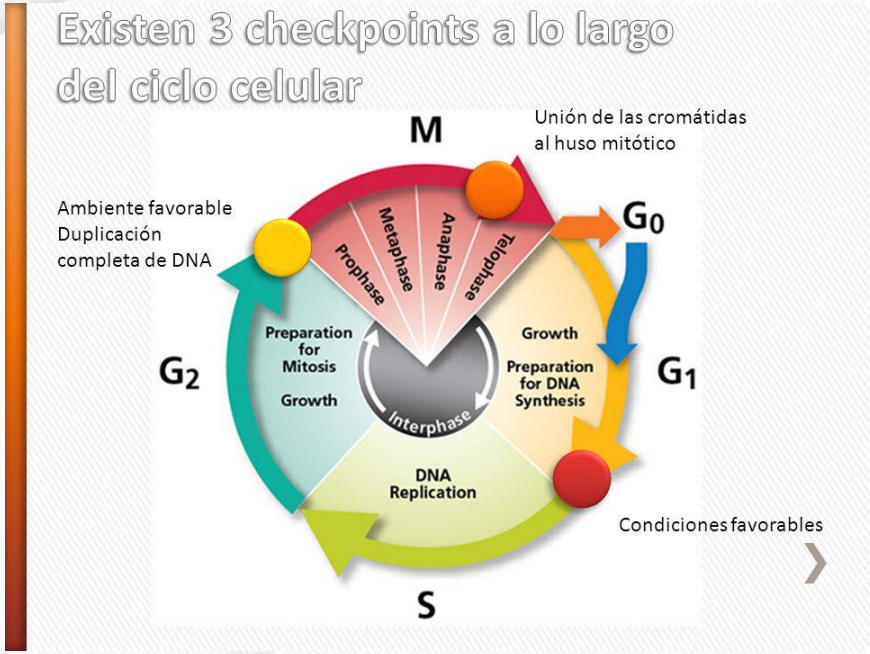


Schaaf et al. Cell Death and Disease 20189:115

ALATRO
Valdecilla
UCAM Universidad Católica de Murcia
INMOA Instituto Médico de Oncología Avanzada

“RADIORESISTENCIA…”

- **Células en fase “S” son intrínsicamente radioresistentes.**



Al calentarlas, radiosensibles!!!

VIII CONGRESO ALATRO
Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica
LIMA - PERÚ

RADIOTERAPIA Y CICLO CELULAR

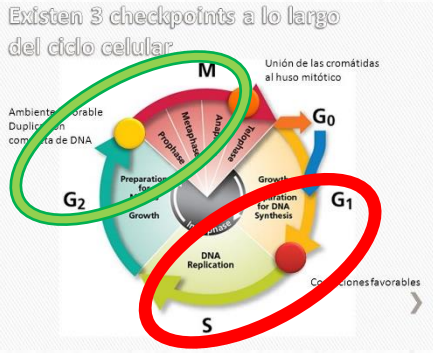
HeonJoo Park, John C. Lyons, Robert J. Griffin, Byung U. Lim, and Chang W. Song "Apoptosis and Cell Cycle Progression in an Acidic Environment after Irradiation," *Radiation Research* 153(3), 295-304, (1 March 2000). https://doi.org/10.1667/0033-7587(2000)153[0295:AACCPI]2.0.CO;2

- **Relación apoptosis/fase ciclo celular/dosis RT/acidez microambiente celular en células irradiadas.**
- **Varias dosis**
  - **4Gy: Apoptosis tras fase G_2/M.**
  - **12 Gy: una parte apoptosis en G_1 y S . La mayoría G_2/M.**

Al calentarlas, disminuye acidez!!!

En pH ácido (<7,1) apoptosis dosis 4 y 12 Gy suprimida (dificultan la progresión del ciclo celular hacia G2/M).

- **20 Gy apoptosis en todas las fases.**
  - **Rápida pH neutro, lenta pH ácido**



ALATRO Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica
Valdecilla Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
UCAM Universidad Católica de Murcia
INMOA Instituto Médico de Oncología Avanzada

Problemas "muy importantes" en tto GBM

- **Hipoxia**
  - Acidez del microambie
  - Neoangiogénesis → A
  - Bloquea el sistema inn
  - Radioresistencia
- **BHE**
- **Cerebro…**

Potenciales soluciones:

- **La hipoxia**
- **El momento del ciclo celular.**
- **El microambiente tumoral (la acidez).**
- **…**

HIPERTERMIA

HIPERTERMIA ¿QUÉ Y CÓMO?

- Calentar tumores entre 39 y 43ºC.

- Superficial o profunda(>4 cm desde piel)
- External o interna (invasiva o intraluminal).

- **Mecanismos:**
  - Conducción térmica utilizando un líquido circulante expuesto a **ondas electromagnéticas** (radiofrecuencia, microondas, infrarojos) o **acústicas** (ultrasonidos).

VIII CONGRESO ALATRO
Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica
LIMA - PERÚ

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE LA PRESIDENCIA, RELACIONES CON LAS CORTES Y MEMORIA DEMOCRÁTICA

Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado

Castellano ▾ Buscar Mi BOE Menú

Está Vd. en › Inicio › Buscar › Documento BOE-A-2006-17950

Orden SCO/3142/2006, de 20 de septiembre, por la que se aprueba y publica el programa formativo de la especialidad de Oncología Radioterápica.

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

17950 *ORDEN SCO/3142/2006, de 20 de septiembre, por la que se aprueba y publica el programa formativo de la especialidad de Oncología Radioterápica.*

El artículo 21 de la Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias, establece el procedimiento para aprobar los programas formativos de las especialidades sanitarias en ciencias de la salud, previendo su publicación en el Boletín Oficial del Estado para general conocimiento.

La Comisión Nacional de la Especialidad de Oncología Radioterápica ha elaborado el programa formativo de dicha especialidad que ha sido verificado por el Consejo Nacional de Especialidades Médicas, órgano

Disposición final.

Esta Orden entrará en vigor
«Boletín Oficial del Estado».

Madrid, 20 de septiembre de
Elena Salgado Méndez.

PROGRAMA OFICIAL DE L
RAD

Denominación oficial de la e

Oncología radioterápica.
Duración: 4 años.
Licenciatura previa: Medicina.

2.1.26.2 Hipertermia e irradiación:

Efectos biológicos de la hipertermia.
Termotolerancia.
Interacción radiación-hipertermia.
Indicaciones de la hipertermia en la radioterapia del cáncer.

ALATRO Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica
Valdecilla Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
UCAM Universidad Católica de Murcia
INMOA Instituto Médico de Oncología Avanzada
ARÁN

VIII CONGRESO ALATRO
Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica
LIMA - PERÚ

NIH NATIONAL CANCER INSTITUTE

Español

1-800-4-CANCER | Live Chat | Publications | Dictionary

ABOUT CANCER | CANCER TYPES | RESEARCH | GRANTS & TRAINING | NEWS & EVENTS | ABOUT NCI | search

Home > About Cancer > Cancer Treatment > Types of Cancer Treatment

CANCER TREATMENT

- Types of Cancer Treatment
  - Biomarker Testing
  - Chemotherapy
  - Hormone Therapy
  - Hyperthermia
  - Immunotherapy +
  - Photodynamic Therapy
  - Radiation Therapy +
  - Stem Cell Transplant
  - Surgery +
  - Targeted Therapy
- Side Effects of Cancer Treatment

Hyperthermia to Treat Cancer

ON THIS PAGE

- What is hyperthermia treatment?
- Cancers treated with hyperthermia
- How hyperthermia treats cancer
- How hyperthermia is given
- Types of hyperthermia treatment
- Benefits of hyperthermia
- Drawbacks of hyperthermia to treat cancer
- Hyperthermia side effects
- Where to go for hyperthermia treatment
- Hyperthermia treatment research

Hyperthermia to treat cancer is not widely available. But at some centers, it is used, along with other treatments such as radiation therapy and chemotherapy, for advanced cancers.
Credit: National Cancer Institute

What is hyperthermia treatment?

ALATRO Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica
Valdecilla Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
UCAM Universidad Católica de Murcia
INMOA Instituto Médico de Oncología Avanzada
ARÁN

VIII CONGRESO ALATRO
Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica
LIMA - PERÚ

Aprobada por la Organización médica Colegial (OMC)

OMC §

ORGANIZACIÓN MÉDICA COLEGIAL DE ESPAÑA

CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE MÉDICOS

La Hipertermia ha sido incluida como tratamiento oncológico dentro del Nomenclátor para 2022, la clasificación que la Organización Médica Colegial (OMC) elabora para los diferentes actos y técnicas médicas aprobadas y reconocidas por dicha organización.

La Organización Médica Colegial, está formada por los Colegios Provinciales Oficiales de Médicos y por el Consejo General, ambas organizaciones son corporaciones de derecho público que están amparadas por la Ley General de Colegios Profesionales

Indicaciones de la Hipertermia en el Nomenclátor

La Hipertermia se ha incluido en el Nomenclátor con indicaciones para distintos tipos de tumores:

- **Cáncer de cuello uterino** junto con radioterapia en pacientes que normalmente serían tratados con quimioterapia y radioterapia combinadas pero que no son elegibles para quimioterapia debido a factores relacionados con el paciente.
- **Cáncer de mama.**
  - Inoperable.
  - Metástasis linfática inoperable.
  - Recurrencia cutánea de mama.
- **Cáncer de vejiga** que no responde a BCG.
- **Sarcoma de tejidos blandos**.
- **Tumor primario pancreático** inoperable.
- **Tumor colo-rectal** avanzado o con recidiva local.
- **Cánceres de cabeza y cuello** inoperables como parte de un régimen paliativo.
- **Glioblastoma multiforme** como parte de un régimen paliativo.
- **Recidivas cutáneas**.

¿ Cómo?

Calor selectivo

INMOA
INSTITUTO MÉDICO DE ONCOLOGÍA AVANZADA

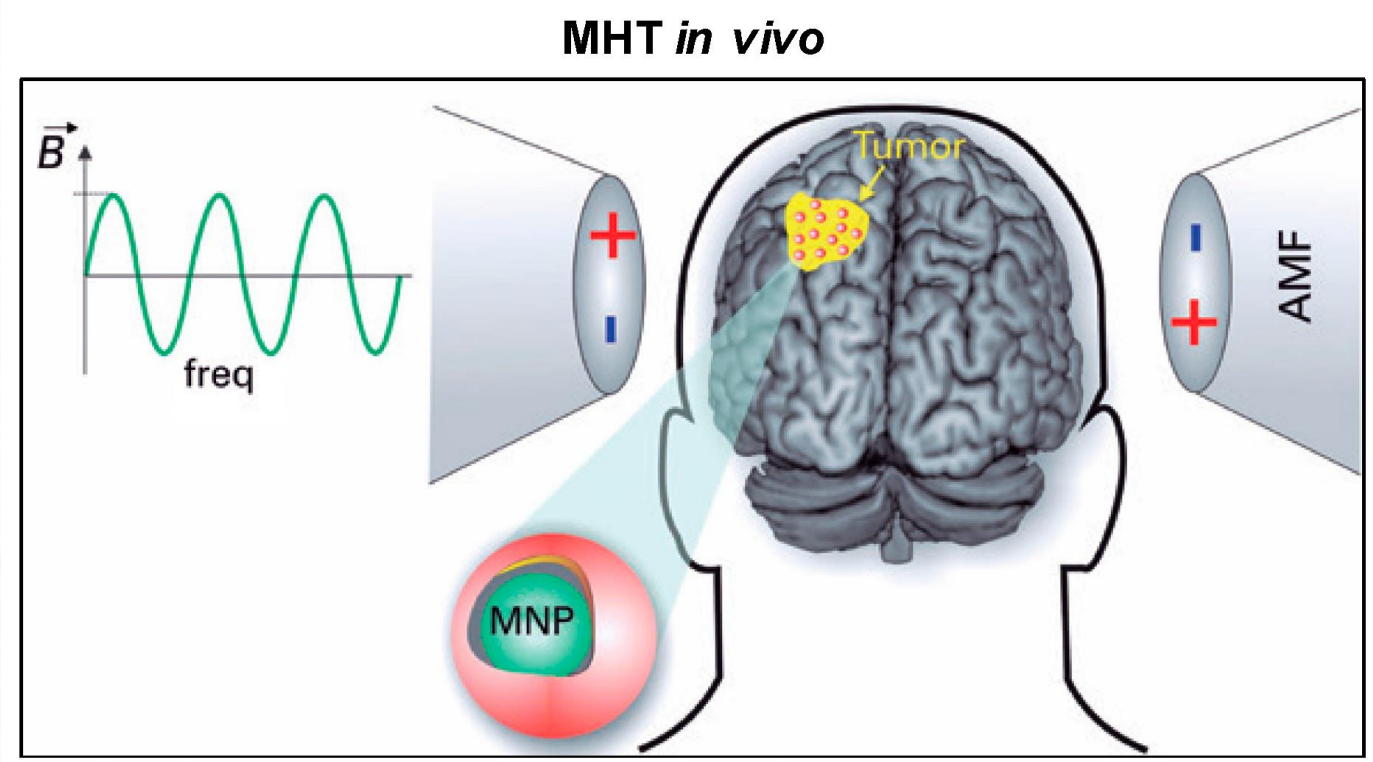
Valdecilla
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

UCAM
UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE MURCIA

Hipertermia selectiva…

Nanopartículas + agitación electromagnética

- **Problemas/riesgos**
  - Invasivo
  - Multifocal?



Hipertermia NO invasiva también puede ser selectiva…

HIPERTERMIA ELECTROMODULADA

- Producto sanitario
- Aprobado sanidad

CE

Solución!

EL "TRUCO": Las células malignas son diferentes

La conductividad y la constante dieléctrica de las células tumorales es mayor de lo normal.

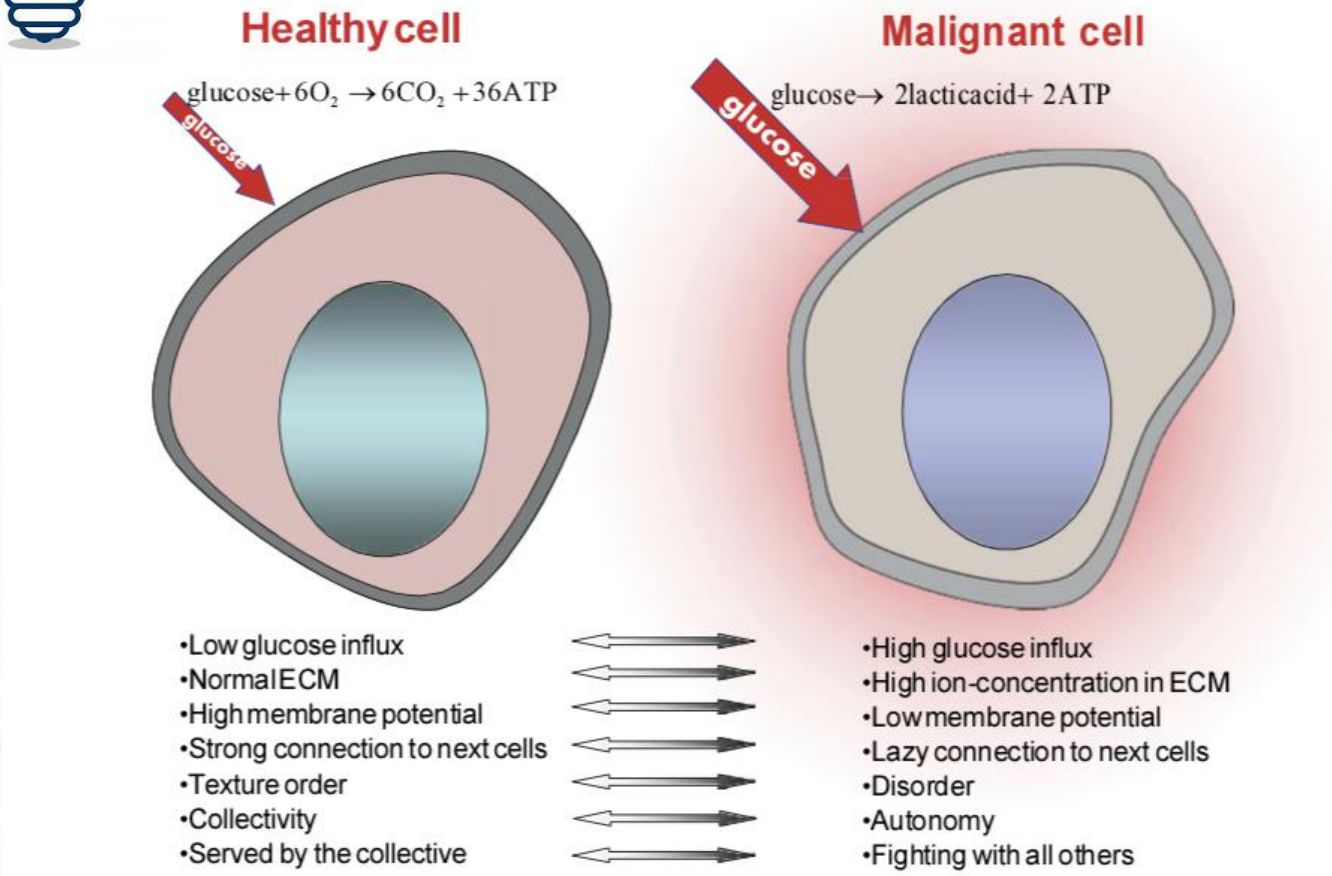


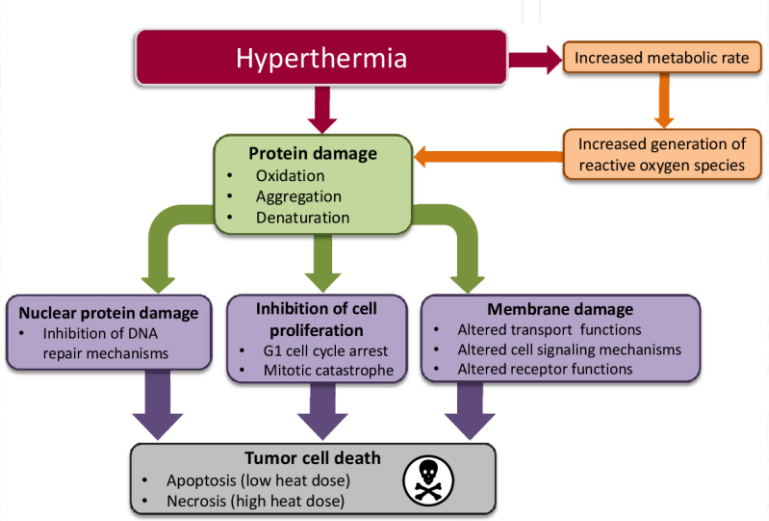
Figure 5. Differences in healthy and malignant cells

Hipertermia en gliomas

- **Habitualmente con quimio y/o radioterapia.**

- **PERO**

Hay casos que responden en monoterapia con hipertermia electromodulada…



… Algo más que calor…

VIII CONGRESO ALATRO
Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica
LIMA - PERÚ

Open Access Research

BMJ Open

Clinical and economic evaluation of modulated electrohyperthermia concurrent to dose-dense temozolomide 21/28 days regimen in the treatment of recurrent glioblastoma: a retrospective analysis of a two-centre German cohort trial with systematic comparison and effect-to-treatment analysis. *BMJ Open*

Giammaria Fiorentini, MD[1], Donatella Sarti, PhD[1], Carlo Milandri, MD[2], Patrizia Dentico, MD[2], Andrea Mambrini, MD[3], Caterina Fiorentini, MD[4], Gianmaria Mattioli, MD[1], Virginia Casadei, MD[1] and Stefano Guadagni, MD[5]

Design A cohort of 54 patients with recurrent GBM treated with ddTMZ+mEHT in 2000–2005 was systematically retrospectively compared with five pooled ddTMZ 21/28 days cohorts (114 patients) enrolled in

- study first introduces the application of a novel clinical analysis called effect-to-treatment analysis.
- The study applies a systematic comparator in the form of the pooled average of a meta-analysis of a systematic review of comparable trials.
- The study includes comprehensive economic evaluation, comprising consistent costs analysis, cost-effectiveness analysis, budget-impact analysis

in vivo *20*: 721-724 (2006)

A Phase II Clinical Stud… Glioma…

GIAMMARIA FIOREN… RAFFAEL…

Department of O…

Research Article

Modulated Electrohyperthermia in Integrative Cancer Treatment for Relapsed Malignant Glioblastoma and Astrocytoma: Retrospective Multicenter Controlled Study

Integrative Cancer Therapies
1–11
© The Author(s) 2018
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1534735418812691
journals.sagepub.com/home/ict
SAGE

ALATRO Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica
INMA INSTITUTO MÉDICO DE ONCOLOGÍA AVANZADA
Valdecilla Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
UCAM UNIVERSIDAD CATÓLICA DE MURCIA

Research Article

Integrative Cancer Therapies
1–11
© The Author(s) 2018
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1534735418812691
journals.sagepub.com/home/ict
SAGE

Modulated Electrohyperthermia in Integrative Cancer Treatment for Relapsed Malignant Glioblastoma and Astrocytoma: Retrospective Multicenter Controlled Study

Giammaria Fiorentini, MD[1], Donatella Sarti, PhD[1], Carlo Milandri, MD[2], Patrizia Dentico, MD[2], Andrea Mambrini, MD[3], Caterina Fiorentini, MD[4], Gianmaria Mattioli, MD[1], Virginia Casadei, MD[1] and Stefano Guadagni, MD[5]

El cerebro, un comportamiento "diferente"…

- Retrospective observational multicenter 4 Italian hospitals: Pesaro, Carrara, Empoli, and L'Aquila
- From April 2003 to January 2018.
- Relapsed after surgery, adjuvant temozolomide-based chemotherapy, and radiotherapy; and indication for treatment with mEHT in palliative setting.
- 149 patients were included in the study: 111 (74%) had GBM and 38 (26%) had AST.

mEHT Gliomas grado III y IV

- **2 arms Treatment:**

  - **50 patients mEHT in monotherapy:**
    - 28 (25%) GBM patients
    - 22 (58%) AST patients
  - **99 patients BSC:**
    - 83 GBM and 14 AST received BSC, including dexamethasone, 18% glycerol infusion, mannitol, holistic therapy, and psychosocial support.
    - 30% patients chemotherapy (28 patients): 12 rechallenge of TMZ, 8 nitrosurea, and 8 cisplatin-based chemotherapies.

Table 5. Tumor Response and Survival of GBM Group.

Results (GBM)	mEHT (n)	mEHT (%)	BSC (n)	BSC (%)
CR	1	4	2	2
PR	6	21	2	2
SD	8	29	12	14
PD	13	46	62	75
ND	0	0	5	6
OS, months, median (range)	14 (2-108)	—	9 (2-84)	—

Abbreviations: GBM, glioblastoma multiforme; mEHT, modulated electrohyperthermia; BSC, best supportive care; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; ND, non detected; OS, overall survival.

Table 4. Tumor Response and Survival of AST Group.

Results (AST)	mEHT (n)	mEHT (%)	BSC (n)	BSC (%)
CR	2	8	0	0
PR	8	33	1	7
SD	6	25	5	36
PD	4	17	9	64
ND	2	8	1	7
OS, months median (range)	16 (3-156)	—	16.5 (3-120)	—

Abbreviations: AST, astrocytoma; mEHT, modulated electrohyperthermia; BSC, best supportive care; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; ND, non detected; OS, overall survival.

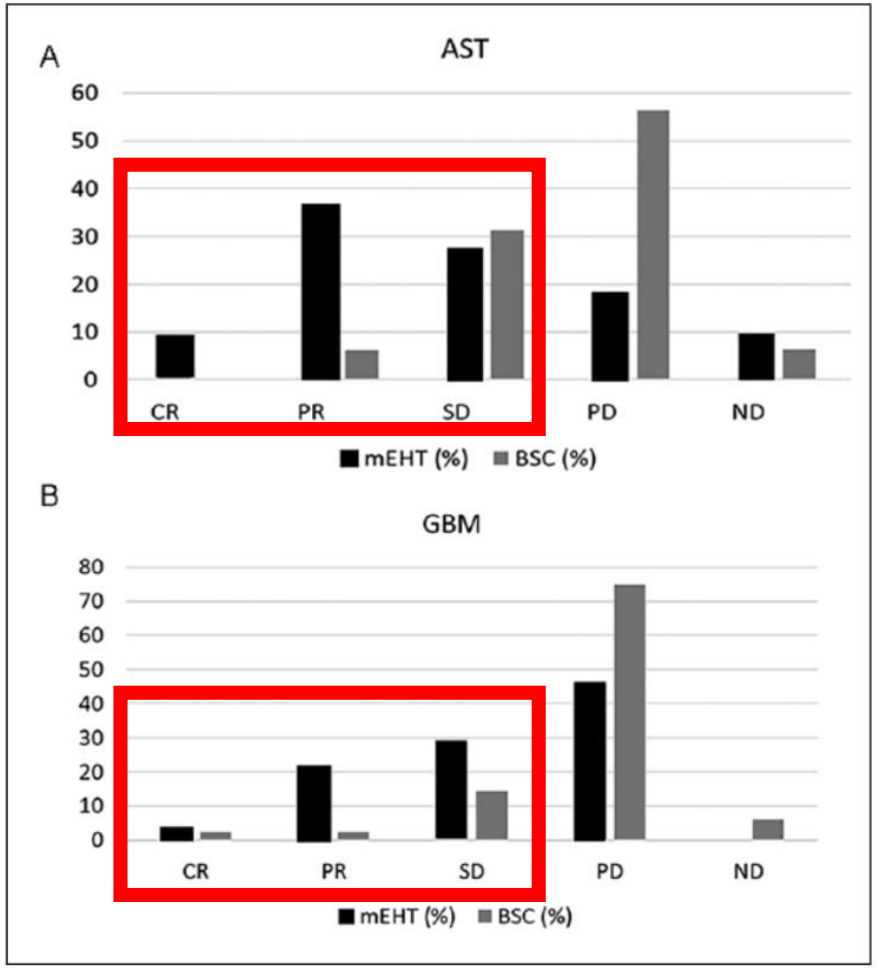
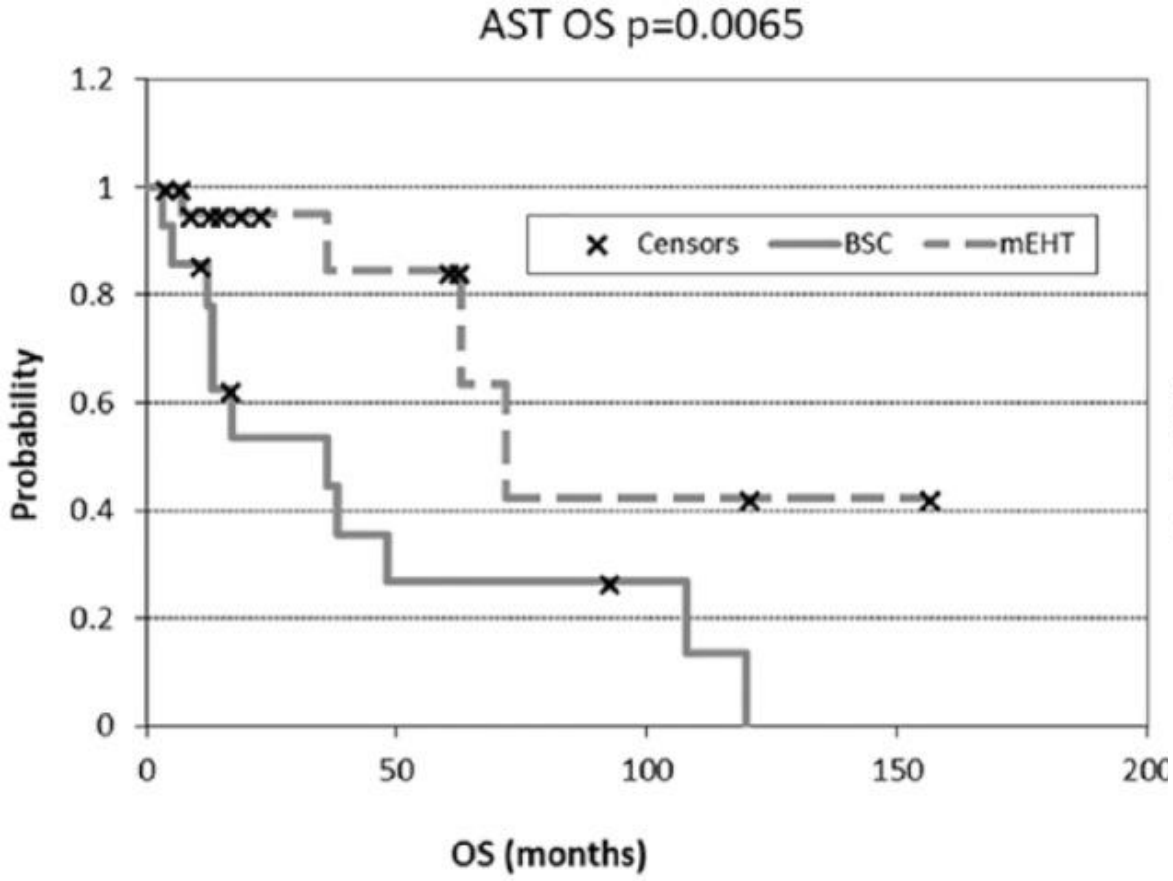
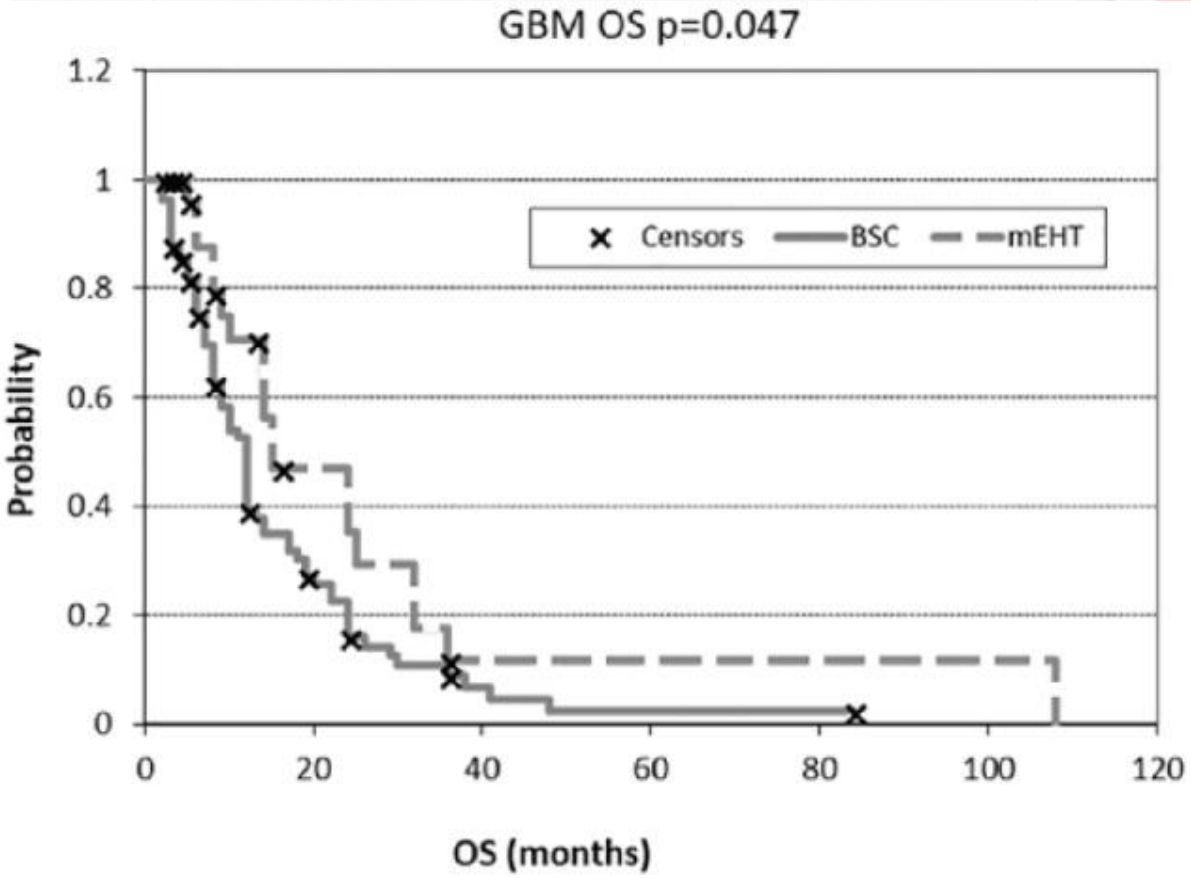


Figure 3. Response rates of (A) astrocytoma (AST) and (B) glioblastoma multiforme (GBM). mEHT, modulated electrohyperthermia; BSC, best supportive care; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; ND, non detected

mEHT in High Grade Gliomas





¿Por qué mEHT responde en monoterapia?

- Modulated electro-hyperthermia **combines the effects of electric** fields **and heating** to damage the malignant tissue. The selection is based on the differences in the electrical properties between healthy and malignant tissue.
- The mEHT method heats selected malignant cells up to 42°C to 43°C, but the whole average temperature is lower than that obtained with the conventional method. This mild hyperthermia increases blood Flow which is necesary sary to support complementary chemotherapy and RT.

VIII CONGRESO ALATRO
Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica

ERÚ

FDA APPROVAL

En primer diagnóstico: aumenta supervivencia en 4 meses cuando se usa durante más de 18 horas al día una media de 8 meses

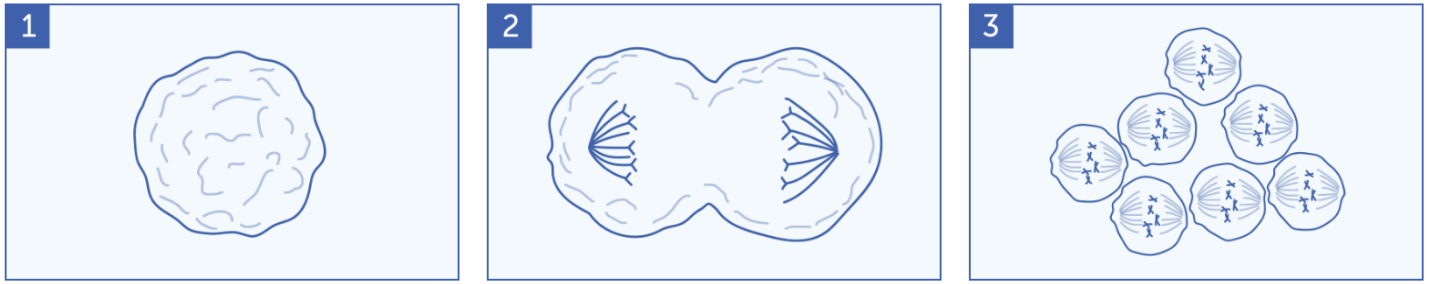
21.000 euros/mes

No en recurrencias

Optune works by creating Tumor Treating Fields (TTFields), which are electric fields that disrupt cancer cell division.

Using 4 adhesive patches called transducer arrays, TTFields therapy is delivered right into the area of your body where the cancer is located. TTFields may destroy some cancer cells completely and have not been shown to affect healthy cells.

HOW GBM CANCER CELLS DIVIDE AND MULTIPLY

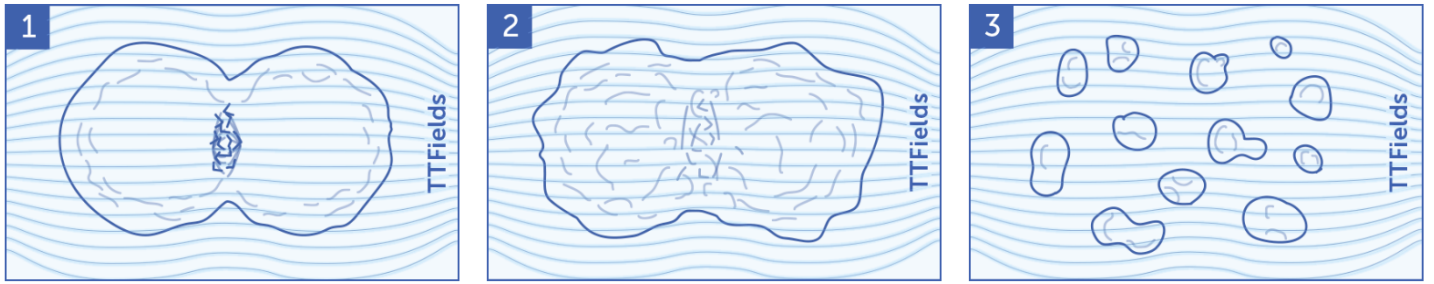


1 GBM cancer cell

2 GBM cancer cell begins to divide

3 More and more cancer cells appear

OPTUNE INTERFERES WITH GBM CANCER CELL DIVISION



1 Optune creates TTFields which interfere with the dividing GBM cancer cell

2 TTFields may slow down or stop GBM cancer cell division

3 TTFields may cause cancer cells to be destroyed

ALATRO
Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica

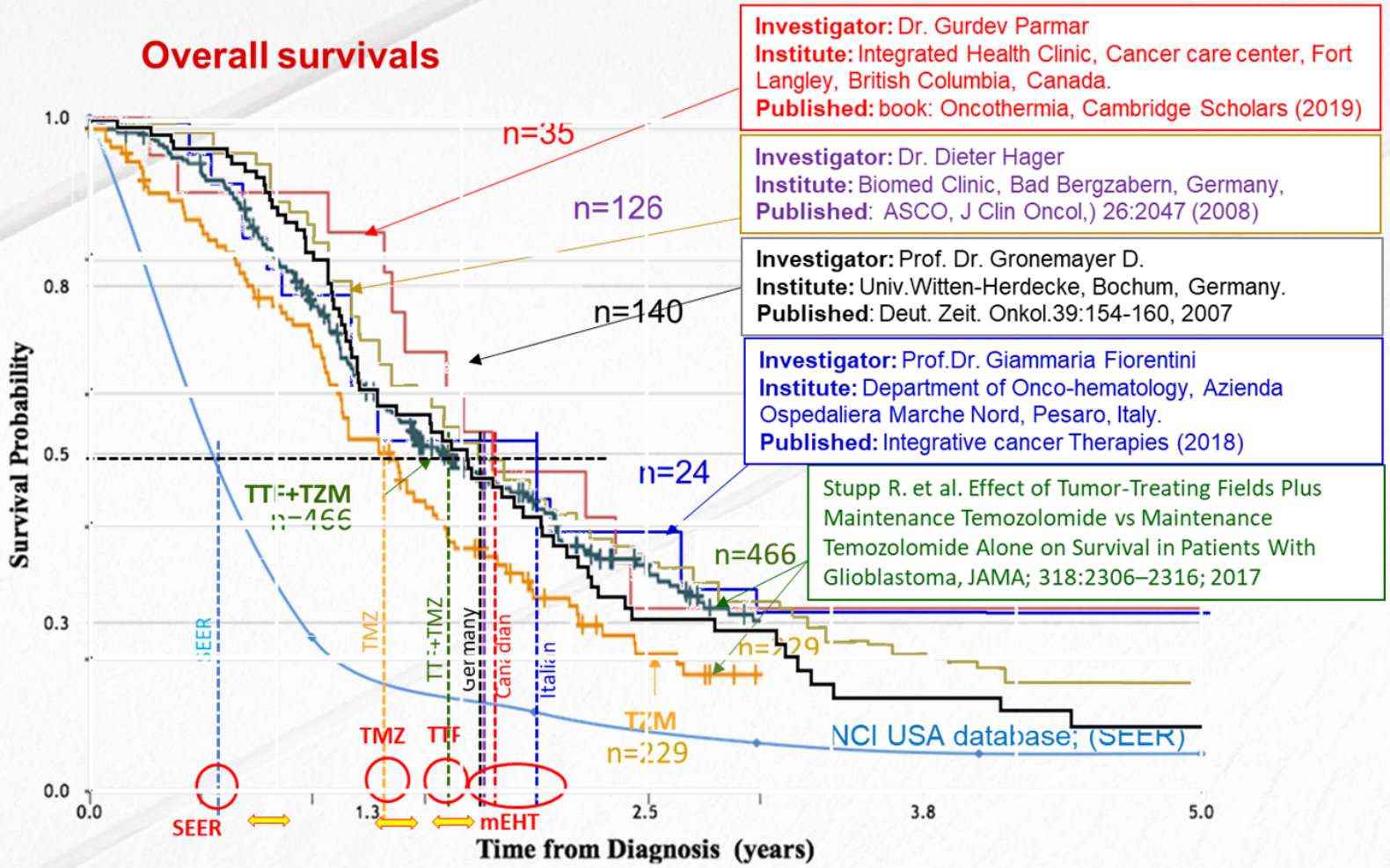
INMOA
INSTITUTO MÉDICO DE ONCOLOGÍA AVANZADA

Valdecilla
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE MURCIA

ARÁN

Glioblastoma multiform – mEHT comparison with TTF



TTF – Tumor Treating Field, n=466

TMZ – Temozolomide (n=229)

TTF: Campos eléctricos alternos

- Los pacientes en los que ha ido eficaz lo han utilizado durante una **media de 8 meses y al menos 18 h diarias.**
- **No tiene las ventajas de la hipertermia** (radiosensibilizar, provocar daño a la membrana celular de las células malignas por efecto del calor, activar las Heat Shock proteins que activan el SI, disminuir la acidez del microambiente tumoral…)
- **mEHT** también mucho tiempo pero mucho **más cómodo y menos tóxico**
  - 2 días por semana 60 min vs 18h diarias
  - mEHT **más económico**: 3000 euros/mes vs 21000 euros/mes TTF.

Ensayo fase III randomizado: mEHT Glio

1. INFORMACIÓN GENERAL

1.1. Título:

"Tratamiento con hipertermia electromodulada (mEHT) en gliomas de alto grado (III Y IV) como adyuvante al tratamiento estándar cirugía, radioterapia y/o quimioterapia o como tratamiento único".

1.2. Código del protocolo:

mEHTGlio

1.5. Investigadores del estudio

Investigador principal	
Dra. Elisabeth Estefanía Arrojo Álvarez	Servicio de Oncología Radioterápica Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Investigadores colaboradores	
Dr. Pedro José Prada Gómez	Servicio de Oncología Radioterápica Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Dra. M Teresa Pacheco Baldor. Dr. Juan Ignacio Raba Diez. Dr. José Andrés Vázquez Rodríguez	Servicio de Radiofísica Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Ensayo fase III randomizado: mEHTGlio

4. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

4.1 Criterios de inclusión

- Pacientes capaces de entender y firmar el consentimiento informado.
- Edad: > 18 años.
- Diagnóstico confirmado anatomopatológicamente de glioma de alto grado (grados III ó IV).
- Índice Karnofsky ≥70.

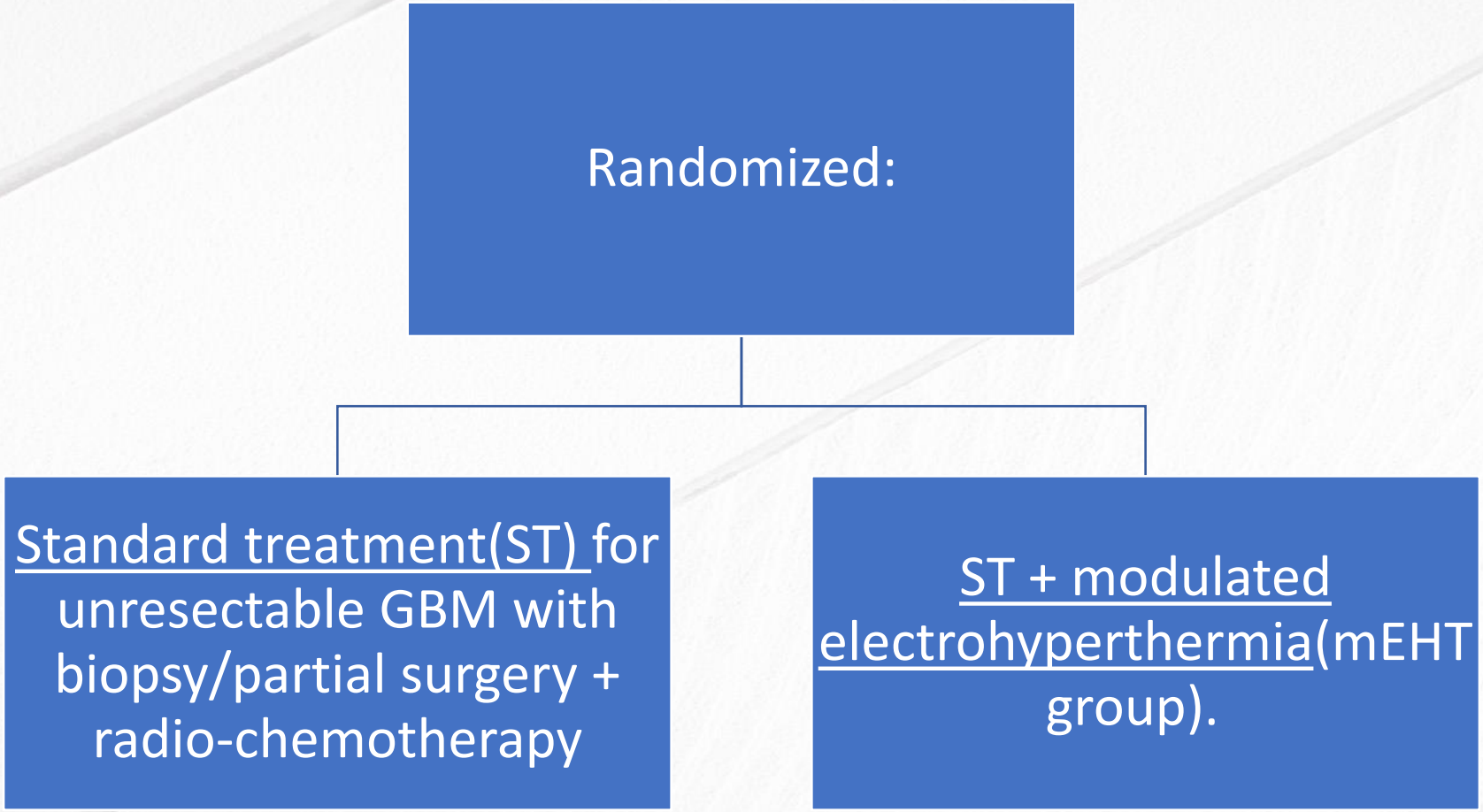
4.2 Criterios de exclusión

- Demencia/trastornos psiquiátricos.
- Drogodependientes activos en los últimos 5 años.
- Contraindicado el tratamiento con hipertermia electro modulada
- Otro cáncer sincrónico.
- Pacientes sin glioma residual macroscópico.
- Antecedente de otro cáncer en los últimos 10 años.

Main objectives: analyzing toxicities from mEHT.

Secondary objectives: analyzing progression free survival(PFS) and overall survival(OS).

Ensayo fase III randomizado: mEHT Glio

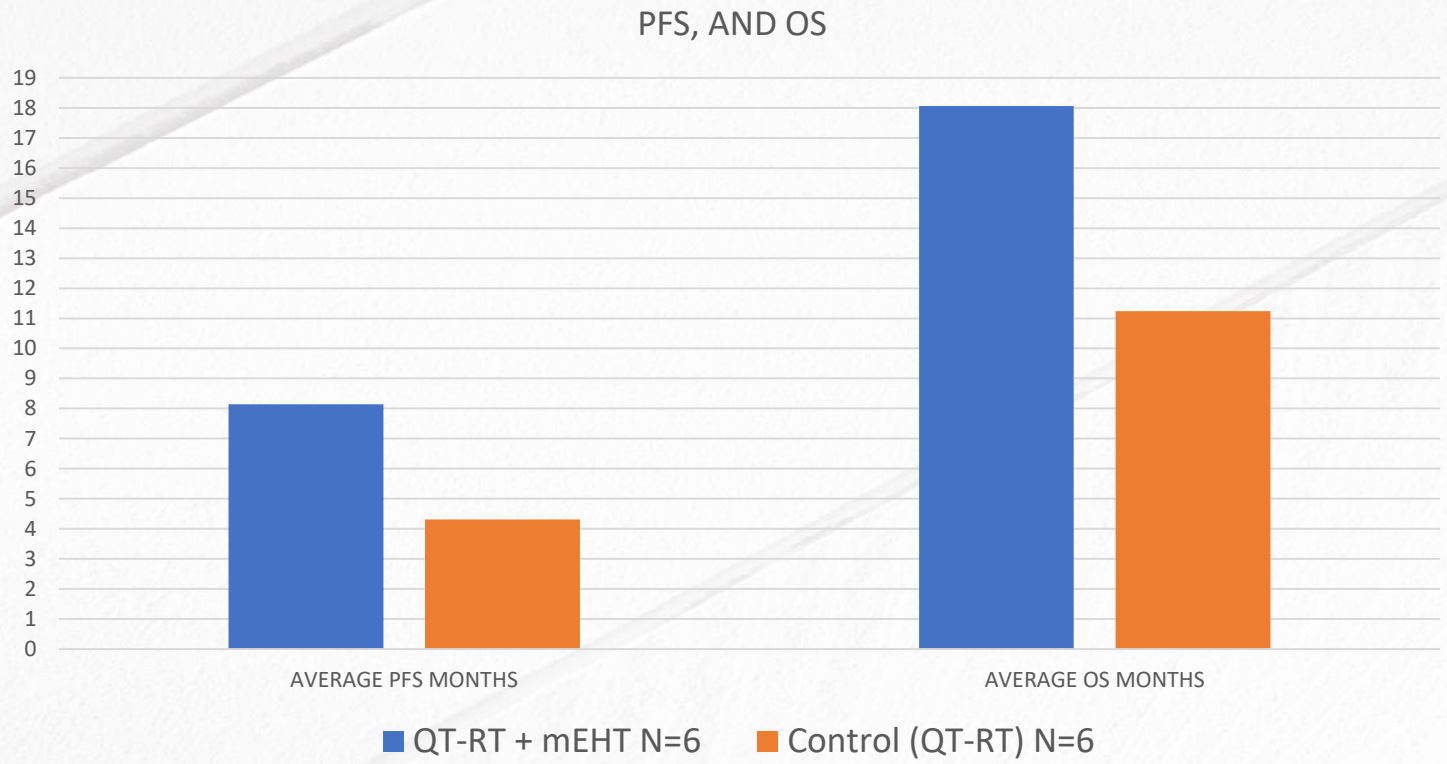


RESULTADOS GRUPO RANDOMIZADO

- **18 patients already randomized.**
  - **2 patients did not complete the treatment: one from the ST group because of pancytopenia and one from the mEHT group because of pneumonia. Both were excluded from the analysis.**
  - **12 patients FU > 3 months posttreatment (QT-RT).**
- **CONTROL GROUP**: RT with 60Gy + concomitant Temozolamide.
- **EXPERIMENTAL GROUP**: RT with 60Gy + concomitant Temozolamide + mEHT (60 minutes treatment) around 30 minutes before RT.
  - Power treatment between 45 and 80W (step up protocol)

- **Average age was 59 years old (41-77).**
- **IK was >70% in all cases.**
- **Average number of mEHT treatments in mEHT group was 26,57.**

Ensayo fase III randomizado: mEHT Glio



	SEGUIMIENTO MEDIO (meses)
mEHT	32,45
Control	32,89

Ensayo mEHT Glio

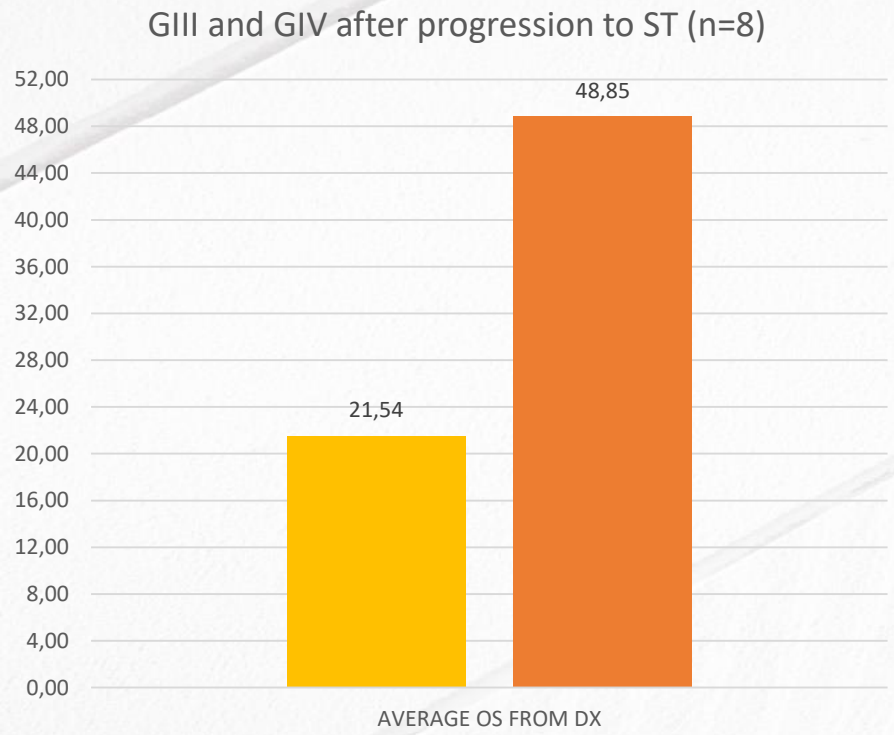
Progression group: Analyzing the impact of adding mEHT to standard 2nd/3rd… line chemotherapy in patients with progression after ST for GBM.

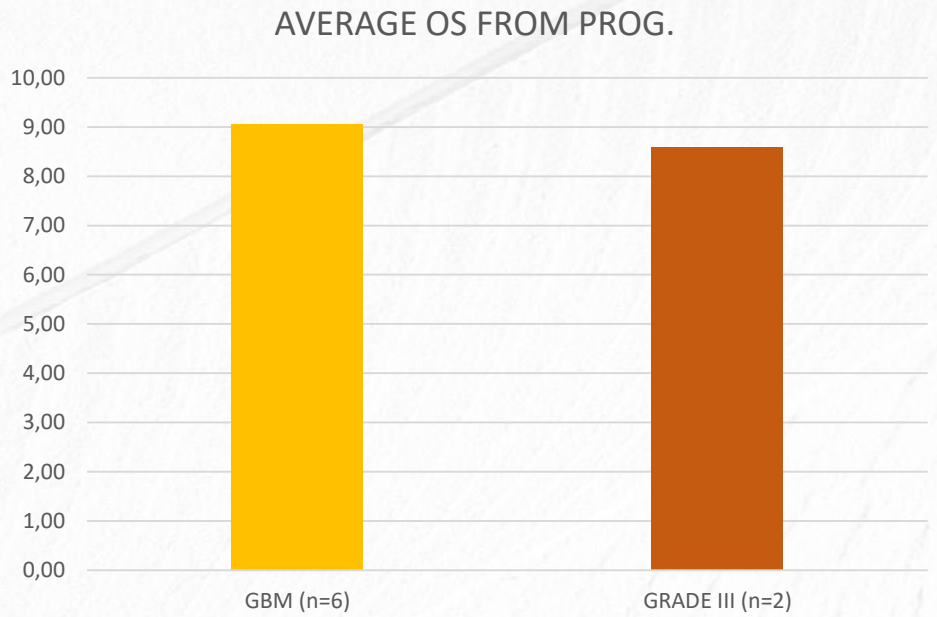
- 6 patients were included with GBM (100% IDH negative) + 2 ASTGIII.
- Average age was 54 years old (42-70).
- Second line chemotherapy was Fotemustine in 66.6%, Bevacizumab in 16.6% and Temozolamide in 16.6% of the cases.

VIII CONGRESO ALATRO
Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica
LIMA - PERÚ

Ensayo mEHT Glio

	FOLLOWUP
GBM (n=6)	33,18
GRADE III (n=2)	52,70





ALATRO Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica
INMOA INSTITUTO MÉDICO DE ONCOLOGÍA AVANZADA
Valdecilla Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
UCAM UNIVERSIDAD CATÓLICA DE MURCIA
ARÁN

There were no toxicities attributable to mEHT treatment in any of the groups.

Un tercer grupo…

- Pacientes en monoterapia

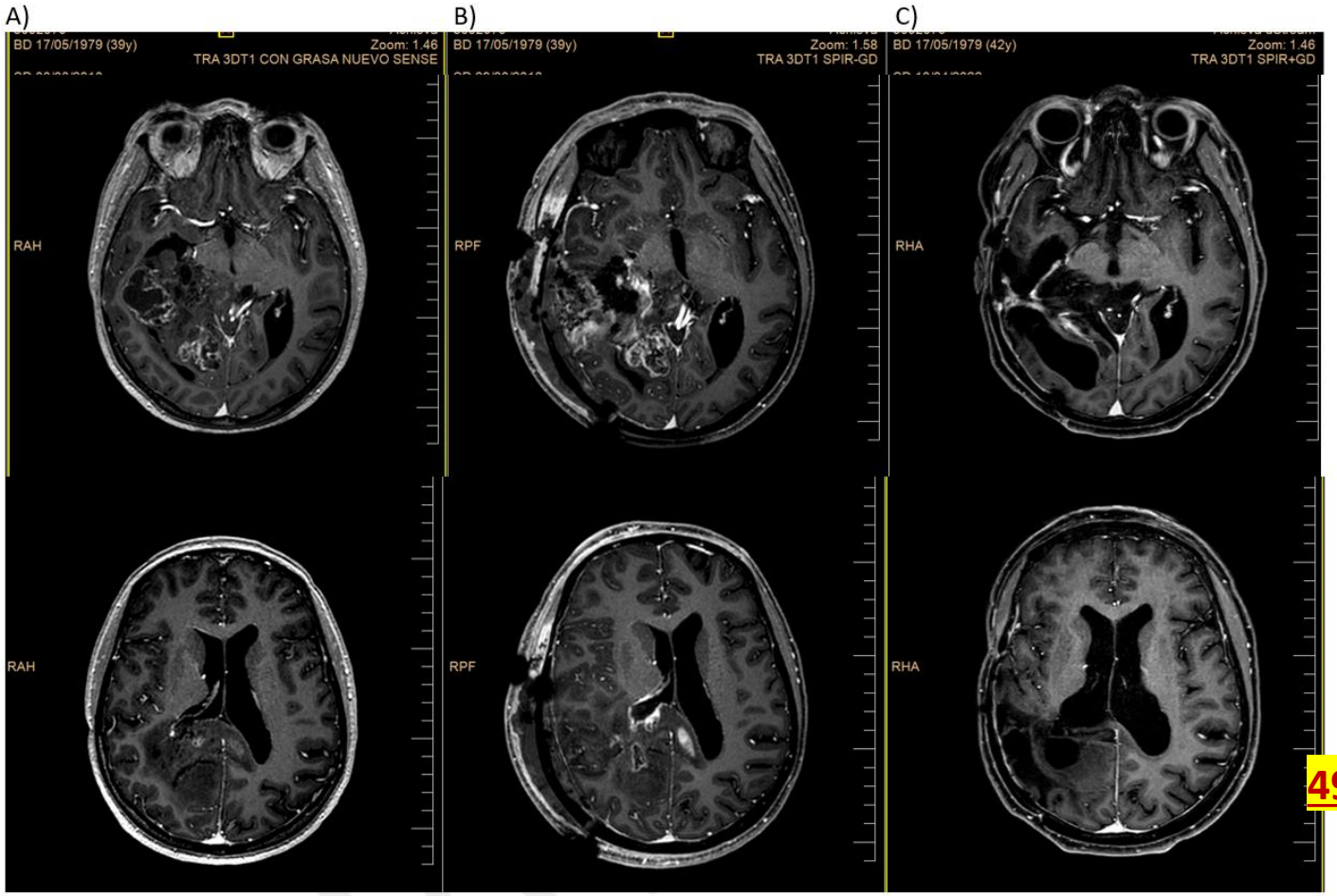
  - **2 pacientes con GBM → progresión**
  - **1 paciente con GBM IDH negativo → respuesta parcial**
  - **1 paciente con Oligodendroglioma respuesta parcial y estabilización.**

CASO REAL HUMV

- Astrocitoma grado II en mujer de 37 años. No posible resección completa.
  - RT 54Gy → Quimioterapia PCV 6 meses → **Progresión 3 meses después.**
  - **Qx parcial → No candidata a RT y QT → Tratamiento sólo mEHT**

Astrocitoma grado II tras progresión temprana

FIG 2. MRI



A) MRI at progression after surgery, radiotherapy and chemotherapy; B) MRI after second surgery (after progression); C) Last MRI 44 months after last surgery. Only mEHT performed from that time.

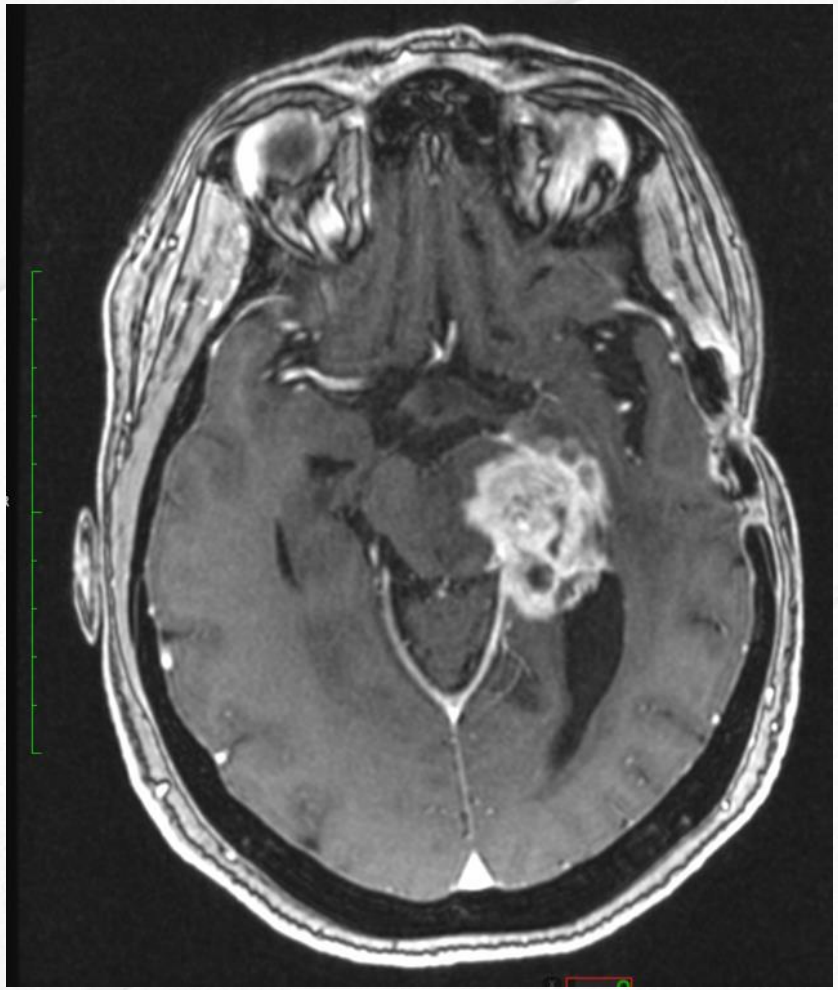
CIRUGÍA AGOSTO 18

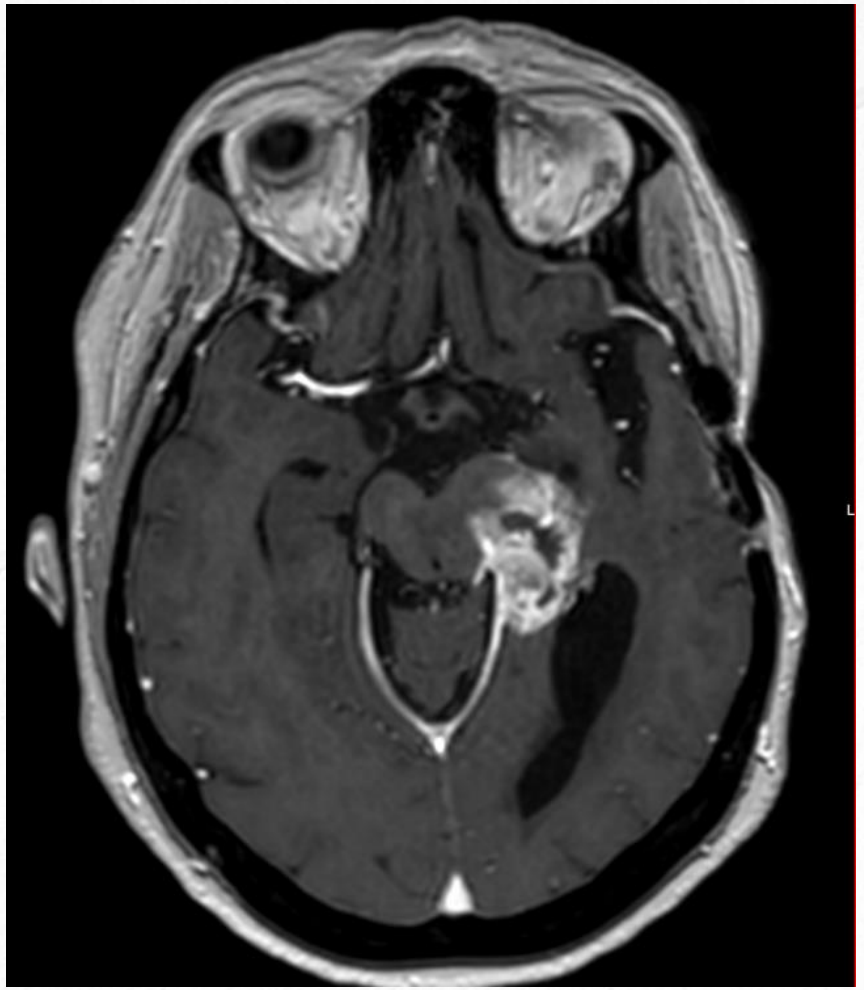
ULTIMA RM 21-9-22

49 MESES SIN PROGRESION

Paciente 43 años con GBM IDH -

- **mEHT en MONOTERAPIA**





RM 1 mes tras tratamiento mEHT

VIII CONGRESO ALATRO
Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica
LIMA - PERÚ

Valdecilla
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

UCAM
Universidad Católica de Murcia

INMOA
Instituto Médico de Oncología Avanzada

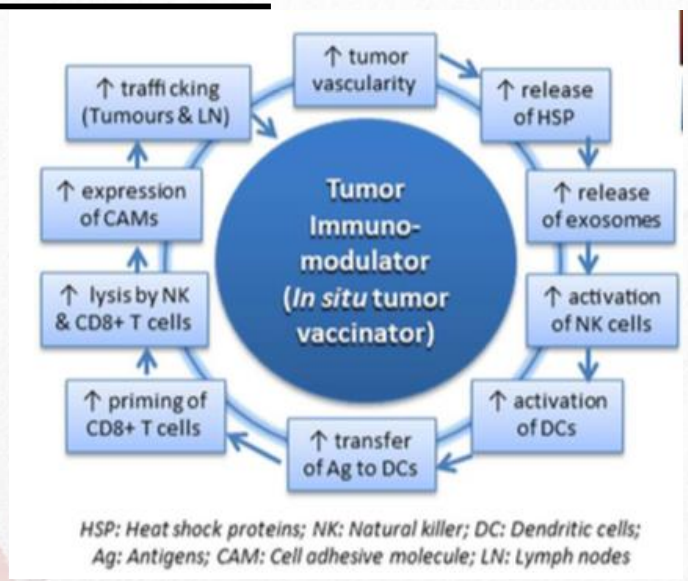
ALATRO
Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica

ARÁN

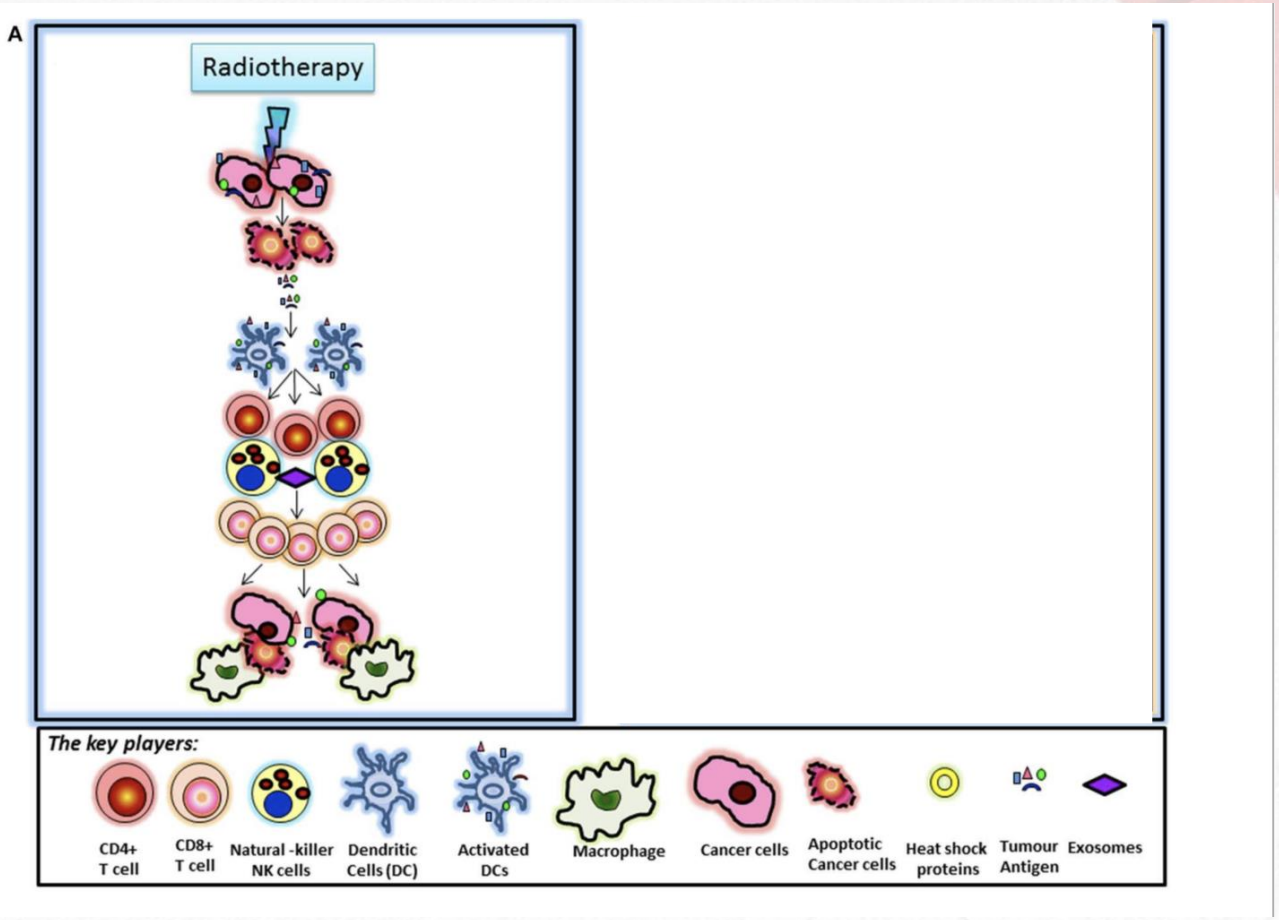
RT, HT Y ACTIVACIÓN DEL SI..

- **RT:**
  - **Activa DC → presentan Ag liberados tras la RT → activan células T → estimulación TCD8+ citotóxicos → citoquinas → muerte células malignas → macrófagos. (ABSCOPAL)**

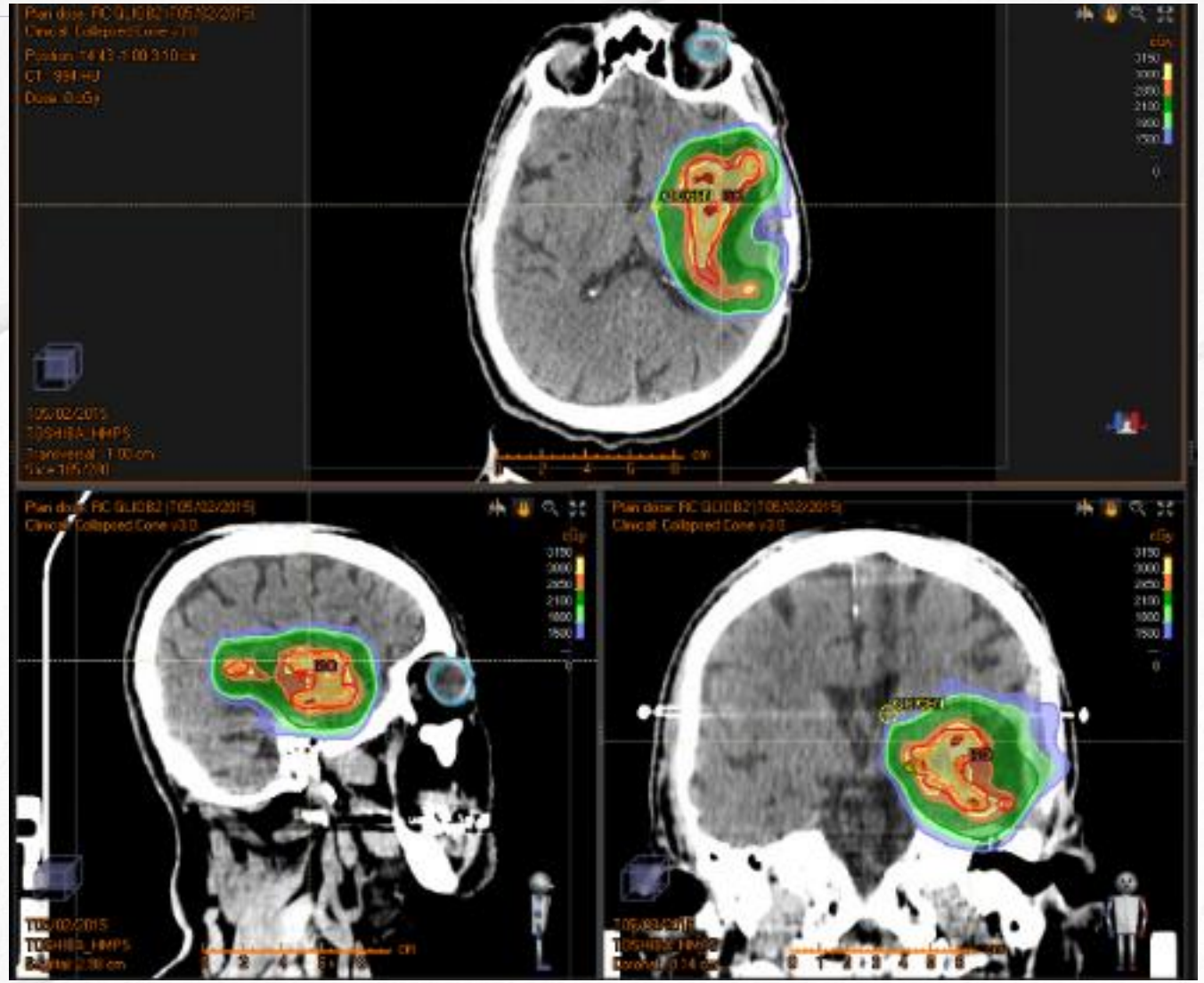
- **HIPERTERMIA**



HSP: Heat shock proteins; NK: Natural killer; DC: Dendritic cells; Ag: Antigens; CAM: Cell adhesive molecule; LN: Lymph nodes



Datta NR, Kok HP, Crezee H, Gaipl US and Bodis S (2020) Integrating Loco-Regional Hyperthermia Into the Current Oncology Practice: SWOT and TOWS Analyses. Front. Oncol. 10:819. doi: 10.3389/fonc.2020.00819



Como no radiamos todo, qué podemos hacer con el resto?

Sabemos que los gliomas tienen células "escondidas".

Un tratamiento no tóxico que pueda ayudar? Hipertermia!!!

VIII CONGRESO ALATRO
Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica

Phase III trial

cancers

MDPI

Article

Effects of Modulated Electro-Hyperthermia (mEHT) on Two and Three Year Survival of Locally Advanced Cervical Cancer Patients

Carrie Anne Minnaar [1,2], Innocent Maposa [3], Jeffrey Allan Kotzen [1,2] and Ans Baeyens [1,4,*]

1 Department of Radiation Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg 2193, South Africa; carrie-anne.minnaar@wits.ac.za (C.A.M.); jeffrey.kotzen@wits.ac.za (J.A.K.)
2 Department of Radiation Oncology, Wits Donald Gordon Academic Hospital, Johannesburg 2193, South Africa
3 Department of Epidemiology & Biostatistics, University of the Witwatersrand, Johannesburg 2193, South Africa; innocent.maposa@wits.ac.za
4 Radiobiology, Department of Human Structure and Repair, Ghent University, 9000 Ghent, Belgium
* Correspondence: ans.baeyens@ugent.be

Simple Summary: More than 80% of global cervical cancer cases and deaths occur in Low-to-Middle-Income Countries. Improving the efficacy of treatments without increasing the costs in these regions is therefore imperative. The aim of our Phase III Randomised Controlled Trial was to investigate the effects of the addition of a mild heating technology, modulated electro-hyperthermia, to chemoradiotherapy protocols for the management of locally advanced cervical cancer patients in a resource-constrained setting. We previously reported on the positive outcomes on local disease control, quality of life, and early toxicity. Our recent results showed a significant improvement in two and three year disease free survival, without any significant changes to the toxicity profile, and with an improvement in quality of life, alongside a cost saving over three years. The effect was most significant in patients with Stage III disease, and a significant systemic effect was observed in patients with distant nodal metastases.

Abstract: (1) Background: Modulated electro-hyperthermia (mEHT) is a mild to moderate, capacitive-coupled heating technology that uses amplitude modulation to enhance the cell-killing effects of the treatment. We present three year survival results and a cost effectiveness analysis from an ongoing randomised controlled Phase III trial involving 210 participants evaluating chemoradiotherapy (CRT)

check for updates

Citation: Minnaar, C.A.; Maposa, I.; Kotzen, J.A.; Baeyens, A. Effects of Modulated Electro-Hyperthermia (mEHT) on Two and Three Year Survival of Locally Advanced Cervical Cancer Patients. *Cancers* **2022**, *14*, 656. https://doi.org/10.3390/cancers14030656

Table 1. Participant and treatment characteristics.

		OVERALL	mEHT	Control	P Value
	n	*206*	*104* [50.5%]	*102* [49.5%]	
HIV Status	Positive	*105* [51%]	*51* [49%]	*54* [53%]	*p = 575*
	Negative	*101* [49%]	*53* [51%]	*48* [47%]	
FIGO Staging	IIB	*75* [36%]	*40* [38%]	*35* [34%]	*p = 0.825*
	IIIA	*2* [1%]	*1* [1%]	*1* [1%]	
	IIIB	*129* [63%]	*63* [61%]	*66* [65%]	
ECOG	0	*10* [5%]	*3* [3%]	*7* [7%]	*p = 0.184*
	1	*196* [95%]	*101* [97%]	*95* [93%]	
Race	African	*191* [93%]	*96* [92%]	*95* [93%]	*p = 0.035*
	Caucasian	*5* [2%]	*4* [4%]	*1* [1%]	
	Other	*10* [5%]	*4* [4%]	*6* [6%]	
Age [years]	Mean	48.6	48.0	49.2	*p = 0.388*
	SD	10.49	10.77	10.22	
	Range	26–72	26–68	28–72	
BMI	Mean	27.45	27.81	27.08	*p = 0.431*
	SD	6.68	6.95	6.41	
	Range	15–49	15–49	15–41.7	
Hb [g/dL]	Mean	10.95	10.96	10.94	*P = 0.924*
	SD	2.26	2.13	2.39	
	Range	5.2–16.2	5.7–16.2	5.2–15.2	
CD4 count [cells/μL] in HIV positive	Mean	550	576.5	524.9	*P = 0.315*
	SD	261.76	251.57	270.97	
	Range	95–1524	148–1204	95–1524	

Abbreviations: mEHT: Modulated electro-hyperthermia; HIV: Human Immunodeficiency Virus; FIGO: International Federation of Gynaecology and Obstetrics; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; SD: Standard Deviation; BMI: Body Mass Index; Hb: Haemoglobin.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217894.t001

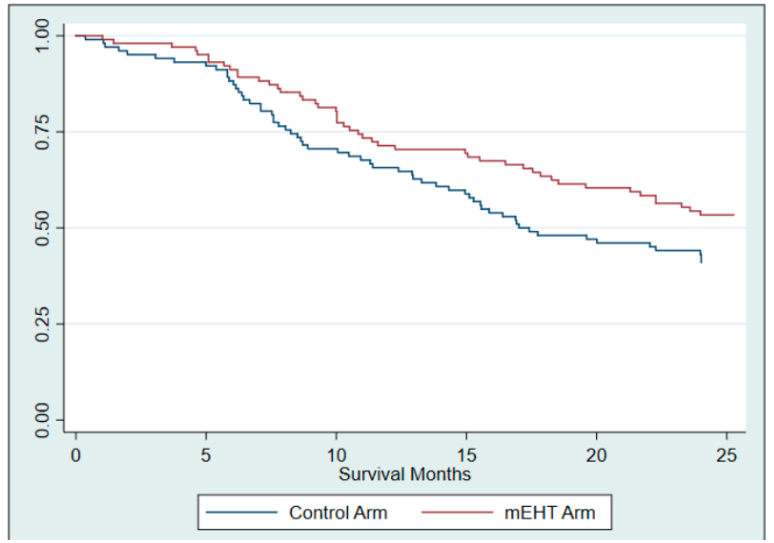
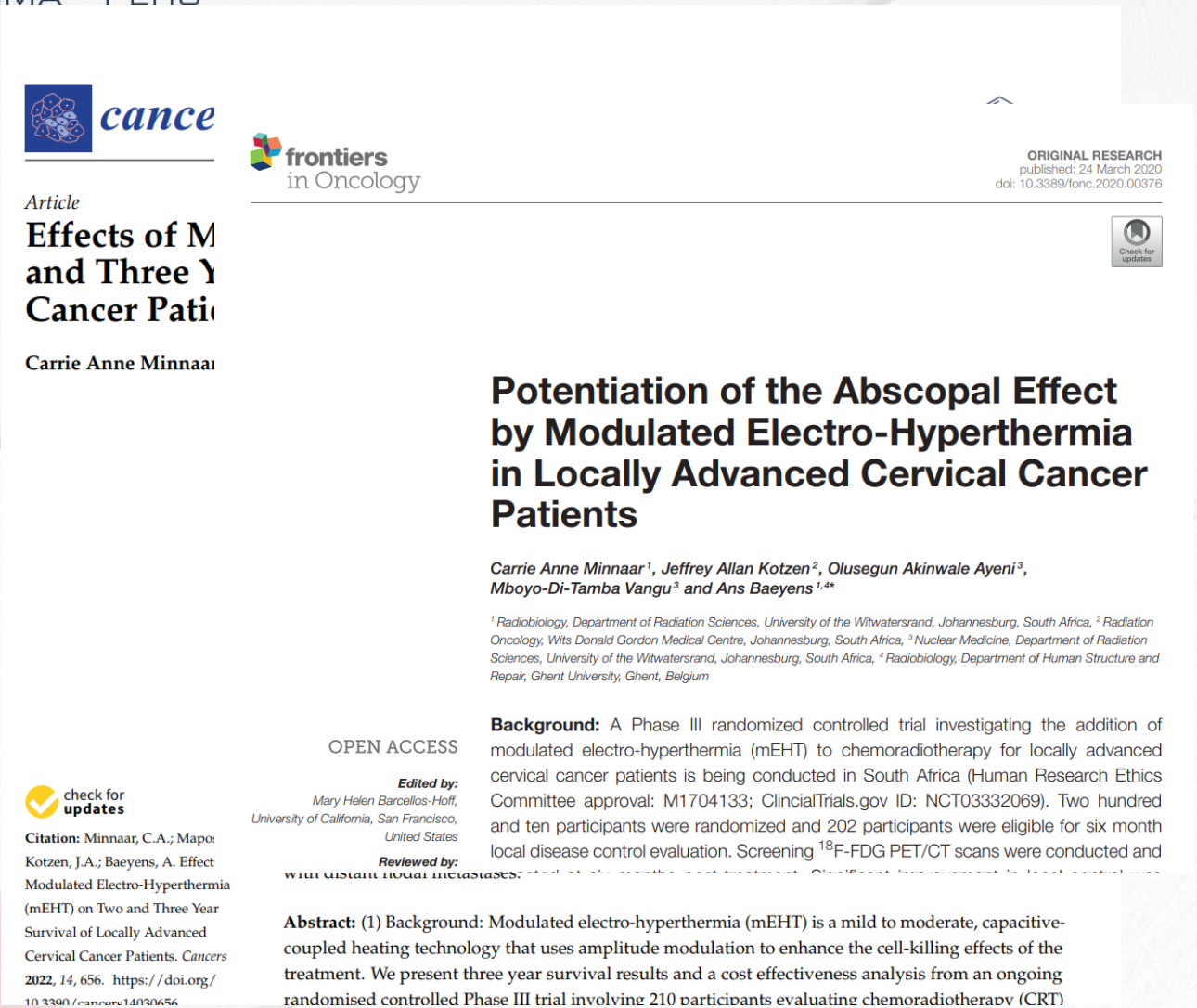


Table 5. Multivariable Cox proportional hazards model for two year disease free survival.

Overall	HR	*p*-Value	[95%CI]
mEHT	0.67	0.017	0.48–0.93
HIV-negative	0.99	0.257	0.72–1.48
Age at Enrolment	0.99	0.257	0.97–1.01
FIGO Stage III	0.99	0.944	0.79–1.38

ALATRO Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica
INMOA INSTITUTO MÉDICO DE ONCOLOGÍA AVANZADA
Valdecilla Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
UCAM UNIVERSIDAD CATÓLICA DE MURCIA



cance

Article

Effects of M
and Three Y
Cancer Pati

Carrie Anne Minnaar

frontiers in Oncology

ORIGINAL RESEARCH
published: 24 March 2020
doi: 10.3389/fonc.2020.00376

Check for updates

Potentiation of the Abscopal Effect by Modulated Electro-Hyperthermia in Locally Advanced Cervical Cancer Patients

*Carrie Anne Minnaar[1], Jeffrey Allan Kotzen[2], Olusegun Akinwale Ayeni[3], Mboyo-Di-Tamba Vangu[3] and Ans Baeyens[1,4]**

[1] Radiobiology, Department of Radiation Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa, [2] Radiation Oncology, Wits Donald Gordon Medical Centre, Johannesburg, South Africa, [3] Nuclear Medicine, Department of Radiation Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa, [4] Radiobiology, Department of Human Structure and Repair, Ghent University, Ghent, Belgium

OPEN ACCESS

Edited by:
Mary Helen Barcellos-Hoff, University of California, San Francisco, United States

Reviewed by:

Background: A Phase III randomized controlled trial investigating the addition of modulated electro-hyperthermia (mEHT) to chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer patients is being conducted in South Africa (Human Research Ethics Committee approval: M1704133; ClincialTrials.gov ID: NCT03332069). Two hundred and ten participants were randomized and 202 participants were eligible for six month local disease control evaluation. Screening ^{18}F-FDG PET/CT scans were conducted and

check for updates

Citation: Minnaar, C.A.; Mapo
Kotzen, J.A.; Baeyens, A. Effect
Modulated Electro-Hyperthermia
(mEHT) on Two and Three Year
Survival of Locally Advanced
Cervical Cancer Patients. *Cancers*
2022, *14*, 656. https://doi.org/
10.3390/cancers14030656

Abstract: (1) Background: Modulated electro-hyperthermia (mEHT) is a mild to moderate, capacitive-coupled heating technology that uses amplitude modulation to enhance the cell-killing effects of the treatment. We present three year survival results and a cost effectiveness analysis from an ongoing randomised controlled Phase III trial involving 210 participants evaluating chemoradiotherapy (CRT)

- **Abscopal effect**: **systemic response to RT** in which **non-irradiated lesions respond after irradiation of the primary** treatment site.
  - Immune system activation by radiotherapy.
  - Very low frequency.

Cervical Cancer - Phase III trial

- **Eligibility criteria:**
  - Bx confirmed Squamous Cervical cancer FIGO IIB-IIIB.
  - Treatment naive
  - Elegible for CRT with radical intent.
- **Exclusion criteria:**
  - Bilateral hydonephrosis
  - Second primary malignancy/prior malignancy <2 years.

VIII CONGRESO ALATRO
Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica
LIMA - PERÚ

Phase III trial Cervical cancer – Abscopal effect evaluation

- **Eligibility for sub-analysis abscopal:**
  1. **Minimum six month post treatment** with CT-RT +/- hyperthermia.
  2. **Pretreatment PET-FDG showed FDG-avid (SUV >2.5) nodal disease outside of the pelvic treatment field.**
  3. **PET-FDG after treatment.**

TABLE 1 | Characteristics of participants eligible for analysis of the abscopal effect.

		mEHT 54	Control 54	
FIGO Staging	IIB	25 [46%]	22 [41%]	
	III	29 [54%]	32 [59%]	
Race	African	51 [94%]	52 [96%]	
	Caucasian	1 [2%]	0 [0%]	
	Other	2 [4%]	2 [4%]	
Age [years]	Mean	49.3	49.9	$p = 0.776$
	SD	9.98	9.99	
	Range	30–68	28–70	
BMI	Mean	28.7	27.0	$p = 0.127$
	SD	5.61	6.01	
	Range	18–44	15–39	
Total RT dose (EQD2)	Mean	85.7Gy	86Gy	$p = 0.251$
	SD	1.65	0	
	Range	74–86Gy	86Gy	
No of Cisplatin doses	Mean	1.37	1.25	$p = 0.321$
	SD	0.69	0.76	
	0 doses	5 [9%]	6 [11%]	
	1 dose	19 [35%]	20 [37%]	
	2 doses	30 [56%]	28 [52%]	
Days between final RT and PET/CT	Mean	188.2	193.4	$p = 0.242$
	SD	24.05	22.15	
	Range	54–310	155–266	
CD4 count [cells/μL]	Mean	552.9	543.9	$p = 0.089$
	SD	264.15	276.36	
	Range	194–1077	134–1524	
No of mEHT doses	Mean	9.54		
	SD	1.07		
	Range	4–10		
Average KJ administered during mEHT	Mean	382.6 KJ		
	SD	29.95		
	Range	259–427 KJ		

ALATRO Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica
INMOA INSTITUTO MÉDICO DE ONCOLOGÍA AVANZADA
Valdecilla Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
UCAM UNIVERSIDAD CATÓLICA DE MURCIA
ARÁN

Cervical Cancer - Phase III trial

- **Treatment**:
  - **50Gy in 25 fractions to the whole pelvis + 24Gy in 3 fractions** of brachytherapy + 2 doses of **cisplatin**/21 days.
  - **Hyperthermia group:**
    - Modulated electrohyperthermia twice a week (at least 48 hours apart) inmediatly before external beam radiotherapy (maximum 30 min)

Important tips

- Southafrica
- High incidence of advanced cervical cancer
- High incidence of VIH

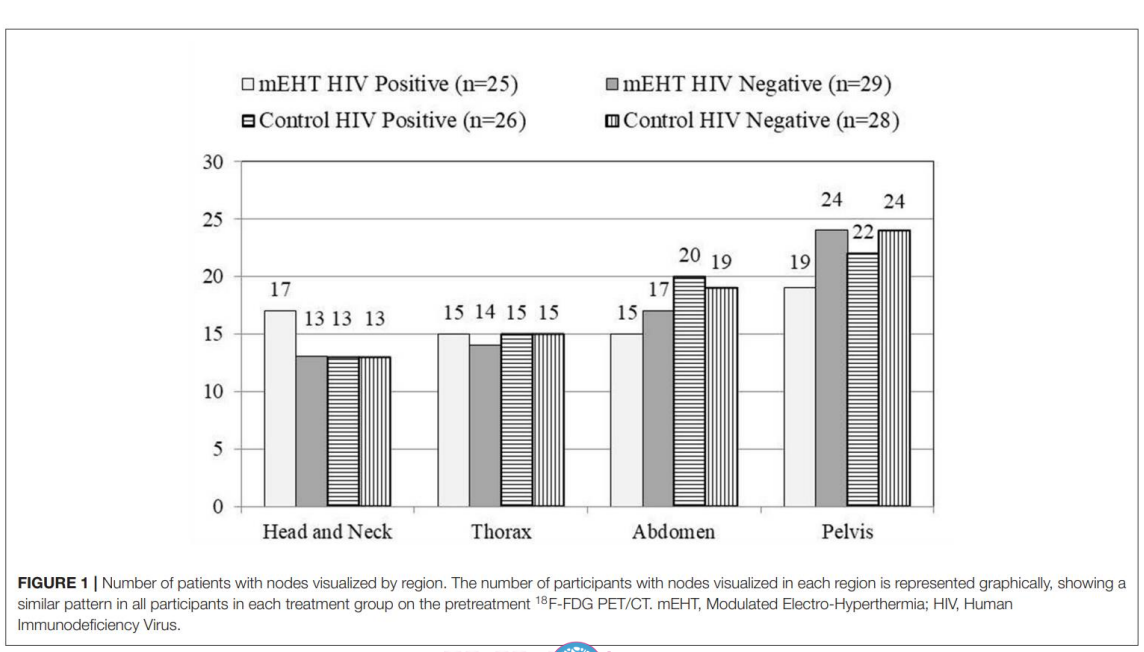


FIGURE 1 | Number of patients with nodes visualized by region. The number of participants with nodes visualized in each region is represented graphically, showing a similar pattern in all participants in each treatment group on the pretreatment ^{18}F-FDG PET/CT. mEHT, Modulated Electro-Hyperthermia; HIV, Human Immunodeficiency Virus.

- **Abscopal response considered if:**
  - **Complete response on PET:**
    - **In primary**
    - **Nodes within the radiation field**
    - **Nodes outside radiation field.**

Cervical Cancer - Phase III trial

- **Results:**
  - **Abscopal response mEHT group 24.1%** (13 of 54) **vs 5.6%** (3 of 54) control group (p=0.013).
  - No significant difference between VIH + and -.
  - Multivariant analysis not significant:
    - Age
    - Cisplatin
    - Days to PET-CT
    - Total RT

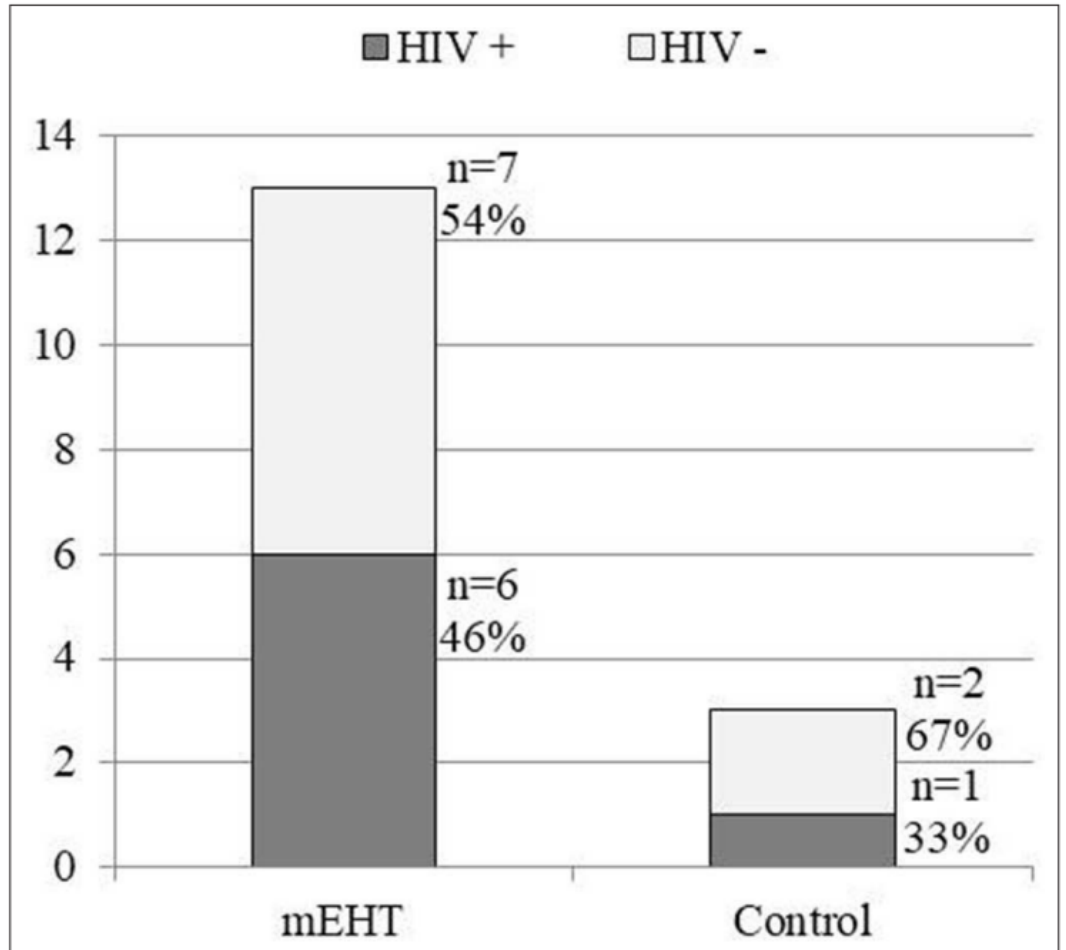


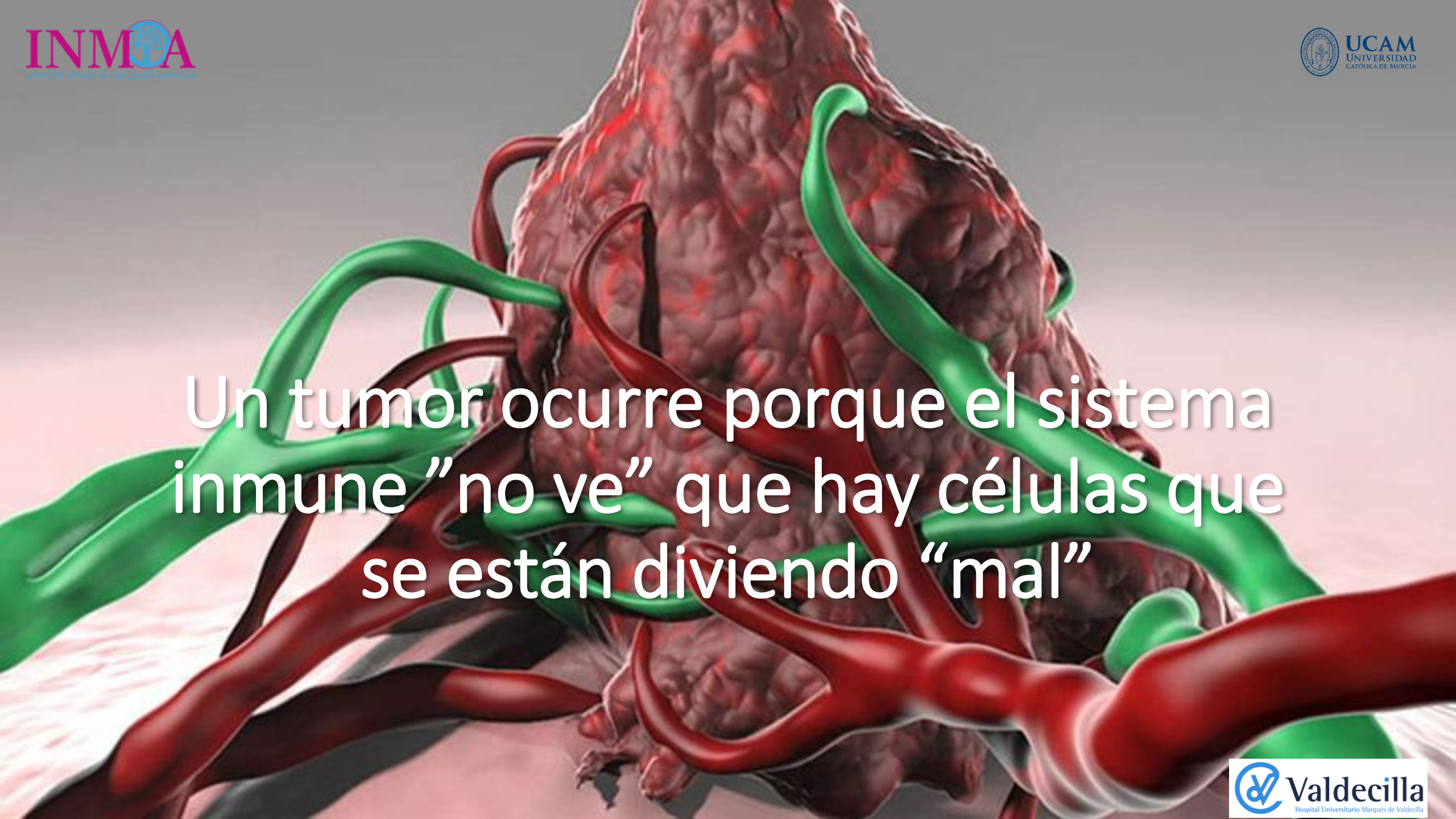
FIGURE 2 | Frequency of observed abscopal effect in HIV-positive and HIV-negative participants in each treatment group. A significant difference between the frequency of abscopal effect was noted between the mEHT Group (13 out of 54[24.1%]) and the Control Group (3 out of 54 [5.6%]) (p = 0.013). There was no significant difference in frequency of the observed abscopal between the HIV-positive and HIV-negative participants. mEHT, Modulated Electro-Hyperthermia; HIV, Human Immunodeficiency Virus.

Oncolytic virus

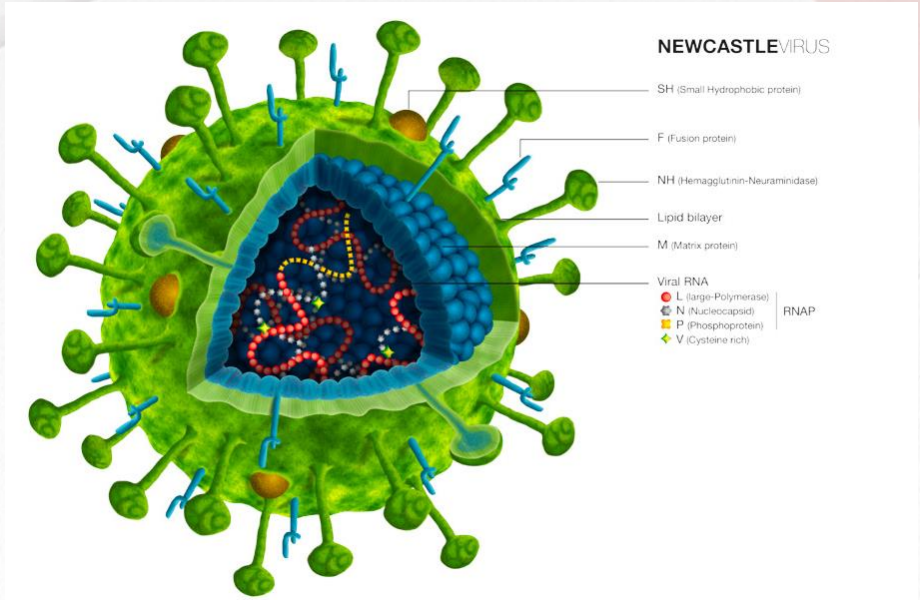
Why + mEHT???

Caso Virus oncolíticos, vacunas + mEHT

- Female, 63 yo
- Dx August 2020
- Partial Resection → GBM IDH negative
  - RT + TMZ (Stupp)
  - Adjuvant TMZ
    - + mEHT
    - + oncolytic virus
- November 2022: 26 months without progression


Un tumor ocurre porque el sistema inmune "no ve" que hay células que se están diviendo "mal"

Virus Newcastle

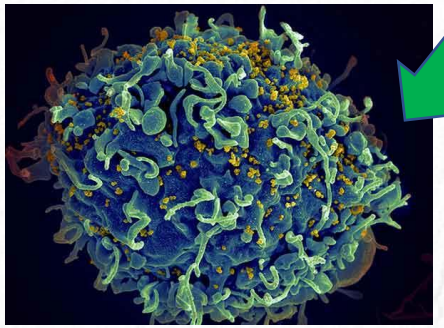


- Algunos virus oncolíticos solo pueden reproducirse en células cancerosas, las cuales destruyen, mientras las células sanas están defendidas contra ellos.
- A este grupo pertenece el **virus de la enfermedad de Newcastle** (NDV).
- Para el ser humano no presenta riesgo alguno: el virus se reproduce únicamente en células de tumores humanos, sin dañar las células sanas

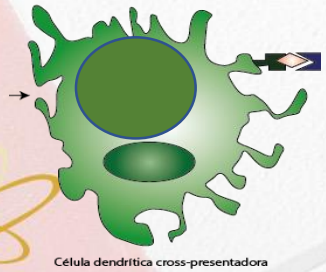
¿En qué consiste el proceso?

- El proceso comienza con una muestra de sangre del paciente.
- En base al grupo de glóbulos blancos llamado monocitos, el laboratorio cultiva células llamadas dendríticas.
- Las hace madurar y les suministra **informaciones de los componentes de un tumor** y las **señales de alerta virales.**

VIRUS

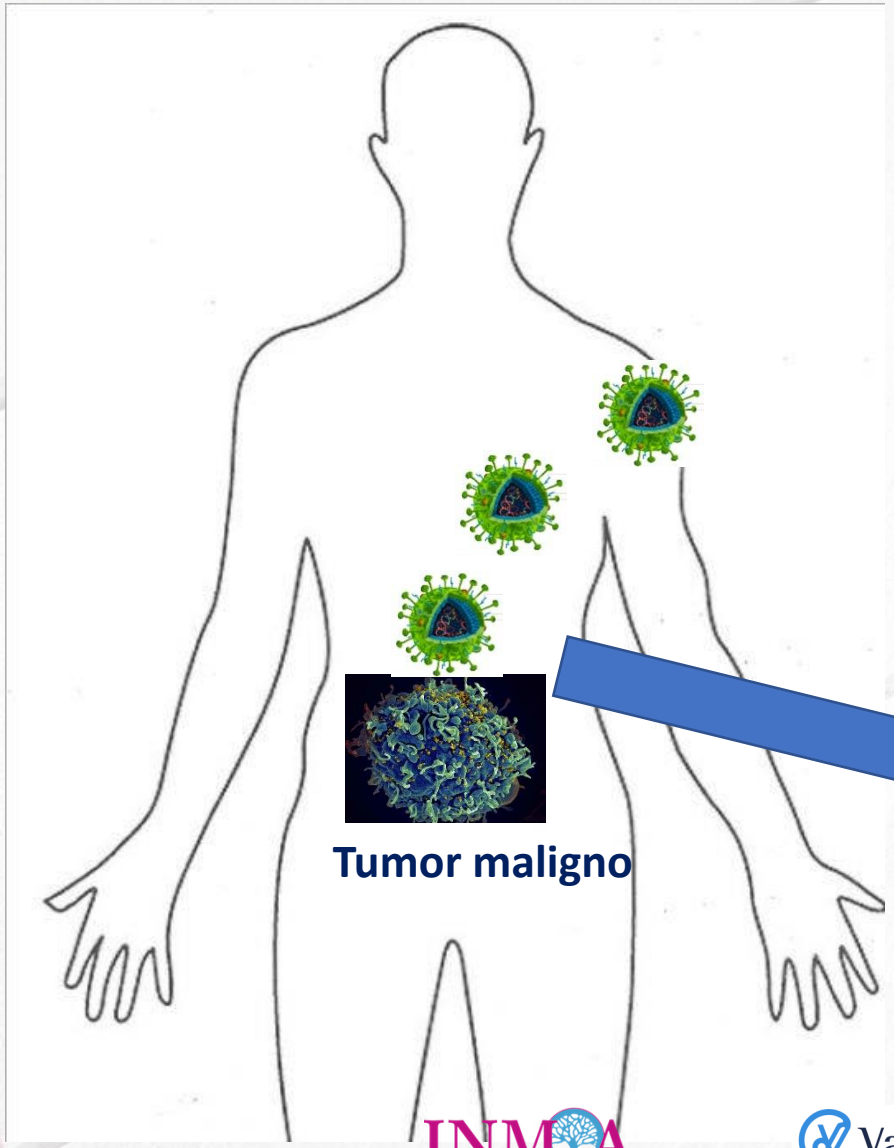


CÉLULA CANCERÍGENA

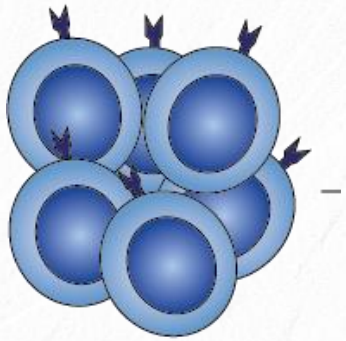


Célula dendrítica cross-presentadora

VACUNAS Y VIRUS ONCOLÍTICOS



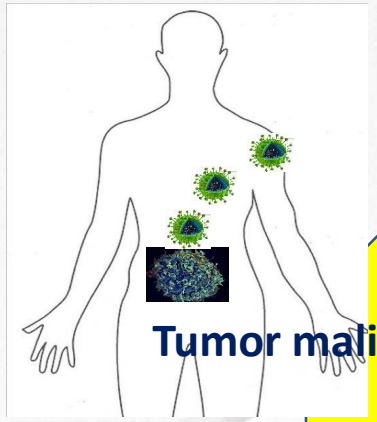
El objetivo de la infección es que las células cancerosas envían señales de alerta que activen el sistema inmune.



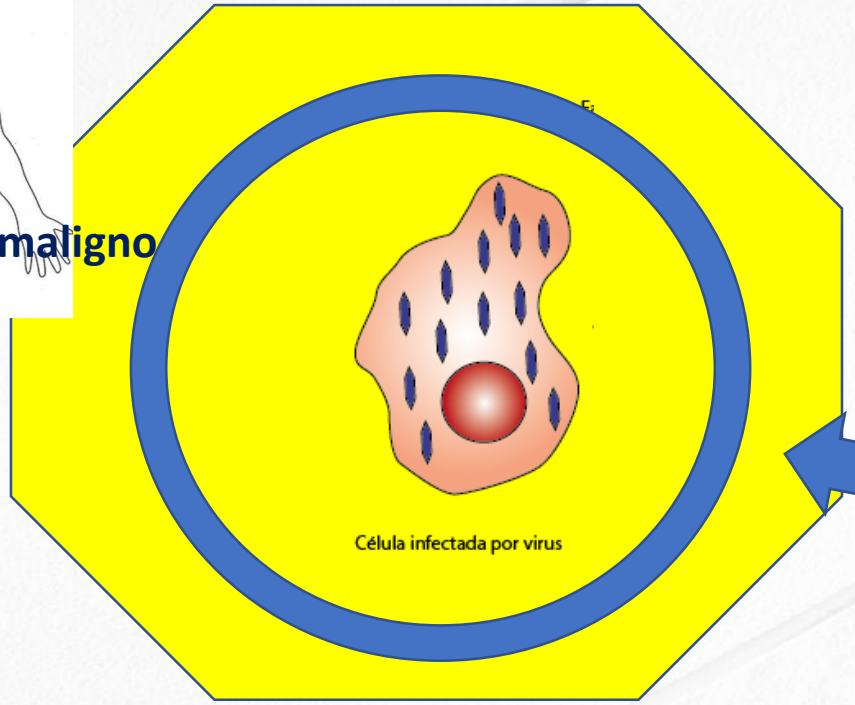
Población de linfocitos CD8+ activados

VIII CONGRESO ALATRO
Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica
LIMA - PERÚ

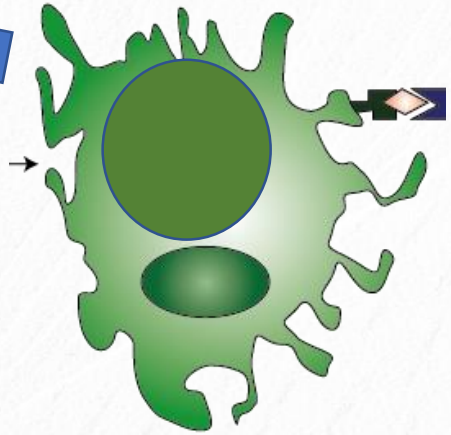
VACUNAS Y VIRUS ONCOLÍTICOS



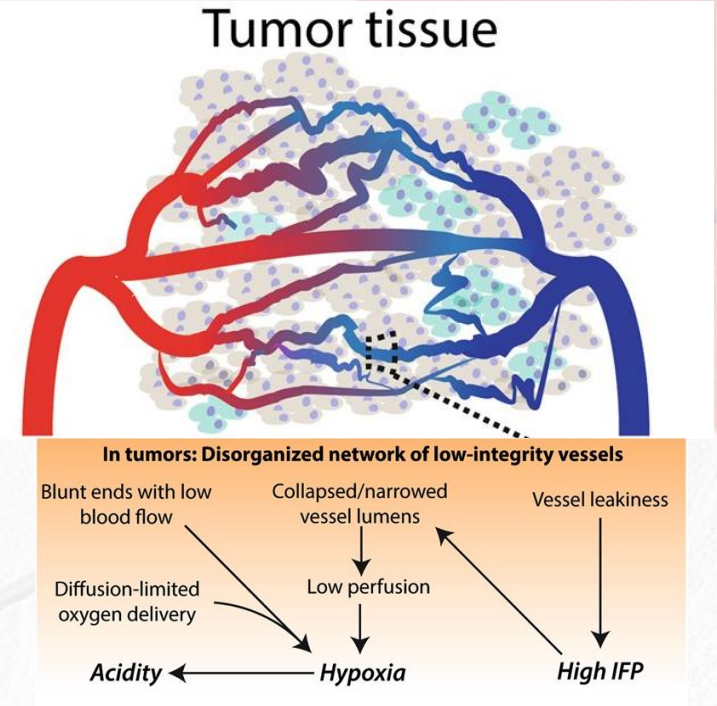
Tumor maligno



Microambiente tumoral hostil



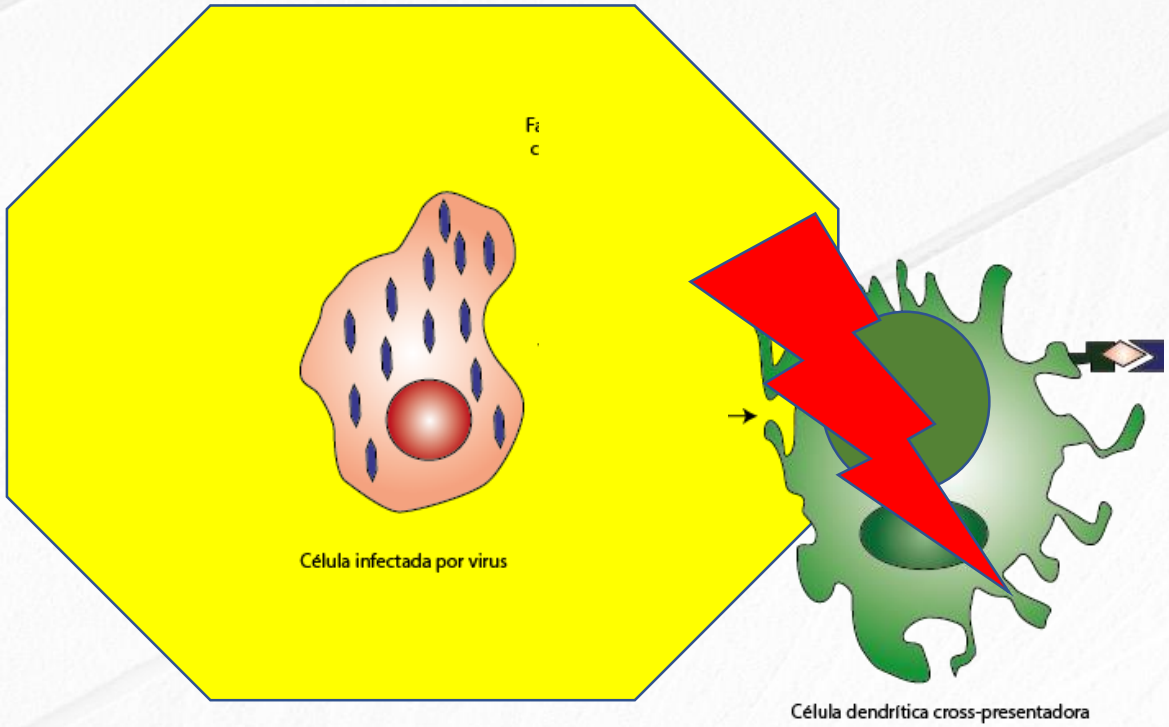
Célula dendrítica cross-presentadora



VACUMARÁN

ALATRO Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica
INMOA INSTITUTO MÉDICO DE ONCOLOGÍA AVANZADA
Valdecilla Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
UCAM UNIVERSIDAD CATÓLICA DE MURCIA

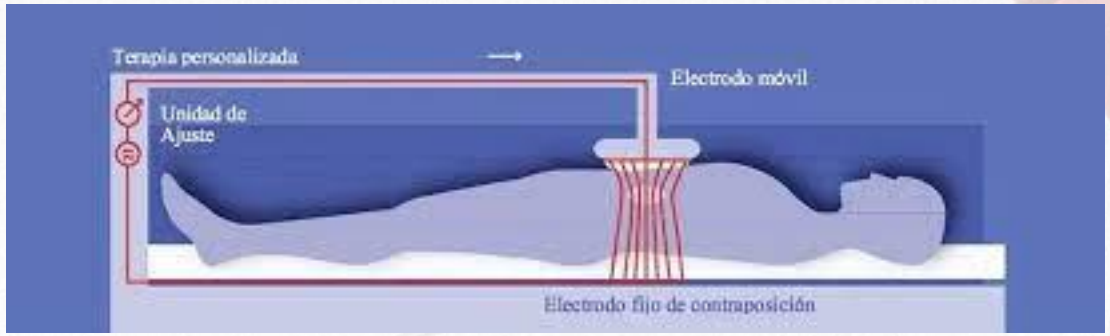
PERO… PROBLEMA!!!

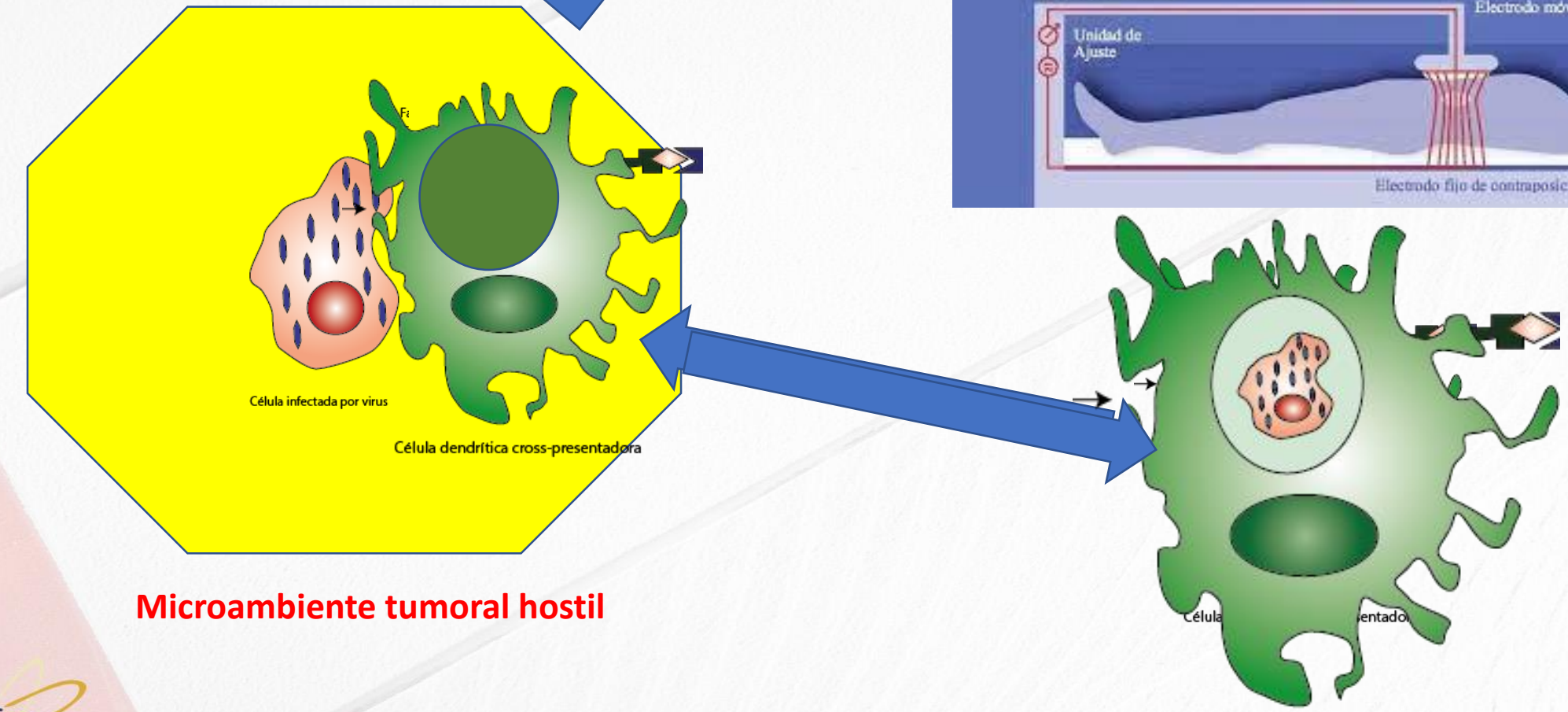


Microambiente tumoral hostil

VACUNAS Y VIRUS ONCOLÍTICOS

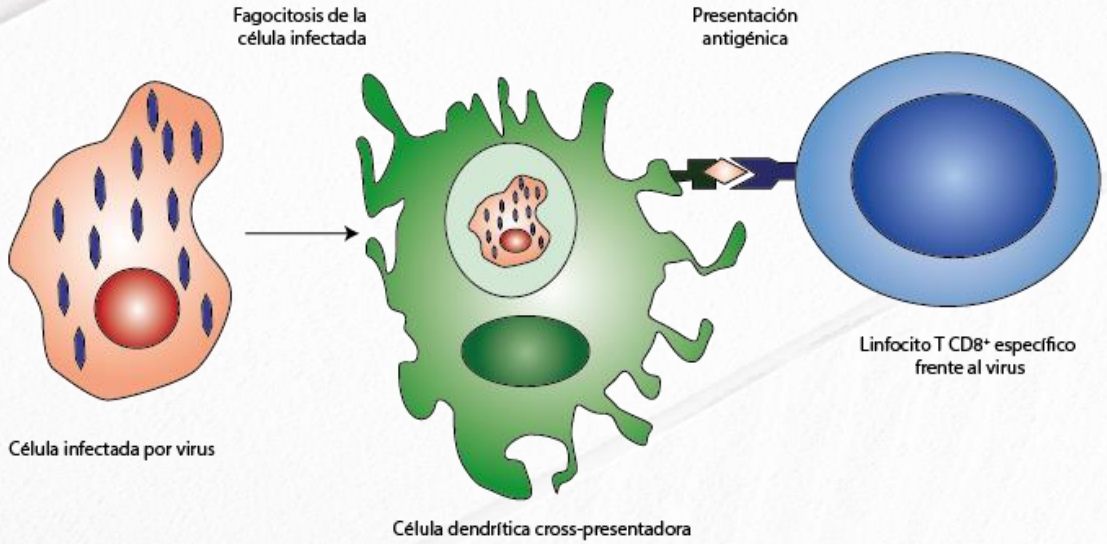
Hipertermia oncológica





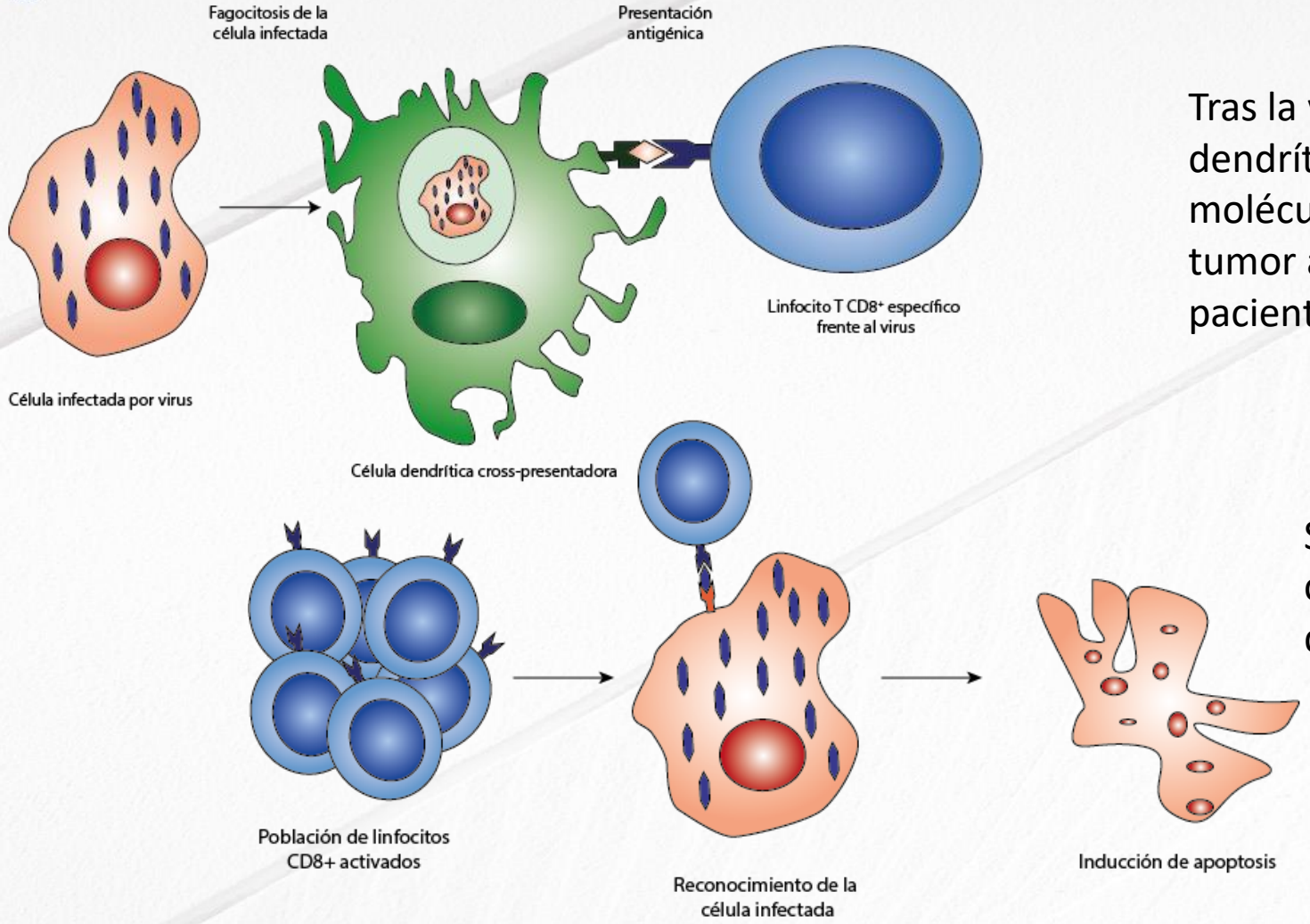
Microambiente tumoral hostil

VACUNAS Y VIRUS ONCOLÍTICOS



Debido a la infección, las células cancerosas envían señales de alerta, las cuales alarman y activan el sistema inmune.

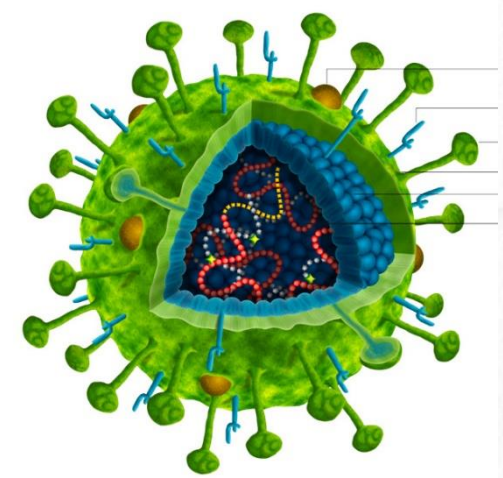
VACUNAS Y VIRUS ONCOLÍTICOS

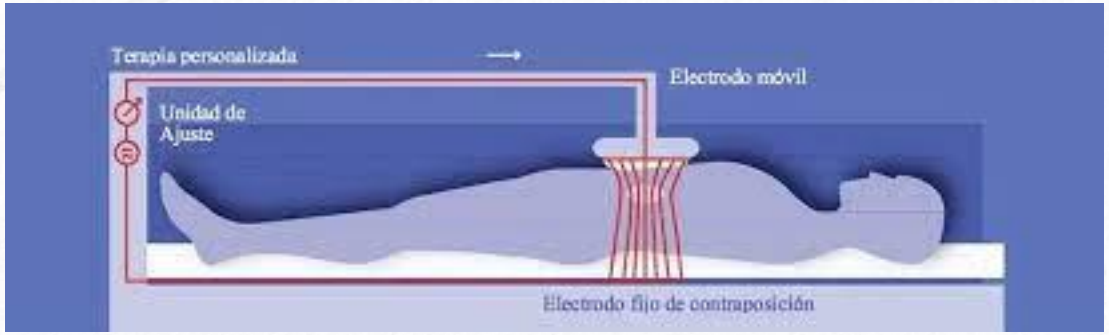


Tras la vacuna, las células dendríticas presentan estas moléculas específicas del tumor al sistema inmune del paciente.

Se activan los linfocitos T, los cuales se encargan de destruir las células enfermas

El virus y la hipertermia electromodulada (oncothermia) son los que facilitan que la vacuna llegue realmente al tumor y actué contra él.





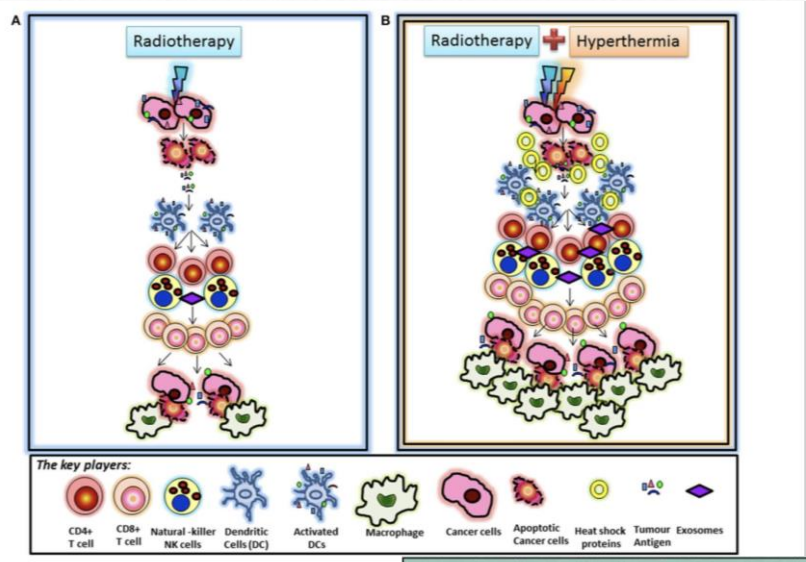
Actualmente un tratamiento combinado

- **INMOA, Madrid**

- **IOZK, Alemania**

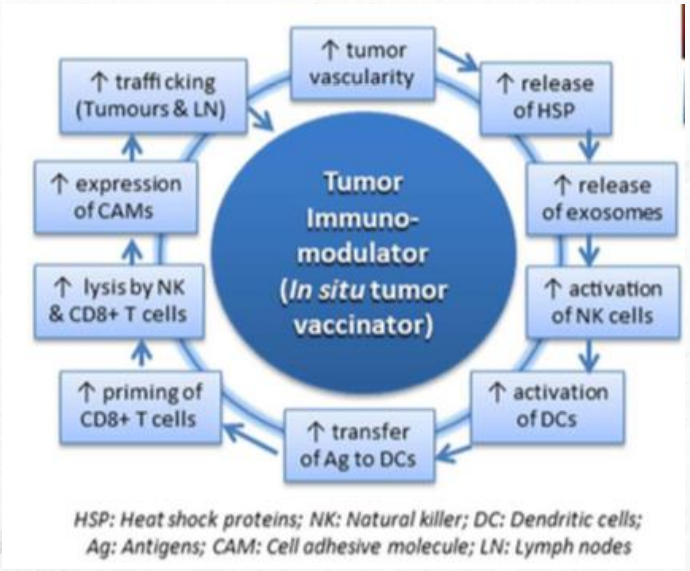
RT e HT tratamientos locales que pueden actuar a distancia… (Activan Sistema inmune)

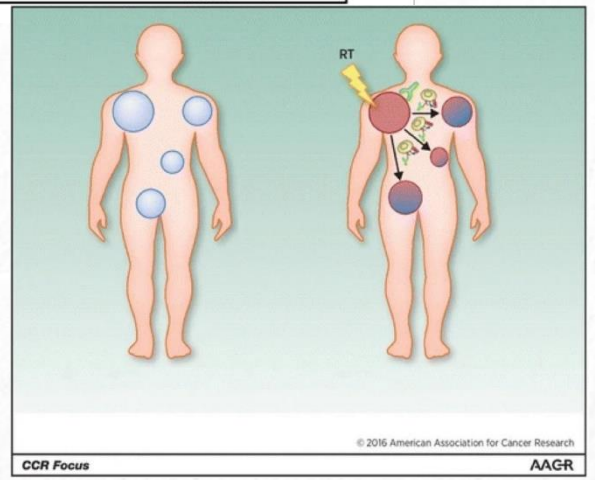
- **RT:**
  - **Activa DC → presentan Ag liberados tras la RT → activan células T → estimulación TCD8+ citotóxicos→ citoquinas → muerte células malignas → macrófagos. (ABSCOPAL)**



Datta NR, Kok HP, Crezee H, Gaipl US and Bodis S (2020) Integrating Loco-Regional Hyperthermia Into the Current Oncology Practice: SWOT and TOWS Analyses. Front. Oncol. 10:819. doi: 10.3389/fonc.2020.00819

- **HT:**





VIII CONGRESO ALATRO
Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica
LIMA - PERÚ

Si funciona en monoterapia…

- "Algo más está pasando… No sólo hipoxia"
  - Efectos eléctricos?
  - **Principal foco investigación! Sistema Inmune!**

UCAM
UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE MURCIA

El Presidente y la Rectora de la
Universidad Católica San Antonio de Murcia

conforme a la propuesta formulada por el Excmo. Sr. Presidente de esta Universidad, y en virtud del acuerdo adoptado por su Consejo de Gobierno, en sesión celebrada el 29 de abril de 2022, se nombra a

Elisabeth Arroyo Álvarez
como
Catedrática Extraordinaria de Hipertermia Oncológica

y como prueba de ello, se expide el presente diploma acreditativo en Murcia, a 29 de abril de 2022.

El Presidente,
José Luis Mendoza Pérez

La Rectora,
Josefina García Lozano

ALATRO
Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica

INMOA
INSTITUTO MÉDICO DE ONCOLOGÍA AVANZADA

Valdecilla
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

UCAM
UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE MURCIA

Conclusiones

- El tratamiento de **hipertermia electromodulada (mEHT) es una opción muy prometedora en pacientes con GBM.**
- El tratamiento de mEHT es un **tratamiento seguro.**
- Debemos buscar **el esquema óptimo** del tratamiento (número de sesiones, con quimio, con radio, con radio, con ambas, tiempo…)
- **El número de sesiones de mEHT importa y MUCHO!**
  - Pacientes que continúan tratamiento de forma “indefinida” mucho mejor pronóstico…
- Si actúa en monoterapia, Un método para prevenir?
- Si potencia efecto abscopal, podemos usarlo cuando hacemos radiocirugía a nivel cerebral para potenciar la respuesta inmunitaria de la radioterapia en el resto del cerebro?

VIII CONGRESO ALATRO

Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica

LIMA - PERÚ

Muchas gracias

Congreso ALATRO 2022

16 - 18 de Noviembre de 2022

ALATRO

Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante Oncológica

ARÁN