

Nanopartículas magnéticas y dispositivo generador de campo magnético para hipertermia en el tratamiento del cáncer de páncreas

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Nanopartículas magnéticas y dispositivo generador de campo magnético para hipertermia en el tratamiento del cáncer de páncreas

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2025

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Biblioteca General del Gobierno Vasco:
<https://www.katalogoak.euskadi.eus/katalogobateratua>

Edición: 1ª edición, enero 2025
Internet: www.euskadi.eus/publicaciones
Edita: Ministerio de Sanidad
Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco
c/ Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz
Fotocomposición: Composiciones RALI, S.A.
Costa, 12-14 – 48010 Bilbao
NIPO: 133-25-015-7 (Ministerio de Sanidad)

Nanopartículas magnéticas y dispositivo generador de campo magnético para hipertermia en el tratamiento de cáncer de páncreas. Ainhoa Jausoro Zubiaga, Iñaki Gutiérrez-Ibarluzea, Lorea Galnares-Cordero, Nora Ibargoyen-Roteta. Vitoria –Gasteiz. Ministerio de Sanidad/ Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia, Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2024.

1 archivo pdf; (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 133-25-015-7 (Ministerio de Sanidad)

Este documento ha sido realizado por OSTEBA en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social para el desarrollo de actividades del *Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS*, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 15 de noviembre de 2018 (conforme al Acuerdo de Consejo de Ministros de 7 de diciembre de 2018).

Este documento es una ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes. Su objetivo es proporcionar la información disponible que permita que la evaluación pueda llevarse a cabo en una fase temprana de la aparición de una técnica, tecnología o procedimiento, que se prevé va a tener impacto en la calidad de vida de las personas y en el sistema sanitario. De esta forma, se contribuye a facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de las tecnologías nuevas y emergentes en el sistema sanitario, cuando corresponda llevarla a cabo.

Para citar este informe:

Jausoro Zubiaga A, Gutiérrez-Ibarluzea I, Galnares-Cordero L, Ibargoyen-Roteta N. Nanopartículas magnéticas y dispositivo generador de campo magnético para hipertermia en el tratamiento de cáncer de páncreas. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2024. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias:** OSTEBA.

Índice de autores/as

Jausoro Zubiaga, Ainhoa. Departamento de Salud del Gobierno Vasco, Dirección de Investigación, Innovación y Evaluación Sanitarias, Osteba, Vitoria-Gasteiz, España.

Gutiérrez-Ibarluzea, Iñaki. Departamento de Salud del Gobierno Vasco, Dirección de Investigación, Innovación y Evaluación Sanitarias, Vitoria-Gasteiz, España.

Galnares-Cordero, Lorea. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias (BIOEF), Gestión del Conocimiento y Evaluación, Osteba, Bilbao, España.

Ibargoyen-Roteta, Nora. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias (BIOEF), Gestión del Conocimiento y Evaluación, Osteba, Bilbao, España.

Declaración de conflicto de intereses

Los/as autores/as declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este informe.

Desarrollo del proyecto

Desarrollo científico y coordinación técnica: Ainhoa Jausoro Zubiaga (Departamento de Salud-Osteba), Iñaki Gutiérrez-Ibarluzea (Departamento de Salud).

Documentación: Lorea Galnares-Cordero (BIOEF-Osteba).

Gestión administrativa: Anaitz Leunda Iñurritegui (BIOEF-Osteba).

Edición y difusión: Anaitz Leunda Iñurritegui (BIOEF-Osteba) y Lorea Galnares-Cordero (BIOEF-Osteba).

Autora para correspondencia

Ainhoa Jausoro Zubiaga: ajausoro@euskadi.eus
osteba@bioef.eus

Índice

Abreviaturas	9
Resumen estructurado	10
Laburpen egituratua	13
Structured summary	16
I. Introducción y Justificación	18
I.1. Descripción del problema de salud	18
I.2. Descripción de la tecnología	20
II. Objetivos	27
III. Metodología	28
III.1. Fuentes de información y estrategia de búsqueda bibliográfica	28
III.2. Criterios de la selección de los estudios	29
IV. Resultados	30
IV.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	30
IV.2. Descripción de los estudios seleccionados	31
IV.3. Otras evidencias relacionadas	32
IV.4. Otros dominios contextuales de la evidencia	36
V. Discusión	38
VI. Conclusiones	40
VII. Referencias	42
VIII. Anexos	46
Anexo 1. Estrategias de búsqueda	46
Anexo 2. Tablas de evidencia	49
Anexo 3. Características de los estudios sobre cáncer de páncreas de la revisión de Farzanegan	50

Abreviaturas

ADCP	Adenocarcinoma ductal de páncreas
AMF	Campo magnético alterno (del inglés <i>alternating magnetic field</i>)
CTC	Criterios comunes de toxicidad (del inglés <i>Common Toxicity Criteria</i>)
HM	Hipertermia magnética
INE	Instituto Nacional de Estadística
MF	Campo magnético (del inglés <i>magnetic field</i>)
MFH	Hipertermia de campo magnético (del inglés <i>magnetic fluid hyperthermia</i>)
HM	Hipertermia magnética
MNP	Nanopartículas magnéticas (del inglés <i>magnetic nanoparticles</i>).
MRI	Resonancia magnética (del inglés <i>magnetic resonance imaging</i>)
PET	Tomografía por emisión de positrones (del inglés <i>positron emission tomography</i>)
RCL	<i>Resonant Circuits Limited</i>
Redecan	Red Española de Registros de Cáncer
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SPION	Nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas (del inglés <i>superparamagnetic iron oxide nanoparticles</i>)
TC	Tomografía computarizada

Resumen estructurado

Título: Nanopartículas magnéticas y dispositivo generador de campo magnético para hipertermia en el tratamiento del cáncer de páncreas

Autoría: Jausoro Zubiaga A, Gutiérrez-Ibarluzea I, Galnares-Cordero L, Ibargoyen-Roteta N.

Palabras clave: cáncer de páncreas, hipertermia, nanopartículas magnéticas, nanotherm

Fecha: 2024

Páginas: 51

Referencias: 33

Lenguaje: Castellano, y resumen en castellano, euskera e inglés.

Introducción

A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, el cáncer de páncreas sigue teniendo muy mal pronóstico, con una supervivencia neta estandarizada por edad en España a los cinco años del diagnóstico del 7 % en hombres y del 10 % en el caso de las mujeres. Esto se debe a que en el momento del diagnóstico menos del 20 % de los tumores son resecables.

Existe una necesidad de nuevas estrategias terapéuticas adicionales que puedan utilizarse para mejorar la eficacia de las terapias actuales para el cáncer localizado.

Uno de los enfoques alternativos propuestos en el tratamiento del cáncer es la hipertermia magnética. La hipertermia ya se utilizaba para apoyar el tratamiento de muchos cánceres, como el de cabeza y cuello, de mama, de cuello uterino, sarcomas y melanomas, utilizándose para destruir células malignas para obtener una alta eficacia junto con menos efectos secundarios para tejidos sanos adyacentes a la diana o marcador tumoral.

La hipertermia magnética se basa en el uso de nanopartículas magnéticas que son expuestas a un campo magnético alterno externo.

Objetivos

Analizar la eficacia, efectividad y seguridad de la utilización de nanopartículas magnéticas y dispositivo generador de campo magnético para hipertermia (terapia NanoTherm®) en el tratamiento de cáncer de páncreas.

Metodología

El proceso se inició mediante una petición de búsqueda en la agencia de evaluación internacional ECRI Institute, a partir de la cual se estableció la búsqueda definitiva de información para la revisión. Para ello se consultaron las siguientes bases de datos: bases de datos médicas generales como Medline (Pubmed) y Embase (OvidWeb), así como bases de datos multidisciplinares como Web of Science y Scopus. La búsqueda fue limitada a estudios publicados en los últimos 10 años y cuyo idioma fuera inglés o castellano.

Análisis económico: SÍ 

Opinión de Expertos: SÍ 

Resultados y discusión

De la búsqueda bibliográfica no se incluyó ningún estudio, pero en la petición llevada a cabo a ECRI Institute se identificó una serie de casos, reportado como abstract de congreso, que evaluaba la terapia NanoTherm® en pacientes con cáncer de esófago y páncreas. Se trata de un estudio piloto de seguridad y factibilidad, cuyo objetivo fue determinar si la terapia podía ser aplicada de manera segura en este tipo de cánceres. Los/las autores/as concluyen que la terapia NanoTherm® en combinación con quimio o quimiorradioterapia fue factible y razonablemente bien tolerada incluso en la población de pacientes en etapa avanzada.

Se han identificado otros estudios sobre el empleo de la hipertermia magnética para el tratamiento de lesiones pancreáticas, en los que se informó de un aumento de la esperanza de vida, si bien establecían que la hipertermia no era un método suficiente, teniendo que combinarse con otro la quimio/radioterapia. También se ha identificado una nueva terapia, muy similar a la técnica empleada por NanoTherm® sobre la viabilidad de tratamiento del adenocarcinoma ductal pancreático en el marco del proyecto NoCanTher que emplea el sistema de termoterapia RCL con resultados satisfactorios en pruebas preclínicas y en animales.

Conclusiones

El tratamiento con hipertermia impulsada por nanopartículas magnéticas ofrece una estrategia terapéutica innovadora y prometedora para el cáncer de páncreas. NanoTherm® está avalado para su uso clínico en pacientes con glioblastoma recurrente y para cáncer de próstata y se está estudiando en fases preclínicas y en animales para el tratamiento del cáncer de páncreas. Además de la terapia con NanoTherm®, existen otras terapias actualmente en ensayo clínico para la misma indicación.

El estudio incluido presenta varias limitaciones por lo que es necesario continuar investigando y avanzar desde investigación preclínica a fases clínicas con ensayos clínicos de calidad.

Laburpen egituratua

Izenburua: Nanopartikula magnetikoak eta eremu magnetikoa sortzen duen gailua erabiltzea hipertermiarako, pankreako minbiziaren tratamenduan

Egileak: Jausoro Zubiaga A, Gutiérrez-Ibarluzea I, Galnares-Cordero L, Ibargoyen-Roteta N.

Gako-hitzak: pankreako minbizia, hipertermia, nanopartikula magnetikoak, nanotherm

Data: 2024

Orrialdeak: 51

Erreferentziak: 33

Hizkuntza: Gaztelania. Laburpena: gaztelaniaz, euskaraz eta ingelesaz.

Sarrera

Diagnosian eta terapietan aurrerapenak egin diren arren, pankreako minbiziak oso pronostiko txarra du oraindik, eta biziraupen garbia, Spainian, diagnostikotik bost urtera eta adinaren arabera estandarizatua, % 7koa da gizonentzat eta % 10ekoa emakumeentzat. Izan ere, diagnostikoa egiteko unean, tumoreen % 20 baino gutxiago izaten dira erauzteko modukoak.

Beste estrategia terapeutiko batzuk behar dira minbizi lokalizatua tratatzeko, egungo terapien efikazia hobetzeko osagarri.

Minbizia tratatzeko proposatzen den ikuspegi alternatiboetako bat hipertermia magnetikoa da. Minbizi askoren tratamenduan laguntzeko era-bili izan da hipertermia, esaterako buruko eta lepoko, bularreko zein ume-toki-lepoko minbiziaren tratamenduan, baita sarkoma eta melanomen tratamenduan ere. Zelula gaiztoak suntsitzeko erabiltzen da, efikazia handia duelako eta albo-ondorio gutxiago eragiten dituelako dianaren edo tumore-markatzairearen ondoko ehun osasuntsuetan.

Hipertermia magnetikoa kanpoko eremu magnetiko alterno baten eraginpean dauden nanopartikula magnetikoen erabilera oinarritzen da.

Helburuak

Aztertzea pankreako minbiziaren tratamenduan nolako efikazia, efektibitatea eta segurtasuna duen nanopartikula magnetikoak eta eremu magnetikoa sortzen duen gailua erabiltzeak hipertermiarako (NanoTherm® terapia).

Metodologia

ECRI Institute nazioarteko ebaluazio-agentzian egindako bilaketa-eskaera baten bidez hasi zen prozesua. Eskaera horretatik abiatuta, informazioaren behin betiko bilaketa ezarri zen berrikusketa egiteko. Horretarako, datu-base hauek kontsultatu ziren: datu-base mediko orokorrak, hala nola Medline (Pubmed) eta Embase (OvidWeb), eta diziplina anitzeko datu-baseak, esaterako Web of Science eta Scopus. Azken 10 urteetan ingelesez edo gaztelaniaz argitaratutako ikerketetara mugatu zen bilaketa.

Analisi ekonomikoa: BAI 

Audituen iritzia: BAI 

Emaitzak eta eztabaidea

Bilaketa bibliografikoan, ez zen azterlanik aurkitu; baina ECRI Institutu egindako eskaeran, zenbait kasu identifikatu ziren, biltzarretako laburpenen bidez, NanoTherm® terapia ebaluatzen zutenak hestegorriko eta pankreako minbizia zuten pazienteen artean. Segurtasunari eta egingarritasunari buruzko azterlan pilotu bat da, eta haren helburua izan zen zehaztea ea terapia hori modu seguruan aplika zitekeen aipatutako minbizi mota horietan. Egileek ondorioztatu zuten NanoTherm® terapia, kimioterapiarekin edo kimioerradioterapiarekin konbinatuta, egingarria izan zela, eta nahiko ondo onartu zela, baita etapa aurreratuan zeuden pazienteen artean ere.

Pankreako lesioak tratatzeko hipertermia magnetikoa erabiltzeari buruzko beste ikerketa batzuk ere identifikatu dira. Horietan, bizi-itxaropena luzatu zela jakinarazi zen, baina, hala ere, aipatzen zen hipertermia ez zela nahikoa, eta kimio/erradioterapiarekin batera erabili behar zela. Halaber, beste terapia berri bat identifikatu da, NanoTherm® teknikaren oso antzekoa, pankreako adenokartzinoma duktala tratatzeko bideragarritasuna aztertze-ko, NoCanTher proiektuaren esparruan. Proiektu horrek RCL termoterapia-sistema erabiltzen du, eta emaitza onak lortu ditu proba aurreklinikoetan eta animalietan.

Ondorioak

Nanopartikula magnetikoek bultzatutako hipertermia bidezko tratamenduak estrategia terapeutiko berritzaile eta esperantzagarria eskaintzen du pankreako minbizirako. NanoTherm® bermatuta dago glioblastoma errepikatua eta prostatako minbizia duten pazienteekin klinikoki erabiltzeko, eta fase aurreklinikoetan eta animalietan aztertzen ari dira pankreako minbizia tratatzeko. NanoTherm® bidezko terapiaz gain, gaur egun beste terapia batzuk daude saiakuntza klinikoa, indikazio bererako.

Azterketa horrek hainbat muga ditu, eta, beraz, ikertzen jarraitu behar da, eta aurrera egin behar da ikerketa aurreklinikotik kalitezko saiakuntza klinikoak dituzten fase klinikoetara heltzeko.

Structured summary

Title: Magnetic nanoparticles and a magnetic field generator for inducing hyperthermia in the treatment of pancreatic cancer

Authors: Jausoro Zubiaga A, Gutiérrez-Ibarluzea I, Galnares-Cordero L, Ibargoyen-Roteta N.

Keywords: pancreatic neoplasms, hyperthermia, magnetic nanoparticles, nanotherm

Date: 2024

Number of pages: 51

Number of references: 33

Languages: Spanish with abstracts in Spanish, Basque and English.

Introduction

Despite diagnostic and therapeutic advances, pancreatic cancer still has a very poor prognosis, with an age-standardised net survival at 5 years after diagnosis in Spain of 7% in men and 10% in women. This is attributable to less than 20% of tumours being resectable at diagnosis.

There is a need for new therapeutic strategies that can be used to improve the efficacy of current treatment for localised cancer.

Magnetic hyperthermia is one of the alternative approaches proposed for cancer treatment. This technique has already been used as part of the treatment for many types of cancers including breast, cervical, head and neck cancers, sarcoma and melanoma, seeking to destroy malignant cells to enhance efficacy while minimising damage to healthy tissue adjacent to the tumour target.

Magnetic hyperthermia is based on the use of magnetic nanoparticles together with an alternating magnetic field.

Objetives

To assess the efficacy, effectiveness and safety of using magnetic nanoparticles and a magnetic field generator (NanoTherm® therapy) to induce hyperthermia for treating pancreatic cancer.

Methodology

The process was started by requesting a literature search through the ECRI Institute, and this served as a basis for the final search for the review.

For this review, the following databases were consulted: general biomedical databases such as Medline (via PubMed) and Embase (via Ovid), but also multidisciplinary databases including Web of Science and Scopus. The search was limited to studies published in the last 10 years in English or Spanish.

Economic analysis: YES 

Expert opinion: YES 

Results and discussion

None of the studies retrieved by the literature search were included in the analysis, but the search requested from the ECRI Institute identified a relevant case series, reported in conference proceedings, assessing NanoTherm® therapy in patients with oesophageal and pancreatic cancer. It was a pilot study exploring feasibility and safety, to assess whether this therapy could be safely used for these types of cancer. The authors concluded that NanoTherm® therapy in combination with chemo or chemo-radiotherapy was feasible and reasonably well tolerated even in patients with advanced-stage disease.

Other studies have been identified on the use of magnetic hyperthermia for pancreatic tumours, these reporting longer life expectancy, though they noted that hyperthermia alone was insufficient and needed to be used in combination with chemo/radiotherapy. Another novel therapy, very similar to the NanoTherm® technique, is described in a study of its feasibility for treating pancreatic ductal adenocarcinoma conducted under the framework of the NoCanTher project; this therapy uses the magnetic hyperthermia system of Resonant Circuits Limited and has showed promising results in preclinical and animal studies.

Conclusions

Treatment with hyperthermia induced by magnetic nanoparticles is a promising innovative therapeutic strategy for pancreatic cancer. NanoTherm® therapy has been approved for clinical use in patients with recurrent glioblastoma and prostate cancer and is currently under investigation for the treatment of pancreatic cancer in preclinical studies and animal model. As well as the NanoTherm® system, other therapies for the same indication are being tested in clinical trials.

This study has certain limitations, and indicates a need for further research, advancing from preclinical studies to high-quality clinical trials.

I. Introducción y Justificación

I.1. Descripción del problema de salud

A pesar de los avances actuales en nuevos enfoques para la detección y el tratamiento del cáncer, el cáncer de páncreas sigue siendo uno de los tipos de cáncer más letales. Es una enfermedad desafiante con menos del 20 % de los tumores resecables en el momento del diagnóstico (1).

La dificultad para el diagnóstico precoz, la biología agresiva del tumor y su resistencia a los tratamientos con quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia hacen que el pronóstico de las personas con cáncer pancreático sea muy pobre, con una supervivencia a los cinco años inferior al 10 % (2,3).

El término comúnmente conocido como “cáncer de páncreas” suele hacer referencia concretamente al adenocarcinoma ductal del páncreas (ADCP) incluidos sus subtipos, ya que representa más del 90 % de las neoplasias malignas del páncreas. Por su localización anatómica, los cánceres de páncreas son más frecuentes en la cabeza del páncreas (aproximadamente 70 % de los casos) que en el cuerpo (20 %) o la cola de la glándula (10 %).

El ADCP es muy difícil de diagnosticar en un estadio temprano debido a la falta de síntomas específicos, y la baja sensibilidad y especificidad de las imágenes clínicas en la detección de pequeñas lesiones pancreáticas.

En el momento actual, el tratamiento del ADCP se basa en el estadio de la enfermedad (3):

1) ADCP resecable (20 % de los/las pacientes)

Tumor localizado en el páncreas, sin rodear el tronco celiaco ni la arteria mesentérica superior, con las venas mesentérica superior y portal permeables y sin enfermedad extrapancreática.

El tratamiento estándar es la cirugía seguida de quimioterapia adyuvante.

Supervivencia a 5 años: 20-30 %.

Mediana de supervivencia: 18 a 23 meses.

2) ADCP resecable limítrofe / localmente avanzado (30 % de los/las pacientes)

El tumor rodea arterias. Oclusión venosa (vena mesentérica superior o porta). Sin enfermedad extrapancreática.

No hay un tratamiento estándar establecido. El objetivo es reducir el volumen de la neoplasia con quimioterapia o quimioterapia más radioterapia, con el objetivo de que se vuelva resecable. La paliación de los síntomas es un componente esencial en la atención de las personas con enfermedad localmente avanzada. Pacientes con tumores localizados en la cabeza del páncreas suelen desarrollar ictericia obstructiva y obstrucción de la salida gástrica. El dolor abdominal es más frecuente con los tumores que afectan el cuerpo y la cola del páncreas (1).

Supervivencia a los 5 años: 13 %.

Mediana de supervivencia: 6-10 meses.

3) ADCP metastásico (60 % de los/las pacientes)

Tratamiento: quimioterapia sistémica.

La supervivencia sin quimioterapia es de cuatro meses.

Supervivencia a los 5 años: 3 %.

Mediana de supervivencia: 8,3-12,8 meses.

Incidencia

El cáncer constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad en todo el mundo. Así, y siempre teniendo en cuenta que la pandemia de la Covid-19 ha afectado en el número de casos de cánceres diagnosticados, se estima que su incidencia irá aumentando y para el año 2040 la cifra de nuevos casos de cáncer será de 28 millones a nivel mundial y de 341 000 casos en España, según las estimaciones de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (4).

Para este año 2024 el número de cánceres diagnosticados en España alcanzará los 286 664 casos, según los cálculos de la Red Española de Registros del Cáncer (Redecan) (5), lo que supone un ligero incremento con respecto al año 2023. De ellos, 9986 tendrán localización primaria en el páncreas (7º): 5209 en hombres (9º) y 4777 (6º) en mujeres.

Prevalencia

A nivel mundial, se estima una prevalencia de cáncer a cinco años del diagnóstico de más de 44 millones, siendo los cánceres más prevalentes el cáncer de mama, el cáncer colorrectal y los cánceres de próstata, pulmón y tiroides (6). El cáncer de páncreas junto con otros tipos de tumores tiene una prevalencia de 7 924 568 (18 %).

En España, se estimó para el año 2020, una prevalencia de cáncer a cinco años del diagnóstico de cánceres específicos para hombres de 456 366 (páncreas: 3644) y en el caso de las mujeres de 384 080 (páncreas: 3325) (7).

Mortalidad y supervivencia

Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) (4,8) en 2022 hubo 114 828 defunciones por cáncer (3,9 % más que en 2021), siendo la segunda causa de muerte tras las enfermedades cardiovasculares (24,7 % sobre el total de defunciones). En hombres constituye la principal causa de mortalidad en España.

El número de personas fallecidas por tumor maligno de páncreas fue de 7973 para ambos sexos (6,9 % de los fallecidos por cáncer, lo que supone la tercera causa de muerte por cáncer): 4006 en varones (cuarta causa de muerte por cáncer tras los cánceres de pulmón, colon y próstata) y 3967 en mujeres (cuarta causa de muerte por cáncer tras los cánceres de mama, pulmón y colon) (8).

A nivel mundial el número estimado de fallecidos por tumor maligno de páncreas en 2022 (6) fue de 467 409 (sexta causa de muerte por cáncer).

Según los datos de Redecan (4,9) la supervivencia neta a cinco años del diagnóstico de las personas diagnosticados con cáncer en el periodo 2008-2013 en España fue de 55,3 % en los hombres y de 61,7 % en las mujeres. En hombres la supervivencia neta estandarizada por edad fue del 7 % en el cáncer de páncreas y en el caso de las mujeres fue del 10 %.

A los 71 años, la diferencia de supervivencia (no ajustada por calidad de vida) entre un/una paciente con cáncer de páncreas y la población general es de 14,7 años de vida por paciente (10).

El análisis de déficit proporcional mostró que el cáncer de páncreas resulta en una pérdida del 98 % de vida saludable, con una esperanza de vida en el momento del diagnóstico de 4,6 meses en comparación con 15,1 años para una población sana de la misma edad. Anualmente, se pierden entre 610 000 y 915 000 años de vida ajustados por calidad debido al cáncer de páncreas en Europa (10).

I.2. Descripción de la tecnología

Tal y como se ha mencionado anteriormente, el cáncer de páncreas es una de las neoplasias más agresivas y de peor pronóstico que existen. Esto

se debe, en gran parte, a su detección tardía y a la limitada eficacia de los tratamientos convencionales, como la quimioterapia y la radioterapia. Por ello, existe la necesidad de ampliar las alternativas terapéuticas existentes para mejorar la eficacia de las terapias actuales para el cáncer de páncreas.

Uno de los enfoques alternativos propuestos en el tratamiento del cáncer es la hipertermia magnética (HM). La hipertermia ya se utilizaba para apoyar el tratamiento de muchos cánceres, como el de cabeza y cuello, de mama, de cuello uterino, sarcomas y melanomas (11), utilizándose para destruir células malignas para obtener una alta eficacia junto con menos efectos secundarios para tejidos sanos adyacentes a la diana o marcador tumoral (12). La HM se basa en el uso de nanopartículas magnéticas (MNPs, por sus siglas en inglés). Entre ellas, la más prometedora es la magnetita (óxido de hierro) (11). La amplia gama de propiedades de la magnetita la convierte en nanopartículas atractivas que podrían usarse en terapias oncológicas. Se ha explorado su potencial en la terapia de administración dirigida de fármacos, genes o proteínas (11).

La HM es un tratamiento antitumoral que podría ser de utilidad en el tratamiento del cáncer de páncreas. Esta nueva tecnología ya se ha aplicado a otros tipos de tumores (13). Consiste en el empleo de MNPs que generan calor al ser expuestas a un campo magnético (MFs, por sus siglas en inglés) alterno externo (AMFs, por sus siglas en inglés) inocuo para los tejidos (14,15).

La tecnología objeto de la presente evaluación está basada en la combinación de MNPs de hierro con hipertermia para inducir cambios metabólicos en las células tumorales, haciéndolas más sensibles al tratamiento quimio-radioterápico. Bajo la influencia de un campo magnético intrínseco o externo, las MNPs cargadas con fármacos se acumulan en el lugar del tumor de forma selectiva, convirtiendo la energía de las ondas electromagnéticas en calor para destruir las células tumorales. En comparación con los métodos tradicionales de hipertermia, las MNPs se acumulan selectivamente en la zona tumoral, lo que resuelve el problema de la distribución desigual del calor y logra la diferenciación térmica entre el tumor y el tejido sano como método de tratamiento eficaz y de baja toxicidad.

Hasta la fecha, la HM ha sido aprobada para tratar el glioblastoma multiforme y el cáncer de próstata de riesgo moderado. Múltiples ensayos clínicos sugieren que la HM tiene grandes perspectivas en la terapia del ADCP (15). Además, el calentamiento inducido por las MNPs de óxido de hierro ha demostrado su potencial en áreas como la terapia combinada contra el cáncer, la preservación de órganos, la administración controlada de fármacos y la magnetogenética (16).

Terapia NanoTherm®

La terapia NanoTherm® (de la compañía Mag Force AG, Berlín, Alemania) (17) utiliza hipertermia inducida por MNPs en el sitio del tumor para tratar tumores sólidos (glioblastoma recurrente). La terapia implica el uso de MNPs que contienen ferrofluido a base de agua (NanoTherm®), el software de simulación de temperatura (Nanoplan®) y el activador de campo magnético (Nano Activator®). Las MNPs NanoTherm® tienen un diámetro medio de 15 nanómetros, están compuestas de óxido de hierro y tienen un recubrimiento de aminosilano que ayuda a retener las MNPs en el sitio del tratamiento. Las nanopartículas se dispersan en un ferrofluido a base de agua (aproximadamente 17 quadrillones de nanopartículas por 1 mililitro de fluido). Las MNPs NanoTherm® ganan magnetismo y generan calor cuando se exponen a un campo magnético.

Antes de iniciar la terapia NanoTherm®, el personal médico evalúa a la persona para asegurarse de que no haya objetos que contengan metal cerca del tumor (aproximadamente 40 cm) para evitar el calentamiento accidental durante la terapia. Personal médico mide el tamaño del tumor mediante imágenes (por ejemplo, tomografía computarizada (TC), tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés)) para determinar la dosis y la posición del tratamiento. Luego, se inyectan las MNPs en el tumor y se utiliza el software Nanoplan® para planificar cursos de tratamiento adecuados basados en la distribución de nanopartículas en el sitio del tumor. El dispositivo NanoActivator® se utiliza para generar el MF necesario para cambiar la polaridad de MNPs y generar la temperatura terapéutica adecuada. El MF hace que la polaridad de las MNPs oscile, lo que hace que las MNPs vibren y generen calor en las células tumorales. El calor generado por MNPs supuestamente causa daño irreversible inducido por el calor a las células cancerosas o las hace más sensibles a tratamientos de quimioterapia y radio-terapia adicionales o simultáneos.

Según la empresa fabricante, después de la inyección de MNPs, el/la paciente completa seis sesiones de NanoActivator® de una hora durante tres semanas.

A continuación, se describen los componentes de la terapia NanoTherm®:

1. NanoTherm® AS



Figure 1. **NanoTherm® ASI (17)**

- Las nanopartículas contienen un núcleo de magnetita que convierte la energía de un campo magnético alterno en calor.
- Las nanopartículas se aglomeran dentro del tejido objetivo debido a su cubierta de aminosilicona.
- Las nanopartículas forman un implante permanente que calienta con precisión el área objetivo en el campo magnético.

2. Nanoplan®



Figure 2. **Nanoplan® (17)**

- El software simula las posibles distribuciones de temperatura en el área de tratamiento objetivo.
- Personal médico utiliza el software para decidir los parámetros del tratamiento.
- Posteriormente se fusionan diferentes modalidades de imágenes (TC, PET, resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés)) para identificar mejor el área de tratamiento objetivo.

3. NanoActivator®



Figure 3. **NanoActivator® (17)**

Es un generador de MF.

- El MF estimula el calentamiento de los depósitos de fluido magnético implantados en el área objetivo (tumor).
- El calor provoca hipertermia local o ablación térmica local en el tejido.
- El dispositivo genera un MF alterno que cambia de polaridad hasta 100 000 veces por segundo.

El NanoTherm® ha sido evaluado en ensayos clínicos para el tratamiento de cáncer de próstata (16) así como para la ablación del glioblastoma multiforme (18).

Estado regulatorio

La empresa MagForce NT GmbH desarrolladora de la terapia NanoTherm® tiene la certificación ISO 13485 por el organismo notificado DEKRA Netherlands B.V (0344), y NanoTherm® AS1 (MNPs) ha sido certificada por el organismo notificado DNV MEDCERT GmbH (0482).

En 2011 la empresa MagForce recibió el marcado CE para la terapia NanoTherm® para el tratamiento de tumores cerebrales, permitiendo su distribución comercial en Europa.

En febrero de 2018 recibió la autorización de exención de dispositivos de investigación de la FDA para realizar un ensayo clínico con terapia NanoTherm® como tratamiento de ablación focal para el cáncer de próstata de riesgo intermedio (19). También obtuvo la aprobación de la FDA para la ablación del glioblastoma multiforme (20).

Nuestras búsquedas no han identificado autorizaciones de la FDA ni marcado CE para la terapia NanoTherm® para el cáncer de páncreas.

Grado de desarrollo de la tecnología

La tecnología NanTtherm® dispone de la autorización por la FDA y el marcado CE para el tratamiento del glioblastoma multiforme y del cáncer de próstata de riesgo intermedio.

En el cáncer de páncreas su uso está limitado a la investigación, siendo el grado de desarrollo de la tecnología fase III de investigación

Requerimientos para usar la tecnología

Requerimientos de formación

Tal y como señala en su página web la empresa Mag Force, NanoTherm® AS1 está destinado a ser aplicado exclusivamente por personal de neurocirugía capacitado en este campo. Las activaciones subsiguientes de las nanopartículas NanoTherm® AS1 en el NanoActivator® pueden ser realizadas por personal técnico médico capacitado en este procedimiento.

Requerimientos de equipamiento

Además de la posible necesidad de disponer de un quirófano, como ocurre con la inyección de NanoTherm® AS1 en el tratamiento del glioblastoma multiforme, se requiere el NanoActivator®, un monitor de temperatura, un catéter para la medición de temperatura y su software (NanoPlan®).

Otras terapias similares: terapia RCL

Se ha identificado una nueva terapia muy similar a la técnica empleada por NanoTherm®. La empresa que distribuye este sistema de termoterapia es Resonant Circuits Limited (RCL) (21).

Consta de un agente inyectable y un generador externo, ambos clasificados como dispositivos médicos:

– El agente RCL comprende una dispersión de MNPs de dextrano magnético en una formulación isotónica de agua para inyección y cloruro de sodio acuoso.

Este se inyecta directamente en un tumor pancreático no resecable y se expone a un campo magnético

– El generador RCL es una máquina portátil diseñada para generar un campo magnético variable en el tiempo, en presencia del cual el agente se calienta.

– La generación local del calor resultante en el cuerpo está destinada a uso terapéutico.

II. Objetivos

Analizar la eficacia, efectividad y seguridad de la utilización de nanopartículas magnéticas y dispositivo generador de campo magnético para hipermorfia (terapia NanoTherm®) en el tratamiento del cáncer de páncreas.

Objetivos específicos

- Disponer de un análisis de la evidencia actual sobre la seguridad y eficacia de esta técnica.
- Establecer las características de los individuos que se beneficiarían más de este tipo de tecnología.
- Informar al Sistema Nacional de Salud (SNS) de los resultados de la búsqueda de la literatura realizada.
- Informar a las bases de datos de tecnologías emergentes sobre las características de la tecnología a estudio y sus resultados.

III. Metodología

III.1. Fuentes de información y estrategia de búsqueda bibliográfica

Para dar respuesta al objetivo del presente estudio, se ha llevado a cabo una revisión de la literatura.

El proceso se inició mediante una petición de búsqueda en la agencia de evaluación internacional ECRI Institute (22), a partir de la cual se estableció la búsqueda definitiva de información para la revisión.

Para completar la evidencia proporcionada en la respuesta de ECRI Institute se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica estructurada para la identificación de estudios de evidencia sobre nanopartículas magnéticas y/o dispositivo generador de campo magnético para hipertermia en el tratamiento de cáncer de páncreas en las siguientes bases de datos de literatura médica:

- Bases de datos generales: Medline (PubMed) y Embase (OvidWeb).
- Bases de datos multidisciplinares: Web of Science y Scopus.

La búsqueda fue ejecutada en octubre de 2023. La estrategia incluyó, entre otros, los siguientes términos en lenguaje libre y controlado: *pancreatic neoplasms, hyperthermia y magnetic nanoparticles*, así como el término de la tecnología concreta a evaluar: *nanothrm*. La búsqueda fue limitada a estudios publicados en los últimos 10 años y cuyo idioma fuera inglés o castellano.

La estrategia de búsqueda se adaptó a cada una de las bases de datos siguiendo las estructuras detalladas que se pueden consultar en el Anexo 1.

El proceso se completó con la revisión manual de las referencias de los trabajos incluidos para localizar los estudios no recuperados en las búsquedas automatizadas.

Se realizó una actualización de la búsqueda en las bases de datos principales (Medline y Embase), con el objetivo de identificar nuevos estudios que se publicasen antes de la edición de este documento (diciembre 2023).

III.2. Criterios de la selección de los estudios

La pregunta de investigación se ha estructurado en formato PICO (Población, Intervención, Comparador y Resultados de interés):

Población	Pacientes con cáncer de páncreas
Intervención	Nanopartículas magnéticas y/o dispositivo generador de campo magnético para hipertermia.
Comparación	Estándar u otras tecnologías basadas en campo magnético.
Resultados	<ul style="list-style-type: none">– Seguridad: en términos de efectos adversos, mortalidad.– Eficacia/efectividad: en términos de supervivencia, progresión de la enfermedad, respuesta al tratamiento.
Diseño del estudio	Estudios originales de investigación. Revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, estudios prospectivos y de casos y controles o cohortes, series de casos y registros multicéntricos. Exclusión: cartas al director, artículos de opinión, comentarios, editoriales, revisiones narrativas.
Idioma Limitación temporal	Inglés o castellano
	Estudios publicados en los últimos 10 años

IV. Resultados

IV.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda inicial en las bases de datos y registros de ensayos arrojó un total de 324 estudios. Después de eliminar duplicados se seleccionaron 182 artículos para una revisión inicial basada en títulos y resúmenes. Así, se seleccionaron 46 artículos a texto completo para una evaluación más detallada. Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión, ninguno de estos estudios cumplía los requisitos para su inclusión definitiva.

Los detalles sobre el proceso de selección de estudios se muestran en la Figura 4.

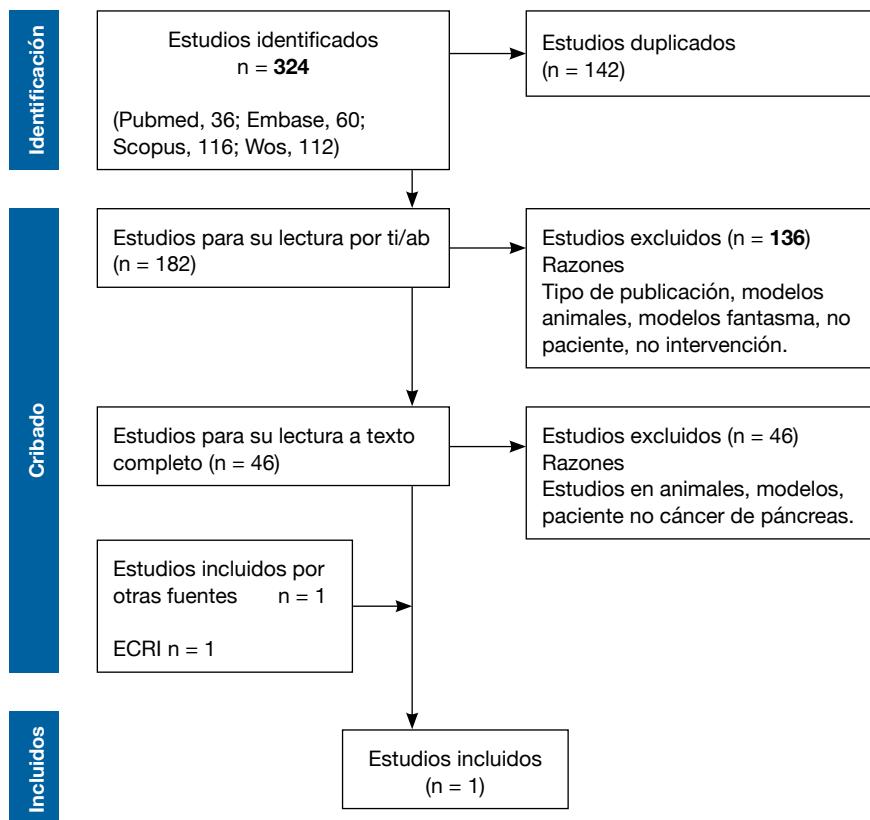


Figure 4. PRISMA Flow Chart de selección de estudios

IV.2. Descripción de los estudios seleccionados

De la búsqueda bibliográfica no se incluyó ningún estudio, pero en la petición llevada a cabo a ECRI Institute se identificó una serie de casos, reportado como abstract de congreso (23) que evaluaba la terapia NanoTherm® en pacientes con cáncer de esófago y páncreas. Se trata de un estudio piloto de seguridad y factibilidad.

El objetivo del estudio fue determinar si la terapia NanoTherm® podía ser aplicada de manera segura en cánceres de esófago y de páncreas incurables e inducir eficazmente hipertermia intersticial. El método consistió en la inyección directa de las nanopartículas en el tumor. La implantación se controló mediante TC antes de la exposición al campo magnético. La hipertermia se aplicó de forma sincrónica o directamente antes de la quimioterapia. Después, se expuso a los/las pacientes a un MF alterno que estimulaba las nanopartículas causando calor intersticial necesario para una termoterapia eficaz. En total 11 pacientes con cáncer de esófago y seis con cáncer de páncreas fueron tratados/as con nanopartículas en combinación con quimio o quimiorradioterapia. Las toxicidades emergentes del tratamiento se registraron de acuerdo con los criterios comunes de toxicidad (CTC, por sus siglas en inglés). La temperatura era monitorizada mediante un catéter de termometría colocado en el tumor. En el caso de los/las pacientes con cáncer de páncreas el volumen tumoral medio fue de 42,3 cm³. La colocación de las nanopartículas fue factible en todos los tumores. En el cáncer de páncreas, las temperaturas se midieron con éxito en el tumor y arrojaron una media de 40,0 °C. La aparición de toxicidad de grado 3 y 4 por CTC emergente del tratamiento fue baja. Se observaron puntos calientes durante el tratamiento en todos/as los/las pacientes.

Los/las autores/as concluyen que la terapia NanoTherm® en combinación con quimio o quimiorradioterapia fue factible y razonablemente bien tolerada incluso en la población de pacientes en etapa avanzada. De cara a optimizar el procedimiento de aplicación de NanoTherm® y mejorar la calidad de la medición de la temperatura, así como para mostrar la eficacia de la terapia en combinación con las opciones de terapia actuales en cánceres de esófago y de páncreas, proponen más investigaciones.

Sin embargo, hay que tomar con cautela estos resultados al tratarse de un abstract a un congreso y, por tanto, ser un estudio de baja calidad (ver tabla de evidencia del estudio en el Anexo 2).

IV.3. Otras evidencias relacionadas

A pesar de que los estudios sobre la terapia NanoTherm® todavía son escasos, sí que existe evidencia respecto al empleo de la HM para el tratamiento del cáncer de páncreas.

En la búsqueda bibliográfica se identificó una revisión sistemática reciente (13) cuyo objetivo era evaluar las aplicaciones y la eficacia de la hipertermia basada en MNPs para el tratamiento de diversos tipos de cáncer. Los/las autores/as identificaron 24 artículos que cumplían los criterios de inclusión: siete artículos informaban sobre el uso de HM para el tratamiento del cáncer de mama, cuatro artículos para lesiones de páncreas, cuatro artículos para cáncer de hígado, dos artículos para cáncer de próstata, tres artículos para colon, uno para cerebro, otro para pulmón y dos artículos para el tratamiento del cáncer de células madre.

Los artículos incluidos sobre cáncer de páncreas eran estudios *in vitro* y en animales. En ellos se informó de un aumento de la esperanza de vida de hasta un 30 % utilizando hipertermia basada en MNPs de óxido de hierro para el cáncer de páncreas, si bien la HM sola no era un método suficiente para el tratamiento del cáncer, teniendo que combinarse con otros métodos como la quimioterapia o la radioterapia. Las características de estos estudios se detallan en el Anexo 3.

El estudio de Basel *et al.* (24) muestra un sistema que utiliza células tumorales para transportar activamente nanopartículas de hierro/óxido de hierro al tejido tumoral para su tratamiento con campos magnéticos alternos. Se sintetizaron nanopartículas paramagnéticas de hierro/óxido de hierro y se cargaron en células RAW264.7 (células similares a los monocitos/macrófagos de ratón), que se ha demostrado que son células homólogas tumorales. Un modelo murino de cáncer de páncreas peritoneal diseminado fue creado mediante inyección intraperitoneal de células Pan02. Tras el desarrollo del tumor, se cargaron células similares a monocitos/macrófagos con nanopartículas de hierro/óxido de hierro. Se inyectaron por vía intraperitoneal nanopartículas de óxido de hierro y se dejó que migraran al tumor. Tres días después de la inyección, se expuso a los ratones a un campo magnético alterno durante 20 minutos para que las nanopartículas liberadas generaran calor. Este régimen de tratamiento se repitió tres veces. Un estudio de supervivencia demostró que este sistema puede aumentar significativamente la supervivencia en un modelo murino de cáncer de páncreas, con un aumento medio de la esperanza de vida tras la inserción del tumor del 31 %. Este sistema tiene potencial para convertirse en un método útil de administración específica y activa de nanopartículas para el tratamiento local del cáncer.

En el estudio de Sanhaji *et al.* (25) se demuestra que la conjugación de MNPs con gencitabina y/o NucAnt (N6L) favoreció su internalización en células tumorales pancreáticas y que el procedimiento de acoplamiento no alteró en absoluto el potencial citotóxico de los fármacos. Al tratar las células tumorales (BxPC3 y PANC-1) con MNPs conjugadas e HM (43 °C, 60 min), se observó muerte celular. Las dos líneas de células tumorales pancreáticas mostraron reacciones diferentes frente a la terapia combinada en función de su sensibilidad intrínseca frente a la gencitabina (muerte celular, producción de ROS, capacidad de activar ERK1/2 y JNK). Por último, los tumores (por ejemplo, de 3 ml) pueden tratarse eficazmente utilizando dosis combinadas de Gencitabina casi $4,2 \times 10^5$ veces inferiores a las de los tratamientos convencionales. Los datos muestran que esta terapia combinatoria podría desempeñar un papel importante en determinados fenotipos de células con baja disposición a la producción de ROS. Esto sería de gran importancia en la optimización de los tratamientos locales de los tumores pancreáticos.

En el estudio de Brero *et al.* (26) se presenta una combinación de irradiación con iones de carbono/fotones e hipertermia como nuevo enfoque terapéutico para el tratamiento *in vitro* de células BxPC3 de cáncer de páncreas. Las dosis de radiación utilizadas son de 0-2 Gy para los iones de carbono y de 0-7 Gy para los fotones de 6 MV. La hipertermia se realiza mediante un baño calefactor estándar, asistido por hipertermia de campo magnético (MFH, por sus siglas en inglés) que utiliza MNPs expuestas a un MF alterno de amplitud 19,5 mTesla y frecuencia 109,8 kHz. Partiendo de 37 °C, la temperatura se incrementa gradualmente y la muestra se mantiene a 42 °C durante 30 min. Para la MFH, se utilizaron MNPs con un diámetro medio de 19 nm y una tasa de absorción específica de 110 ± 30 W/gFe₃O₄ recubiertas con un ligando biocompatible para garantizar su estabilidad en medios fisiológicos. La irradiación disminuye la supervivencia clonogénica en una medida que depende del tipo de radiación, y su disminución es amplificada tanto por la captación celular de los MNP como por el protocolo de hipertermia. Se observan aumentos significativos en las roturas de doble cadena de ADN a las 6 h en las muestras expuestas a la captación de MNP, tratadas con 0,75 Gy e hipertermia. El protocolo experimental propuesto, basado en la combinación de irradiación hadrónica e hipertermia, representa un primer paso hacia una opción clínica innovadora para el cáncer de páncreas.

Tansi *et al.* (27) estudiaron la influencia de las enzimas moduladoras de la matriz hialuronidasa y collagenasa sobre la captación de MNPs por las células del cáncer de páncreas y sus esferoides tridimensionales, y el impacto global sobre el calentamiento magnético y la muerte celular. Además, validaron el efecto de la hialuronidasa en el tratamiento con HM de modelos

de cáncer de páncreas heterotópico en ratones. El tratamiento de las células cultivadas con las enzimas provocó una mayor captación de MNPs en comparación con las células no tratadas. Por ejemplo, la hialuronidasa provocó un aumento del 28 % en los depósitos de hierro por célula. En consecuencia, las dosis térmicas (minutos equivalentes acumulados a 43 °C, CEM43) aumentaron en un 15-23 % en comparación con las dosis térmicas logradas para las células tratadas con HM sin utilizar enzimas. Asimismo, la muerte celular inducida por el calor aumentó. En estudios *in vivo*, la infiltración y distribución mejoradas de las nanopartículas en los tumores mediante hialuronidasa dieron como resultado niveles de calentamiento moderados (CEM43 de 128 min frente a 479 min) y una disminución más lenta pero persistente de los volúmenes tumorales en el tiempo tras el tratamiento, en comparación con un tratamiento comparable sin hialuronidasa. Los resultados indican que la hialuronidasa en particular mejora la infiltración de MNPs en modelos de cáncer de páncreas influye en su tratamiento térmico y en el agotamiento celular, por lo que contribuirá enormemente en la lucha contra el cáncer de páncreas y otros muchos adenocarcinomas.

A parte de los estudios mencionados anteriormente, y que estaban incluidos en la revisión sistemática de Farzanegan *et al.* (13), se identificaron varios estudios *in vitro* y en modelos animales que evaluaban la utilización de HM en cáncer de páncreas:

Palzer *et al.* (28) investigaron los efectos de la MFH en líneas celulares ADCP humanas y en cultivos organoides 3D. La MFH se consiguió mediante la combinación de magnetoliposomas que contenían nanopartículas de óxido de hierro super paramagnéticas (SPION, por sus siglas en inglés) con un AMF de alta frecuencia de 270 kHz y amplitudes variables de 40 kA/m a 47 kA/m. Los magnetoliposomas se crearon a partir de SPION añadiendo una bicapa circundante de fosfolípidos. El tratamiento con MFH redujo fuertemente la viabilidad de las células de cáncer de páncreas *in vitro*, lo que lo convierte en una prometedora estrategia de tratamiento. Dado que los organoides asemejaban condiciones *in vivo* más avanzadas que las líneas celulares 2D convencionales, los/las autores/as concluyeron que su modelo de organoide tendría un gran potencial para futuras investigaciones.

Attaluri *et al.* (29) buscaron investigar el potencial de HM para reducir el efecto del volumen del tumor en el tratamiento de tumores pancreáticos localmente avanzados y borderline, utilizando modelos computacionales y de animales pequeños; y evaluar mediante modelos computacionales qué tan bien el AMF pulsado podría manejar el calentamiento por corrientes de Foucault para grandes volúmenes de tejido. La HM proporcionaba una ventaja para tratar tumores grandes porque la dosis de MNPs podría ajustarse

para aumentar la potencia. El AMF pulsado, con el tiempo de tratamiento ajustado, podría mejorar la HM en casos desafiantes como la baja dosis de MNPs en el tejido objetivo y/o en pacientes de gran tamaño al minimizar el calentamiento no específico por corrientes de Foucault sin sacrificar la dosis térmica en el objetivo. La heterogeneidad de las nanopartículas en los tumores suponía un desafío para la investigación continua.

Beola *et al.* (14) emplearon HM para tratar un modelo murino de cáncer de páncreas. Se evaluaron varias condiciones de AMF utilizando modelos de cultivo celular tridimensionales (3D) cargados con MNPs para determinar qué condiciones producían un fuerte efecto sobre la viabilidad celular. Una vez seleccionadas las condiciones AMF óptimas, se llevaron a cabo experimentos *in vivo* con MNP similares. Experimentos *in vivo* con parámetros de frecuencia y amplitud de campo similares. Un marcador de la respuesta inmunitaria la calreticulina, se evaluó en células modelo de tumor xenoinjertado tras el tratamiento con HM. Además, se evaluó la distribución de las nanopartículas en el tejido tumoral. Se halló una relación entre una biodistribución corporal inadecuada de las partículas tras su inyección intratumoral y una disminución significativa de la eficacia del tratamiento con HM. Observaron que los animales en los que la mayoría de las partículas permanecieron en la zona tumoral tras la inyección mostraron mayores reducciones en el crecimiento del volumen tumoral en comparación con aquellos animales en los que parte de las partículas se encontraron también en el hígado y el bazo.

Estudios en marcha con la terapia RCL

El Hospital Universitario Vall d'Hebron, así como el Hospital Universitario de Fuenlabrada, acogen un nuevo estudio de viabilidad sobre el tratamiento del ADCP en el marco del proyecto NoCanTher (30), que emplea el sistema de termoterapia RCL (21).

Tras resultados satisfactorios de las pruebas preclínicas y en animales, se está realizando un estudio piloto en humanos. Según los datos preliminares del estudio clínico el uso de HM parece tener un efecto analgésico en los/las pacientes con ADCP irresecable, lo cual es una buena noticia para mejorar la calidad de vida de estos/as pacientes. Incluso en uno de los casos disminuyó el tamaño del tumor, permitiendo realizar resección quirúrgica.

En marzo de 2022 se incluyó la primera persona participante en este proyecto. Hasta noviembre de 2023 se habían incluido en dicho estudio, en el Hospital Vall d'Hebron, cinco pacientes. Es preciso esperar a la finalización

de este ensayo clínico, pero los primeros resultados parecen prometedores en términos de calidad de vida y supervivencia global.

IV.4. Otros dominios contextuales de la evidencia

Evaluación económica

No se ha recuperado información sobre el coste unitario de la terapia y tampoco se han recuperado estudios económicos para el uso de esta tecnología en el tratamiento del cáncer de páncreas.

Impactos

– Impacto en salud

Aunque la tecnología no supone un cambio de paradigma en el tratamiento, ya que está concebido como un tratamiento en combinación con la quimioterapia y/o la radioterapia, se espera que esta terapia aumente significativamente la esperanza de vida de estos/as pacientes y mejore su calidad de vida.

– Impacto organizativo

No se espera un impacto organizativo reseñable.

– Impacto ético, social, legal y cultural de la implantación de la tecnología

La búsqueda de nuevas terapias para el tratamiento del cáncer de páncreas supone una obligación desde el punto de vista ético, ya que las tasas de supervivencia son limitadas, por ello se deberá tener en cuenta en su implementación la facilidad de acceso de los/las pacientes evitando las desigualdades.

Al ser un dispositivo médico calificado como IIb o III, y, teniendo en cuenta que está basado en nanopartículas, las disposiciones que afecten a las nanopartículas serán de aplicación a este dispositivo médico. Igualmente, se prevé que el nuevo Reglamento europeo sobre dispositivos médicos (MDR, por sus siglas en inglés) sea de total aplicación y que modificaciones que se deriven de regulaciones ulteriores le afecten.

- Impacto económico

No es una alternativa costosa. Los costes se derivan de la preparación del/de la paciente y del tiempo de profesionales y ocupación de espacio para la infusión.

Difusión e introducción esperada de la tecnología

En el momento actual no hay en marcha ensayos clínicos que evalúen la terapia NanoTherm® para la indicación de cáncer de páncreas en humanos, por lo que no se espera la introducción cercana de esta tecnología. Hay que esperar a la publicación de estudios que evalúen la eficacia y seguridad de esta técnica frente a la atención habitual.

V. Discusión

El cáncer pancreático es una de las neoplasias malignas más intratables, y a pesar de los avances en los últimos años no han aumentado las tasas de supervivencia global. Por ello las nuevas técnicas mínimamente invasivas son una nueva estrategia potencial (15).

Una de las opciones que se están investigando es el empleo de MNPs a las que mediante la aplicación de un MF alterno se les induce a la formación de calor. Así ese calor hace que las células sean más sensibles al tratamiento posterior con quimioterapia o radioterapia. Esta técnica, comercializada por la empresa Mag Force Ag., está avalada para su uso clínico en pacientes con glioblastoma recurrente y para cáncer de próstata y se está estudiando en fases preclínicas y en animales para el tratamiento del cáncer de páncreas (14,13), pero, de momento, no está autorizada para uso en humanos.

En pacientes con cáncer de páncreas solo se ha identificado un abstract a un congreso de la terapia NanoTherm®, del año 2012 (23), con resultados óptimos en cuanto a seguridad y alcance a las células tumorales, pero todavía no se tienen resultados en cuanto a supervivencia y mejora de calidad de vida de los/las pacientes. Además, se trata de un estudio de baja calidad al ser una presentación a un congreso. La información proporcionada en abstracts a congresos se tiene que tomar con cautela ya que se proporciona información incompleta o provisional que puede que no refleje las conclusiones finales del estudio o de artículos completos basados en la misma investigación. Adicionalmente, este tipo de publicación no proporciona suficiente detalle sobre la metodología para evaluar los riesgos del estudio ni la calidad de la evidencia incluida en el mismo. A este respecto, entre las limitaciones encontradas en el cuerpo de evidencia de este estudio son el pequeño tamaño muestral, no contar con grupo control, no estar aleatorizado ni cegado o no proporcionar comparador de interés. Por otro lado, no se reportan medidas de resultado orientadas al paciente (como supervivencia total, supervivencia libre de progreso, calidad de vida). Asimismo, se necesitaría mayor seguimiento para las medidas de resultado para determinar la seguridad y eficacia del tratamiento. Finalmente, el estudio se llevó a cabo en Alemania, por lo que los resultados podrían no ser generalizables para otros sistemas sanitarios o países.

Para la comunidad científica implicada en la HM, este estudio, así como otros estudios que se están llevando a cabo sobre diferentes indicaciones, pueden suponer un punto de inflexión en este campo (31).

Sin embargo, a pesar de las propiedades prometedoras de las nanopartículas de magnetita desde el punto de vista clínico, existen varios problemas relacionados con su uso en la HM, que requieren de estudios adicionales (11).

Estos problemas están relacionados con la hipertermia y sus consecuencias en el paciente, así como con las dificultades relacionadas con la síntesis y uso de las nanopartículas. El campo de la nanotecnología se ha desarrollado más rápido que la legislación vigente, lo que supone un problema con la falta de estandarización de la nomenclatura y la metodología de prueba. De hecho, es necesario que se desarrollen las directrices pertinentes para la evaluación de la seguridad de los nanomateriales, debido a la citotoxicidad que éstos presentan (32).

A pesar de que en los últimos años la hipertermia se ha utilizado como apoyo a la radioterapia, la quimioterapia y la inmunoterapia, aumentando su eficacia, aún carece de una definición uniforme en oncología dificultando la estandarización de la metodología, dando como resultado una variación entre los estudios, lo que da resultados contradictorios. También imposibilita calcular y optimizar la dosis adecuada de energía. Es necesario estudiar más a fondo el mecanismo exacto del tratamiento del cáncer mediado por hipertermia (33,11).

Es necesario continuar investigando y avanzar desde investigación preclínica a fases clínicas con ensayos clínicos de calidad y con grupo control.

VI. Conclusiones

El tratamiento con HM impulsada por MNPs ofrece una estrategia terapéutica innovadora y prometedora para el cáncer de páncreas. En los últimos años se han desarrollado numerosas MNPs capaces de inducir calor a temperaturas que se pueden modular y que no dañan de manera significativa a estructuras adyacentes y exhibir diversas propiedades biológicas, que se han aplicado a algunos cánceres gastrointestinales. La capacidad de no dañar a estructuras adyacentes supone una ventaja adicional con respecto a otras terapias alternativas.

En la revisión realizada, únicamente se ha identificado un abstract de un congreso en pacientes con ADCP que evaluará la seguridad y la viabilidad de la técnica NanoTherm®, sin incluir resultados orientados a pacientes (supervivencia, calidad de vida...). En este estudio se ha visto que la técnica tiene pocos efectos adversos, pero al tratarse de un estudio de baja calidad, con muestras pequeñas y sin grupo control (aunque este extremo se ve dificultado por la tipología de la terapia y las características de las personas a tratar), no se puede llegar a establecer una conclusión generalizada. Es necesaria la realización de más estudios en los que se evalúe el efecto de este tratamiento, con resultados orientados a paciente, con mayor tamaño muestral y mayor seguimiento para determinar su seguridad y eficacia.

Aunque la tecnología no supone un cambio de paradigma en el tratamiento, ya que está concebido como un tratamiento en combinación con la quimiorradioterapia, se espera que esta terapia aumente significativamente la esperanza y calidad de vida de estos/estas pacientes con unos buenos índices de seguridad y un gasto razonable.

Asimismo, la tecnología es potencialmente utilizable en tumores de diferentes localizaciones y estirpes tisulares en los que el enfoque multimodal propuesto tendría un alto impacto en la práctica clínica actual.

En resumen, el uso de MNPs con un dispositivo generador de MF parece que puede ser un tratamiento prometedor en el tratamiento del cáncer de páncreas, sobre todo en pacientes con cáncer de páncreas no resecable, en el que no existe un tratamiento estándar. Sin embargo, se necesitan estudios comparativos de calidad para poder establecer su eficacia y seguridad en entornos clínicos.

No se puede recomendar su uso hasta que se hayan realizado estudios de calidad comparando esta tecnología emergente con tratamiento habitual, y hasta que no esté autorizado su uso en cáncer de páncreas.

La HM, por otro lado, es una terapia adyuvante que puede combinarse con otros tratamientos que ayuden a la mejora de la calidad de vida y la supervivencia global de los/las pacientes, especialmente en aquellos/as con una fragilidad mayor y que por sus características no tolerarían terapias más agresivas. En el caso del ADPC, al igual que otras patologías tumorales, el desafío principal es la detección temprana y la capacidad de eliminar los tumores dejando tejido sano y funcionante. Pero la HM puede ser una alternativa por su baja toxicidad en los tejidos subyacentes.

Aspectos claves

- La HM es un tratamiento innovador que puede ser prometedor en el tratamiento del cáncer de páncreas, no resecable, cuyo pronóstico es desfavorable.
- La terapia NanoTherm®, comercializada por la empresa Mag Force Ag, ha sido aprobada para su uso en el tratamiento del glioblastoma multiforme y cáncer de próstata en sendos ensayos clínicos. Sin embargo, no está autorizado para la indicación de cáncer de páncreas. Existen resultados preliminares en cáncer de esófago y páncreas en una presentación a congreso.
- En modelos animales y preclínicos se ha visto que podría aumentar la eficacia del tratamiento habitual sin dañar los tejidos sanos.
- Se trataría de un tratamiento adyuvante, junto con quimio/radioterapia.
- Parece que podría disminuir los efectos secundarios de la quimioterapia.
- No hay estudios de calidad que evalúen su uso ni lo comparén con el tratamiento establecido, aunque existen ensayos en marcha que pudieran dilucidar su eficacia y seguridad.
- Existe otro producto (sistema RCL) que se está estudiando para el tratamiento del adenocarcinoma pancreático no resecable, con resultados únicamente preliminares de viabilidad y seguridad.
- Se necesitan estudios adicionales, que consideren la seguridad, eficacia, efectividad, resultados reportados por pacientes, costes y coste-efectividad, así como también los impactos políticos, organizacionales, sociales, éticos y legales.

VII. Referencias

1. McNabb-Baltar J. Tumores del páncreas. In: Friedman S, Blumberg RS, Saltzman JR, editors. Greenberger. Diagnóstico y tratamiento en gastroenterología, hepatología y endoscopia, 4e New York, NY: McGraw Hill Education; 2022.
2. Zhu L, Mao H, Yang L. Advanced iron oxide nanotheranostics for multimodal and precision treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol. 2022 Jul;14(4):e1793. doi: 10.1002/wnan.1793.
3. Hoff DDv. Cáncer de páncreas. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, editors. Harrison. Principios de Medicina Interna, 21e New York, NY: McGraw-Hill Education; 2022.
4. Las cifras del cáncer en España, 2024. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: <https://www.seom.org/publicaciones/el-cancer-en-espanya>
5. Estimaciones de la incidencia de cáncer en España, 2024. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2024. Disponible en: <https://redecan.org/es/proyectos/17/estimaciones-de-la-incidencia-del-cancer-en-espana-2024>
6. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. Int J Cancer. 2021 Apr 5. doi: 10.1002/ijc.33588.
7. La prevalencia del cáncer en España a 31-12-2020. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2021. Disponible en: <https://redecan.org/es/proyectos/10/la-prevalencia-del-cancer-en-espana-a-31-12-2020>
8. Defunciones según la causa de muerte. Definitivos 2022 y provisionales semestre 1/2023. INE. Disponible en: https://www.ine.es/prensa/edcm_2022_d.pdf
9. Guevara M, Molinuevo A, Salmerón D, Marcos-Gragera R, Carulla M, Chirlaque MD, Rodríguez Cambor M, Alemán A, Rojas D, Vizcaíno Batllés A, Chico M, Jiménez Chillarón R, López de Munain A, de Castro V, Sánchez MJ, Ramalle-Gómar E, Franch P, Galceran J, Ardanaz E. Cancer Survival in Adults in Spain: A Population-Based Study of the Spanish Network of Cancer Registries (REDECAN). Cancers (Basel). 2022 May 15;14(10):2441. doi: 10.3390/cancers14102441.
10. Carrato A, Falcone A, Ducreux M, Valle JW, Parnaby A, Djazouli K, et al. A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs. J Gastrointest Canc 2015 -05-14;46(3):201.
11. Włodarczyk A, Gorgoń S, Radoń A, Bajdak-Rusinek K. Magnetite Nanoparticles in Magnetic Hyperthermia and Cancer Therapies: Challenges and Pers-

- pectives. *Nanomaterials (Basel)*. 2022 May 25;12(11):1807. doi: 10.3390/nano12111807.
- 12. Rahban D, Doostan M, Salimi A. Cancer Therapy; Prospects for Application of Nanoparticles for Magnetic-Based Hyperthermia. *Cancer Invest*. 2020 Sep;38(8-9):507-521. doi: 10.1080/07357907.2020.1817482.
 - 13. Farzanegan Z, Tahmasbi M. Evaluating the applications and effectiveness of magnetic nanoparticle-based hyperthermia for cancer treatment: A systematic review. *Appl Radiat Isot*. 2023 Aug;198:110873. doi: 10.1016/j.apradiso.2023.110873.
 - 14. Beola L, Grazú V, Fernández-Afonso Y, Fratila RM, de Las Heras M, de la Fuente JM, et al. Critical Parameters to Improve Pancreatic Cancer Treatment Using Magnetic Hyperthermia: Field Conditions, Immune Response, and Particle Biodistribution. *ACS Appl Mater Interfaces* 2021 Mar 24;13(11):12982-12996.
 - 15. Yang P, Zhi X, Xu Y, Qian L, Dai Z. Nanomedicines enhance minimally invasive therapy of pancreatic cancer. *Nano Today* 2023;51:101891.
 - 16. Tong S, Zhu H, Bao G. Magnetic Iron Oxide Nanoparticles for Disease Detection and Therapy. *Mater Today (Kidlington)*. 2019 Dec;31:86-99. doi: 10.1016/j.mattod.2019.06.003.
 - 17. MagForce NT GmbH – The Nanomedicine Company. Available at: <https://magforce.de/>. Accessed Apr 5, 2024.
 - 18. Maier-Hauff K, Ulrich F, Nestler D, Niehoff H, Wust P, Thiesen B, Orawa H, Budach V, Jordan A. Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. 2011 Jun;103(2):317-24. doi: 10.1007/s11060-010-0389-0.
 - 19. Study of Focal Ablation of the Prostate With NanoTherm® Therapy System for Intermediate-Risk Prostate Cancer. Identifier NCT05010759. U.S. National Library of Medicine, 2021. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05010759>
 - 20. NanoTherm In Adjuvant Therapy of Glioblastoma Multiforme (ANCHIALE). Identifier NCT06271421. National Library of Medicine, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06271421>
 - 21. Resonant Circuits Limited (RCL). Available at: <https://www.resonantcircuits.com/>.
 - 22. ECRI Institute. NanoTherm Magnetic Nanoparticle Hyperthermia (MagForce AG. for Treating Pancreatic Cancer. Plymouth Meeting (PA): ECRI Institute; 2021 Sep. (CLINICAL EVIDENCE ASSESSMENT). Available at: home.ecri.org

23. Rau B, et al. Hyperthermia induced by nanotherapy for oesophageal and pancreatic cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2012;138 SUPPL. 1:39. Presented at: 30th German Cancer Congress; Berlin, Germany; 2012-02-22 to 2012-02-25.
24. Basel MT, Balivada S, Wang H, Shrestha TB, Seo GM, Pyle M, Abayaweera G, Dani R, Koper OB, Tamura M, Chikan V, Bossmann SH, Troyer DL. Cell-delivered magnetic nanoparticles caused hyperthermia-mediated increased survival in a murine pancreatic cancer model. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:297-306. doi: 10.2147/IJN.S28344.
25. Sanhaji M, Göring J, Couleaud P, Aires A, Cortajarena AL, Courty J, Prina-Mello A, Stafp M, Ludwig R, Volkov Y, Latorre A, Somoza Á, Miranda R, Hilger I. The phenotype of target pancreatic cancer cells influences cell death by magnetic hyperthermia with nanoparticles carrying gemcitabine and the pseudo-peptide NucAnt. *Nanomedicine*. 2019 Aug;20:101983. doi: 10.1016/j.nano.2018.12.019.
26. Brero F, Albino M, Antoccia A, Arosio P, Avolio M, Berardinelli F, et al. Hadron Therapy, Magnetic Nanoparticles and Hyperthermia: A Promising Combined Tool for Pancreatic Cancer Treatment. *Nanomaterials* (Basel). 2020 Sep 25;10(10):1919. doi: 10.3390/nano10101919.
27. Tansi FL, Fröbel F, Maduabuchi WO, Steiniger F, Westermann M, Quaas R, et al. Effect of Matrix-Modulating Enzymes on The Cellular Uptake of Magnetic Nanoparticles and on Magnetic Hyperthermia Treatment of Pancreatic Cancer Models In Vivo. *Nanomaterials* (Basel). 2021 Feb 9;11(2):438. doi: 10.3390/nano11020438.
28. Palzer J, Mues B, Goerg R, Aberle M, Rensen SS, Olde Damink SWM, Vaes RDW, Cramer T, Schmitz-Rode T, Neumann UP, Slabu I, Roeth AA. Magnetic Fluid Hyperthermia as Treatment Option for Pancreatic Cancer Cells and Pancreatic Cancer Organoids. *Int J Nanomedicine*. 2021 Apr 23;16:2965-2981. doi: 10.2147/IJN.S288379. PMID: 33935496; PMCID: PMC8079353.
29. Attaluri A, Kandala SK, Zhou H, Wabler M, DeWeese TL, Ivkov R. Magnetic nanoparticle hyperthermia for treating locally advanced unresectable and borderline resectable pancreatic cancers: the role of tumor size and eddy-current heating. *Int J Hyperthermia*. 2020 Dec;37(3):108-119. doi: 10.1080/02656736.2020.1798514. PMID: 33426990; PMCID: PMC8363047.
30. Nocanther- Nanomedicine upscaling for early clinical phases of multimodal cancer therapy. [Accessed in November 30th, 2023]. Available at: <https://www.nocanther-project.eu/>
31. Rubia-Rodríguez I, Santana-Otero A, Spassov S, Tombácz E, Johansson C, De La Presa P, Teran FJ, Del Puerto Morales M, Veintemillas-Verdaguer S, Thanh NTK, Besenhard MO, Wilhelm C, Gazeau F, Harmer Q, Mayes E, Manshian BB, Soenen SJ, Gu Y, Millán Á, Efthimiadou EK, Gaudet J, Goodwill P, Mans-

- field J, Steinhoff U, Wells J, Wiekhorst F, Ortega D. Whither Magnetic Hyperthermia? A Tentative Roadmap. *Materials* (Basel). 2021 Feb 3;14(4):706. doi: 10.3390/ma14040706.
- 32. Allan J., Belz S., Hoeveler A., Hugas M., Okuda H., Patri A., Rauscher H., Silva P., Slikker W., Sokull-Kluettgen B., et al. Regulatory Landscape of Nanotechnology and Nanoplastics from a Global Perspective. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2021;122:104885. doi: 10.1016/j.yrtph.2021.104885.
 - 33. Lee S.-Y., Fiorentini G., Szasz A.M., Szigeti G., Szasz A., Minnaar C.A. Quo Vadis Oncological Hyperthermia (2020)? *Front. Oncol.* 2020;10:1690. doi: 10.3389/fonc.2020.01690.

VIII. Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda

Fecha de búsquedas: octubre de 2023

Medline, vía Pubmed

Hipertermia

- #1 Search: “Hyperthermia”[Mesh]
#2 Search: hyperthermia[Title/Abstract] OR hyperthermias
[Title/Abstract] OR hyperthermy[Title/Abstract]
#3 Search: #1 OR #2 30,714

Cáncer pancreas

- #4 Search: “Pancreatic Neoplasms”[Mesh]
#5 Search: (pancreatic[Title/Abstract] OR pancreas[Title/Abstract])
AND (neoplas*[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract]
OR cancers[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract]
OR carcinomas[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract]
OR tumors[Title/Abstract] OR tumour[Title/Abstract]
OR tumours[Title/Abstract] OR adenocarcinoma[Title/Abstract] OR
adenocarcinomas[Title/Abstract])
#6 Search: #4 OR #5 142,110

Nanopartículas magnéticas/Campo magnético

- #7 Search: “Magnetite Nanoparticles”[Mesh] OR “Magnetic Iron Oxide
Nanoparticles”[Mesh]
#8 Search: “Nanoparticles”[Mesh] OR nano*[Title/Abstract]
#9 Search: magneti*[Title/Abstract]
#10 Search: #8 AND #9
#11 Search: #7 OR #10 58,183
#12 Search: “Magnetic Field Therapy”[Mesh]
#13 Search: (magneti*[Title/Abstract] OR electromagneti*
[Title/Abstract]) AND therap*[Title/Abstract]
#14 Search: magnetotherap*[Title/Abstract]
#15 Search: #12 OR #13 OR #14 87,842
#16 Search: #11 OR #15 136,969
#17 Search: #3 AND #6 AND #16 39
#18 Search: #17 Filters: from 2013 – 2023 36

Embase, vía OvidWeb

Hipertermia

- 1 hyperthermia/
- 2 (hyperthermia or hyperthermias or hyperthermy).ab,ti.
- 3 1 or 245,839

Cáncer de pancreas

- 4 pancreas carcinoma/ or pancreas tumor/ or pancreas adenocarcinoma/ or pancreas cancer/
- 5 ((pancreatic or pancreas) adj2 (neoplas* or cancer or cancers or carcinoma or carcinomas or tumor or tumors or tumour or tumours or adenocarcinoma or adenocarcinomas)).ab,ti.
- 6 4 or 5 190,526

Nanopartículas magnéticas/Campo magnético

- 7 magnetic nanoparticle/ or magnetite nanoparticle/
 - 8 nanoparticle/
 - 9 “nano*”.ab,ti.
 - 10 8 or 9
 - 11 “magneti*”.ab,ti.
 - 12 10 and 11
 - 13 7 or 12
 - 14 magnetotherapy/
 - 15 “magnetotherap*”.ab,ti.
 - 16 ((magneti* or electromagneti*) adj2 therap*).ab,ti.
 - 17 14 or 15 or 16
 - 18 13 or 17
 - 19 3 and 6 and 18
 - 20 limit 19 to yr=”2013 -Current”
- 54,870
- 4,161
- 58,398
- 69
- 60**

Web of Science

- 1 hyperthermia or hyperthermias or hyperthermy (Topic) 115,324
- 2 pancreatic OR pancreas (Topic) and neoplas* or cancer or cancers or carcinoma or carcinomas or tumor or tumors or tumour or tumours or adenocarcinoma or adenocarcinomas (Topic) 343,385
- 3 nano* AND magneti* (Topic) 493,707
- 4 magnetotherap* (Topic) or ((magneti* OR electromagneti*) AND therap*) (Topic) 359,479
- 5 #4 OR #3 818,390
- 6 #1 AND #2 AND #5 141
- 7 #6 AND 2023 or 2022 or 2021 or 2020 or 2019 or 2018 or 2017 or 2016 or 2015 or 2014 or 2013 (Publication Years) 112

Scopus

(TITLE-ABS-KEY (hyperthermia OR hyperthermias OR hyperthermy))
AND ((TITLE-ABS-KEY (pancreatic OR pancreas) AND TITLE-ABS-
KEY (neoplas* OR cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR
tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR adenocarcinoma OR
adenocarcinomas)) AND ((TITLE-ABS-KEY (nano* AND magneti*)
OR TITLE-ABS-KEY (magnetotherap* OR ((magneti* OR
electromagneti*) AND therap*))) AND PUBYEAR > 2012 AND
PUBYEAR < 2024

116 results

Anexo 2. Tablas de evidencia

Referencia abreviada	Estudio	Pregunta de Investigación	Resultados	Conclusiones	Calidad del estudio
Rau et al., 2012 (23)	Diseño: serie de casos (estudio piloto) presentado como Conference Abstract.	Población: 17 pacientes con cáncer de esófago y seis pacientes con cáncer de páncreas.	En el cáncer de páncreas las temperaturas se midieron con éxito en el tumor y arrojaron un promedio de 40,0 °C.	La terapia NanoTherm® en combinación con quimio o quimiorradioterapia fue factible y razonablemente bien tolerada incluso en esta población de pacientes en etapa avanzada.	Baja

Anexo 3. Características de los estudios sobre cáncer de páncreas de la revisión de Farzanegan (13)

Autor/a	NP empleada	Tamaño NP y concentración	Ruta de administración	Condiciones del AMF	Resultados principales
Basel <i>et al.</i> , 2012 (24)	Óxido de hierro	10 nm 200 μ g/ml En forma de varilla.	Inyección intraperitoneal de células similares a monocitos/ macrófagos cargados con nanopartículas de hierro y permitiéndole migrar al tumor.	Intensidad del campo magnético de 0.05 T, $f = 145$ kHz	Aumento de la supervivencia en el modelo murino de cáncer de páncreas con un aumento promedio de la esperanza de vida posterior a la inserción del tumor del 31 % para el tratamiento del cáncer con hipertermia local mediante la administración especial y activa de nanopartículas.
Sanhaji <i>et al.</i> , 2019 (25)	Óxido de hierro	100 μ g/ml	Nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro (llamadas experimentalmente MF66) fueron covalentemente bi-conjugados con gemcitabina (Gem)13 o con el pseudopéptido Nuc Ant (N6L).	—	Optimización de los tratamientos locales de tumores pancreáticos con MNPs conjugadas e HM (43 °C, 60min).
Brero <i>et al.</i> , 2020 (26)	Fe_3O_4	19.2 nm 50 μ g/ml De forma esférica.	Inyección intratumoral de nanopartículas in vivo.	Intensidad del campo magnético de 19.5 mT, $f = 109.8$ kHz	Efecto aditivo de toxicidad de aproximadamente 50-60 % para las células cancerosas. Aumento significativo de las roturas de doble cadena de ADN.

Autor/a	NP empleada	Tamaño NP y concentración	Ruta de administración	Condiciones del AMF	Resultados principales
Tansi <i>et al.</i> , 2021 (27)	Óxido de hierro	50 nanómetros diferentes concentraciones que van de 5 a 50 μ g Fe/ml	Hialuronidasa. Cuasi esféricas y en forma de octópodo	$H = 8.49 \pm 0.10$ kA/m, $f = 1.048 \pm 0.01$ MHz	La hialuronidasa mejora la infiltración de MNPs en modelos de cáncer de páncreas, repercute en su tratamiento térmico y la depleción celular y, por tanto, contribuirá inmensamente en tratamiento del cáncer de páncreas.

