Ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) en tumores prostáticos órgano-confinados

Actualización

High intensity focused ultrasound (HIFU) in organ-confined prostate tumors. Executive summary

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

MINISTERIO DE SANIDAD
RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD
Junta de Andalucía
Consejería de Salud y Familias
Fundación Progreso y Salud
AETSA
Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) en tumores prostáticos órgano-confinados

Actualización

High intensity focused ultrasound (HIFU) in organ-confined prostate tumors. Executive summary

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Maesa Márquez, José María

Ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) en tumores prostáticos órgano-confinados. Actualización. -- José María Maesa Márquez, Elena Baños Álvarez, Rebeca Isabel Gómez, Juan Antonio Blasco Amaro. – Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Madrid: Ministerio de Sanidad, 2021.

78 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

Depósito legal: SE 1872-2021

1. Cáncer de próstata 2. Terapia de ultrasonidos 3. Tratamiento con ondas de choque extracorpóreas I. Baños Álvarez, Elena II. Isabel Gómez, Rebeca III. Blasco Amaro, Juan Antonio IV. Andalucía. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía IV. España. Ministerio de Sanidad.

Autores: José María Maesa-Márquez, Elena Baños-Álvarez, Rebeca Isabel-Gómez, Juan Antonio Blasco-Amaro.

Este documento ha sido realizado por AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las 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 28 de octubre de 2020 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 9 de diciembre de 2020).

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.
Consejería de Salud y Familias
Junta de Andalucía
Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla. España – Spain
aetsa.csalud@juntadeandalucia.es
www.aetsa.org
MINISTERIO DE SANIDAD
Paseo del Prado 18-20. 28014 Madrid. España

Depósito legal: SE 1872-2021
NIPO: 133-22-083-5
DOI: http://doi.org/10.52766/GOFX3841

Cita sugerida:
Maesa-Márquez JM, Baños-Álvarez E, Isabel-Gómez, R. Blasco-Amaro JA. Ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) en tumores prostáticos órgano-confinados. Actualización. Sevilla: Madrid: AETSA Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Ministerio de Sanidad; 2021.

Ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) en tumores prostáticos órgano-confinados

Actualización

High intensity focused ultrasound (HIFU) in organ-confined prostate tumors. Executive summary

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

MINISTERIO DE SANIDAD
RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD
Junta de Andalucía
Consejería de Salud y Familias
Fundación Progreso y Salud
AETSA
Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Autoría

- Planificación y diseño de la investigación: Juan Antonio Blasco Amaro, José María Maesa Márquez y Elena Baños Álvarez.
- Documentación: Rebeca Isabel Gómez y José María Maesa Márquez.
- Obtención de los datos: José María Maesa Márquez y Elena Baños Álvarez.
- Análisis y presentación de los resultados: José María Maesa Márquez y Elena Baños Álvarez.
- Elaboración del manuscrito: José María Maesa Márquez, Elena Baños Álvarez y Juan Antonio Blasco Amaro.
- Revisión final del documento: José María Maesa Márquez, Elena Baños Álvarez, Rebeca Isabel Gómez y Juan Antonio Blasco Amaro.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido revisado por el Dr. Rafael Antonio Medina López, director de la Unidad de Gestión Clínica de Urología y Nefrología del Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

AETSA y los autores agradecen a los revisores de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Índice de tablas y figuras 13
Listado de abreviaturas 15
Resumen estructurado 17
Executive summary 19
Justificación 21
Objetivo 22
Introducción 23
Descripción del problema de salud y uso actual de la tecnología 23
Descripción de la tecnología 29
Metodología 31
Tipo de estudio 31
Búsqueda 31
Criterios de selección de los artículos recuperados 32
Extracción de los datos 32
Evaluación de la calidad metodológica 33
Resultados 35
Resultado de la búsqueda 35
Descripción general de los estudios 35
Descripción de la población incluida 36
Descripción de la calidad de los estudios 43
Principales resultados de efectividad 44
Principales resultados de seguridad 47
Discusión 53
Calidad de los estudios y validez de los resultados 54
Limitaciones e impacto potencial de la técnica 56
Limitaciones del informe 57
Lagunas del conocimiento 57
Conclusiones 59
Referencias 61

Anexos 67
Anexo 1. Estrategia de búsqueda 67
Anexo 2. Diagrama de flujo 71
Anexo 3. Estudios excluidos a texto completo 72
Anexo 4. Opcional y dependiendo de cada informe 75
Anexo 5. Análisis de la calidad del informe de evaluación de tecnología sanitaria 78

Índice de tablas y figuras

Tabla 1.Criterios de selección de pacientes 27
Tabla 2. Descripción de los estudios incluidos 38
Tabla 3. Características de la población en Ramsay *et al*. 39
Tabla 4. Característica de la población incluida en Hamdy *et al*. 40
Tabla 5.Característica de la población del estudio de Chiang *et al*. 41
Tabla 6. Resultados oncológicos en el estudio de Ramsay *et al* 46
Tabla 7. Resultados de efectividad en Chiang *et al.* 46
Tabla 8. Resultados de Hamdy *et al*. 49
Tabla 9. Resultados de funcionalidad y seguridad en Ramsay *et al.* 50
Tabla 10. Resultados de funcionalidad en Chiang *et al.* 51
Tabla 11. Complicaciones postquirúrgicas en Hamdy *et al.* 51
Tabla 12. Efectos adversos Chiang *et al.* 52
Tabla 13. Estudios excluidos a texto completo 72
Tabla 14. Descripción de los estudios incluidos en Ramsay *et al.* 75

Figura 1. Ejemplo de Diagrama de flujo 44

Listado de abreviaturas

AETSA: Área de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.*

cc: centímetros cúbicos.

cm^2: centímetros cuadrados.

CRD: *Centre for Reviews and Disseminations.*

EAU: Asociación Europea de Urología, del inglés *European Association of Urology.*

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado.

EPIC: *Expanded Prostate Cancer Index composite.*

EQ-5D-5L: *EuroQol-5 Dimensions five-level version.*

FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate.*

HIFU: Ultrasonidos Focalizados de Alta Intensidad, del inglés *High Intensity Focused Ultrasound.*

ICr: Intervalo de Credibilidad.

IIEF-5: *International Index of Erectil Function.*

INAHTA: Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías, del ingles *International Network of Agencies for Health Technology Assessment.*

IPSS: *International Prostate Symptom Score.*

MAX-PC: *Memorial Anxiety Scale for Prostate Cancer.*

MHz: megahercios.

mL: mililitros.

mm: milímetros.

ng: nanogramos.

NHS: *National Health Service.*

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence.*

OR: *Odds Ratio.*

PSA: Antígeno Prostático Específico, del inglés *Prostate Specific Antigen.*

PR: Prostatectomía Radical.

PROMs: Medidas de Resultado Informadas por los Pacientes, del inglés *Patient Reported Outcomes Measures.*

RM: Resonancia Magnética.

RRAMP: *Oxford Clinical Research Unit.*

RT: radioterapia.

TC: Tomografía Computerizada.

TURP: Resección Transuretral de la Próstata, del inglés *Transurethral Resection of the Prostate.*

VA: Vigilancia Activa.

W: vatios.

Resumen estructurado

Título: Ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) en tumores prostáticos órgano-confinados. Actualización.

Autores: José María Maesa Márquez, Elena Baños Álvarez, Rebeca Isabel Gómez, Juan Antonio Blasco Amaro.

Introducción/justificación

Los ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) se plantean como una alternativa mínimamente invasiva en el tratamiento del cáncer localizado de próstata. Su aplicación supone una situación intermedia aplicable a tumores de riesgo bajo o intermedio entre la vigilancia activa (VA) y la prostatectomía radical (PR).

Objetivo

Evaluar la efectividad y seguridad de la ablación focal prostática con ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) en pacientes que presentan cáncer de próstata órgano-confinado, con riesgo bajo e intermedio.

Metodología

Revisión sistemática de la literatura, incluyendo informes de evaluación de tecnologías, revisiones sistemáticas, ECAs y estudios observacionales. Para su elaboración se consultaron las siguientes bases de datos referenciales hasta marzo de 2021 (con lenguaje libre y controlado): Medline, EMBASE, *Web of Science* y *Cochrane Library*. También se exploraron INAHTA, la base de datos del CRD, NICE y la web de CADTH. La selección de los estudios y el análisis de su calidad se realizaron por dos investigadores independientes. La síntesis de los resultados se llevó a cabo de forma cualitativa. La calidad de los estudios fue evaluada mediante las herramientas AMSTAR-2 para revisiones sistemáticas, Herramienta Cochrane para ECAs y la Ficha de Lectura Crítica deOSTEBA para estudios observacionales.

Resultados

Se incluyeron 3 documentos, un informe de evaluación de tecnología sanitaria realizado por NHS (*National Institute for Health Research*), un estudio clínico aleatorizado de factibilidad y un estudio comparativo retrospectivo. Se identificaron algunas debilidades en el análisis de calidad de los tres trabajos y la calidad en general fue moderada. En el informe de evaluación la efectividad

medida en términos de resultados oncológicos no tuvo diferencias significativas de HIFU frente a PR o VA, sí la hubo en recidiva bioquímica a favor de la radioterapia (RT) al año, pero desapareció a los 5 años. En el estudio comparativo retrospectivo, tanto la recidiva bioquímica como la supervivencia libre de recidiva bioquímica a los tres años fueron significativamente mejores en el grupo de tratamiento con HIFU (24,2 % y 27,66 meses, respectivamente) que en el de las otras terapias comparadas (PR: 54,7 % y 22,13 meses; braquiterapia: 31,6 % y 21,17 meses; y crioterapia: 31,6 % y 26,39 meses; $p = 0{,}000$ en todos los casos). En el ECA se publicaron diferencias significativas a los 12 meses a favor de HIFU frente a PR en incontinencia urinaria (diferencias en EPIC: 10,8 con 95 % de IC de 4,1 a 17,5) y función sexual (diferencias en EPIC: 12,5 con IC de 95 % de 4,5 a 18,5). En cuanto a efectos adversos HIFU puede estar asociado a una mayor tasa de estenosis uretral que la RT, pero PR muestra un 30 % de casos de estenosis uretral y 11 % de incontinencia urinaria frente a 10,8 % de estenosis y 2,5 % de incontinencia en HIFU.

Conclusiones

No se han hallado problemas de funcionalidad o efectos adversos graves asociados al uso de HIFU. Dada la heterogeneidad de los estudios incluidos y sus limitaciones metodológicas, la evidencia analizada no permite concluir sobre su equivalencia frente a PR. Se necesitan nuevos estudios prospectivos, controlados, aleatorizados, que establezcan comparaciones directas con otros tratamientos ya establecidos y que aporten resultados de eficacia y seguridad a largo plazo.

Executive summary

Title: High intensity focused ultrasound (HIFU) in organ-confined prostate tumors. An upgrade.

Authors: José María Maesa Márquez, Elena Baños Álvarez, Rebeca Isabel Gómez, Juan Antonio Blasco Amaro.

Introduction / justification

High intensity focused ultrasound (HIFU) is a minimally invasive alternative in the treatment of localized prostate cancer. Its application in intermediate or low-risk tumorsrepresents an intermediate situation between active surveillance and radical prostatectomy.

Objective

To evaluate the effectiveness and safety of focal prostate ablation with high intensity focused ultrasound (HIFU) in patients with low and intermediate risk organ-confined prostate cancer.

Methodology

Systematic literature review, including technology assessment reports, systematic reviews, randomized controlled trials and observational studies. The following reference databases were consulted until March 2021 (with free and controlled language): Medline, EMBASE, Web of Science and Cochrane Library. INAHTA, the CRD database, NICE and the CADTH website were also explored. The selection of the studies and the analysis of their quality were carried out by two independent reviewers. The synthesis of the results was carried out qualitatively. The quality of the studies was assessed using the AMSTAR-2 tool for systematic reviews, the Cochrane Tool for RCT and Critical Appraisal Tools by OSTEBA for observational studies.

Results

Three documents were included, a health technology assessment report carried out by the NHS (National Institute for Health Research), a randomized clinical feasibility trial and a retrospective comparative study. Some weaknesses were identified in the quality analysis and the overall quality was moderate. In the assessment report, the effectiveness measured in terms of oncologic outcomes did not have significant differences between HIFU and radical prostatectomy or active surveillance. Radiotherapy was

associated with less biochemical recurrence inone-yearfollow-up, but this difference disappeared at 5 years follow-up. In the retrospective study, both biochemical recurrence and biochemical recurrence-free survival at three years were significantly better in the HIFU treatment group (24.2 % and 27.66 months, respectively) than in the other therapies (radical prostatectomy: 54.7 % and 22.13 months; brachytherapy: 31.6 % and 21.17 months; and cryotherapy: 31.6 % and 26.39 months; p = 0.000 in all cases). In the RCT, significant differences were published at 12 months in favor of HIFU versus radical prostatectomy inurinary incontinence (differences in EPIC: 10.8 with 95 % CI from 4.1 to 17.5) and sexual function (differences in EPIC: 12.5 with 95 % CI from 4.5 to 18.5). Regarding adverse effects, HIFU may be associated with a higher rate of urethral stricture than radiotherapy, but radical prostatectomy shows 30 % of urethral stricture and 11 % of urinary incontinence versus 10.8 % stricture and 2.5 % incontinence in HIFU.

Conclusions

No functional problems or serious adverse effects have been found associated with the use of HIFU. Nonetheless, given the heterogeneity of the included studies and their methodological limitations, the evidence analyzed does not allow to conclude the equivalence between HIFU and RP. New evidence is needed based on prospective, controlled, randomized studies that establish direct comparisons with other treatments and that provide long-term efficacy and safety results.

Justificación

Este informe ha sido realizado por AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, bajo petición del Ministerio de Sanidad para evaluar la efectividad y la seguridad de los ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) para el tratamiento del cáncer de próstata órgano-confinado.

El cáncer de próstata es el tumor con mayor incidencia en hombres en España[1]y el segundo en el mundo[2]. Su tratamiento terapéutico mediante HIFU se presenta como un procedimiento mínimamente invasivo, asociado a una morbilidad menor que la de los tratamientos estándares con intención curativa (cirugía o radioterapia) y generando menor ansiedad en aquellos pacientes en los que la alternativa consistiría en realizar una vigilancia activa (VA) de la enfermedad. Las indicaciones de las distintas modalidades de terapia focal siguen sin estar bien establecidas, por lo que se justifica la evaluación de su efectividad y seguridad comparada con las de los tratamientos ya establecidos.

Objetivo

El objetivo de este informe es evaluar la eficacia y la seguridad de los ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) para el tratamiento focal del cáncer prostático órgano-confinado.

Este informe trata de dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Qué efectividad y seguridad ofrecen los ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado?

Introducción

Descripción del problema de salud y uso actual de la tecnología

El cáncer de próstata es el tumor con mayor incidencia en hombres en España[1], el segundo en el mundo y la quinta causa de muerte en varones a nivel mundial[2]. En estadios precoces puede no presentar síntomas, o bien presentarlos siendo estos muy similares a los de la hipertrofia de próstata, pudiéndose acompañar de interrupción del flujo de orina, flujo débil, aumento de la frecuencia de micción especialmente de noche, sensación de quemazón o dolor durante la micción e impotencia[3].

Para su diagnóstico se emplea una combinación de técnicas, entre las que cabe destacar: niveles de antígeno prostático específico (*Prostate Specific Antigen*, PSA), exploración mediante tacto rectal y/o pruebas de imagen, necesitando para establecer el diagnóstico definitivo la realización de una biopsia prostática[4].

Tecnología alternativa en uso

Su tratamiento estándar es muy variable e individualizado, debiendo tener en cuenta determinadas características, tales como: salud general, edad, expectativas de vida, grado de la enfermedad, escala Gleason, preferencias personales y otros factores. Como opciones terapéuticas normalmente se contemplan las siguientes[5]:

- Observación del paciente o tratamiento expectante: incluye "ver y esperar" y "vigilancia activa" en pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo y expectativa de vida inferior a 10 años.
- Tratamiento con intención curativa: se aplica con el objetivo de eliminar completamente el tumor en pacientes con cáncer de próstata localizado, de riesgo intermedio o bajo con expectativa de vida superior a 10 años. Puede hacerse con prostatectomía radical (PR) o radioterapia (RT).

La detección de cáncer de próstata basado en la determinación PSA ha disminuido la mortalidad, pero también está asociada a una mayor tasa de falsos positivos, lo que genera biopsias innecesarias que pueden causar complicaciones[6], hecho que ha llevado a los especialistas a adoptar cada vez más una actitud terapéutica basada en la vigilancia activa[4].

Esta actitud pretende evitar la iatrogenia y las secuelas que los tratamientos con intención curativa podrían generar en estos pacientes, a los que posiblemente su patología nunca les hubiera generado ningún problema clínico, ni afectado a su supervivencia[7]. Por otro lado, existen estudios que ponen de manifiesto la existencia de pacientes en los que se está aplicando la VA y en los que se observa un considerable aumento de ansiedad como consecuencia de dicha decisión, llegando incluso a solicitar la realización de tratamiento activo[8].

En este contexto surge el tratamiento focal con los objetivos de destruir el tumor y causar un daño mínimo o nulo al paciente[7], tratando de minimizar los efectos colaterales que suelen asociarse al tratamiento de toda la glándula como son la lesión de la uretra, del esfínter uretral y del recto, entre otros[9].

Su aparición se debe a la incorporación de nuevas fuentes de energía con las que se ha conseguido limitar la acción del tratamiento a una parte de la próstata (hemiablación) o únicamente a la lesión dominante, respetando el resto de la glándula y las estructuras neurovasculares y esfinterianas[7].

Entre estas nuevas fuentes cabe destacar[9–11]:

- Ultrasonidos focalizados de alta intensidad (del inglés *High Intensity Focused Ultrasound*, HIFU).
- Crioterapia focal.
- Braquiterapia.
- Electroporación irreversible.
- Terapia fotodinámica.
- Termoterapia intersticial inducida por láser.

Según la literatura, esta opción de tratamiento se basa en una óptima caracterización y localización del cáncer, así como en la erradicación de la lesión cancerosa clínicamente significativa[10]. Con esto se ponen de manifiesto los requisitos más importantes que presenta el tratamiento focal[8]:

1. Tratar la lesión dominante debe resultar equivalente a tratar la glándula prostática en su totalidad.
2. Se necesita identificar y caracterizar correctamente las lesiones cancerosas.
3. Es preciso seleccionar adecuadamente a los pacientes con cáncer de próstata que pueden realmente beneficiarse de una terapia focal.
4. Se requiere una técnica de imagen adecuada que permita la visualización de la lesión durante la realización del tratamiento.

Lesión dominante en cáncer de próstata

La terapia focal consiste en la aplicación del tratamiento ablativo únicamente sobre la lesión dominante, no sobre la totalidad de la glándula. Esta lesión queda definida en la literatura científica como aquella que presenta el mayor volumen y el grado más avanzado de progresión de la enfermedad[8].

En este sentido, el concepto de tratamiento focal genera controversia debido al origen multifocal del cáncer de próstata. Sin embargo, muchos autores muestran que en el caso de localización multifocal, sólo es predictivo de progresión el volumen de la lesión índice o dominante (*index lesion*)[12–16], considerándose como tamaño clínicamente significativo un volumen de unos 0,5 mililitros (mL). Estos datos han abierto nuevas expectativas terapéuticas ya que parecen indicar que aunque resten microfocos satélites unio bilaterales, no representan un riesgo vital para el paciente[17].

Identificación y caracterización de las lesiones cancerosas en próstata

El principal prerrequisito para poder desarrollar el tratamiento focal del cáncer de próstata es la identificación espacial exacta de la lesión que va a ser tratada[8].

Se han empleado numerosas técnicas de imagen para obtener una buena caracterización del cáncer prostático, pero no se han llegado a establecer estándares de utilización para ninguna de ellas[14].

Los ultrasonidos, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) T1 y T2 carecen de la adecuada sensibilidad y especificidad para detectar las lesiones de cáncer de próstata clínicamente significativas[18]. Durante muchos años, la técnica de imagen de la próstata fue la ecografía transrectal en modo B. Sin embargo, esta técnica tiene baja sensibilidad y especificidad en cáncer con tasas que pueden llegar a ser hasta de 47 % de falsos negativos[19], siendo otras patologías también hipoecoicas como la hiperplasia benigna o prostatitis. La RM multiparamétrica combina, entre otras secuencias, la imagen potenciada en T2 para evaluar la anatomía, la imagen potenciada en difusión para determinar las características de la lesión y el contraste dinámico mejorado para aumentar la detección del cáncer[7,11,14]. Sus resultados parecen prometedores en relación a la detección de lesiones significativas con un volumen de corte de 0,5 – 0,2 cm^3 y una localización precisa del cáncer así como su caracterización (grado y extensión extra prostática)[20,21].

Las biopsias trasperineales guiadas por ecografía utilizan un molde de braquiterapia y toman biopsias cada 5 milímetros, de forma que pueden crear un mapa de extensión y localización del cáncer dentro de la próstata[20].

Son varios los grupos de expertos que concluyen que las biopsias de mapeo deberían recomendarse para la selección de pacientes candidatos a tratamiento focal[20,22]. Para ello, primero se recomienda la realización de una RM multiparamétrica y posteriormente las biopsias. Si no fuese posible este orden recomiendan la existencia de un intervalo de tiempo entre la biopsia y la posterior realización de la RM multiparamétrica de al menos 6 – 8 semanas, siendo preferible el transcurso de más de 12 semanas para garantizar la obtención de imágenes válidas[11].

Selección de pacientes con cáncer de próstata para terapia focal

Otro de los puntos cruciales en la terapia focal del cáncer de próstata es la identificación correcta de los candidatos a tratamiento. Actualmente no existen unos criterios de selección estandarizados para ello, pero sí algunas pautas que pueden orientar la decisión de incluir o excluir a determinados pacientes[8,10].

Los parámetros indicados en la literatura científica son principalmente la localización del tumor y su tamaño[14]. Como acabamos de ver, con el apoyo combinado de la RM multiparamétrica y las biopsias trasperineales adecuadamente dirigidas, se podría aplicar un diagnóstico preciso para la detección, localización y caracterización del cáncer de próstata[4,7]definiendo mejor las lesiones para determinar qué pacientes pueden ser candidatos a recibir tratamiento focal[23-25]. La biopsia de próstata trasperineal, siguiendo un abordaje basado en plantillas con muestreo de 5 mm, puede confirmar y descartar focos de cáncer de próstata[4,11] con volumen entre 0,5 – 0,2 mL con una precisión del 90 %.

Con todo esto, los estudios científicos[7,26] sobre este tema consideran que los pacientes idóneos deben tener un tumor significativo unilateral ≤ 5 mL, estadio clínico ≤ T2b, Gleason ≤ 3+4 y PSA ≤ 15 ng/mL.

En la Tabla 1 se muestran los criterios de selección de los pacientes candidatos a tratamiento focal del cáncer de próstata utilizados en la evidencia científica disponible[14].

Tabla 1.Criterios de selección de pacientes

Criterios	Selección	Comentarios
Edad	Sin límite	Se podría añadir una esperanza de vida > 5 a
Función urinaria	Sin límite	Utilizar la escala IPSS para valorar la retención urinaria
Tamaño prostático	Depende del tipo	En glándulas pequeñas < 20 cc (o con prostatectomía radical transuretral) el tratamiento focal podría dañar el esfínter estriado periprostático
RM y biopsia dirigida por RM	Sí (algunos tumores no visibles con RM podrían ser elegibles para tratamiento focal)	La RM es la mejor técnica para ver lesiones dominantes y evaluar la afectación del resto de la glándula
Lesión dominante > 0,5 cc o 7 mm de diámetro	Sí	Representa el límite de detección con RM. Podrían existir dos lesiones dominantes que necesitasen tratamiento
Gleason	Grado 3 o 4	Las lesiones grado 4 < 50 % bien circunscritas y localizadas no son una contraindicación (4+3 o 4+4 reservado en fase III tratamiento focal frente a prostatectomía radical)
Volumen tumoral	0,5 – 2 cc	Debe ser menos de 2/3 de la altura del lóbulo y menos de la mitad del grosor de este. De otra forma, deberá ser terapia subtotal
Tacto rectal	Podría ser T1c o T2 o T3a	Con o sin resultado sospechoso. Los mejores criterios son la localización y el tamaño con las pruebas de imagen y los resultados de las biopsias
PSA	3 – 10 ng/mL o 10 – 20 ng/ mL en concordancia con el grado y volumen del tumor	Podrían coincidir con el tamaño y grado tumorales y con el tamaño glandular. No coincide si el valor de PSA está cerca de 20 ng/mL, con una cinética > 1 ng/mL/a, 5 cc y grado tumoral de 3+3
Localización	No en vértice prostático (ápex)	No se ha validado la ablación de la lesión y del margen del vértice sin dañar el esfínter. Los contornos de la lesión en relación al vértice prostático establecidos con RM deben ser > 5 mm. No son contraindicaciones las localizaciones en la cara anterior, cercanas a la uretra o al cuello de la vejiga urinaria
Multifocal	Sí	*No suponen una contraindicación si son clínicamente no significativas

a: años; IPSS: *International Prostate Symptom Score*; RM: resonancia magnética; cc: centímetros cúbicos; ng/mL: nanogramos por mililitro; PSA: antígeno prostático específico; <: menor de; >: mayor de.
*: clínicamente no significativas definidas como cT1c, resultados negativos en tacto rectal, 1 o 2 biopsias positivas < 3mm con grado 3 + 3 (Criterios Hardern) no visibles con RM

Descripción de la tecnología

Los HIFU son un método de ablación focal que consiste en aplicar ondas de sonido sobre los tejidos ocasionando la muerte celular. Se originan a partir de vibraciones de alta frecuencia generadas en un transductor. Esta energía es focalizada en un punto fijo, depositando energía a través de los tejidos que atraviesa[27]. La muerte celular tendrá lugar a temperaturas de entre 80 – 90 ºC mediante procesos de necrosis coagulativa y cavitación. Cuando los ultrasonidos son utilizados como método de imagen, el depósito de energía en los tejidos resulta insignificante debido a la intensidad utilizada. El uso de ultrasonidos para tratamiento puede dividirse en dos categorías: de "baja intensidad" (0,125E3 W/cm^2) y de "alta intensidad" (>5W/cm^2). Al aumentar la intensidad de las ondas y focalizarlas en un único punto, los HIFU permiten el depósito de gran cantidad de energía en el tejido, provocando la destrucción celular mediante la disrupción celular y la necrosis coagulativa[28,29]. En este proceso hay dos mecanismos implicados en el daño tisular: el efecto térmico y la cavitación. El primero se basa en la absorción tisular de los ultrasonidos que posteriormente se transforman en calor. El daño se clasifica en 3 grupos: hipertermia (41 – 49 ºC) que puede destruir células malignas a baja temperatura durante largos periodos de tiempo (> 10 minutos), coagulación que consiste en necrosis tumoral del tejido sin ablación inmediata (desnaturalización proteica a 57 – 60 ºC) y vaporización que induce la necrosis tisular y su carbonización (> 100 ºC). La cavitación es el resultado de la interacción entre los ultrasonidos y las microburbujas de agua. Esta interacción puede originar oscilación de las microburbujas, colisiones violentas y dispersión de la energía, mejorando así la ablación del tejido[14,30]. Además, la energía provocada por la absorción de los ultrasonidos puede focalizarse y el ultrasonido es capaz de atravesar las capas de tejidos superiores mediante una adecuada elección de la frecuencia del ultrasonido[31]. En el caso del tratamiento ablativo de la próstata mediante HIFU endorectal, el tejido del recto no se verá afectado[32]. Las técnicas de ablación focal con ultrasonidos son intervenciones que necesitan ser guiadas por imagen para su realización y se desarrollan con la ayuda de una ecografía endorrectal.

Nombre de la tecnología

Actualmente existen tres dispositivos disponibles para el tratamiento focal de cáncer de próstata que tienen concedido el marcado CE y han sido autorizados por la FDA[33]:

- Ablatherm® (EDAP-TMS SA, Vaulx en Velin, Francia).
- Sonablate® (Focus Surgery, Indianapolis, IN, USA).
- Focal One® (EDAP-TMS SA, Vaulx en Velin, Francia).

El dispositivo Ablatherm consta de dos transductores, uno para imagen (7,5 MHz) y otro para tratamiento (3 MHz), incluidos en una única sonda endorectal con una longitud focal[33] de 40mm.

El dispositivo Sonablate utiliza un único transductor (4 MHz), tanto para imagen como para tratamiento. Para este dispositivo hay una amplia variedad de sondas con distinta longitud focal[33] que oscila entre los 25 – 45 mm.

Por su parte, el dispositivo Focal Onetiene un transductor que cuenta con 16 anillosisocéntricos. Es posible dirigir electrónicamente el haz de ultrasonido y mover el punto focal del transductor a un máximo de ocho puntos diferentes[33], que oscilan entre los 32 – 67 mm.

Técnica empleada

Si el procedimiento se realiza con el dispositivo Ablatherm, se necesita una cama específica en la que se pueda colocar al paciente en posición lateral, mientras que con los otros dos dispositivos (Sonablate y FocalOne), el tratamiento puede realizarse en posición dorsal, con el paciente tumbado en una mesa de quirófano normal[33].

En todos los casos el paciente está bajo anestesia general o epidural, se le coloca un catéter uretral o suprapúbico y se visualiza el área a tratar con la tecnología que haya disponible. Antiguamente se realizaba de forma sistemática una resección transuretral en la próstata, debido al alto riesgo de retención urinaria que suponía este tratamiento. Con la aplicación focal de los HIFU, este riesgo es bajo y ya no se realiza dicha resección de forma común[30,34].

Metodología

Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA[35].

Búsqueda

Se realizó una búsqueda preliminar enfocada a localizar documentos de síntesis (revisiones sistemáticas e informes de evaluación) que pudieran servir para responder la pregunta de investigación planteada, en cuyo caso se haría una adaptación del informe correspondiente, total o parcial. Asimismo, se utilizaría para identificar testigos que sirvieran para filiar términos que facilitasen la elaboración de la búsqueda bibliográfica.

Posteriormente se realizó una búsqueda sistemática basada en dos partes, una búsqueda manual en los sitios WEB de agencias nacionales e internacionales de evaluación de tecnologías sanitarias y otra estructurada en bases de datos referenciales.

Entre los sitios web consultados se encontraron la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA), la base de datos del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), así como la Red española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud.

Las bases de datos referenciales consultadas en marzo de 2021 fueron las siguientes (la estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1): Medline, EMBASE, *Web of Science* y *Cochrane Library*.

Se realizó una revisión por pares de la estrategia de búsqueda empleando el cuestionario PRESS.

Finalmente se realizó una revisión secundaria recorriendo las referencias de los trabajos seleccionados para su análisis final.

Criterios de selección de los artículos recuperados

Criterios de inclusión

- Población: pacientes adultos con cáncer de próstata órgano-confinado con riesgo bajo e intermedio.
- Intervención: ablación de la glándula prostática mediante HIFU.
- Comparación: con o sin comparador.
- Resultados:
  - Efectividad: supervivencia, calidad de vida y resultados oncológicos.
  - Seguridad: resultados funcionales (continencia urinaria, función sexual, función intestinal), y complicaciones.
- Diseño: informes de evaluación de tecnologías, revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, estudios de cohortes y casos y controles.

Criterios de exclusión

- Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas, protocolos de investigación.
- Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aporte resultados significativamente relevantes.
- *Abstracts* de congresos.
- Estudios preclínicos realizados sobre animales, *ex vivo* o *in vitro*.
- Idioma diferente a español, inglés o francés.

Extracción de los datos

La extracción de datos se llevó a cabo por pares independientes, incluyendo información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características demográficas de los pacientes, así como de la intervención realizada, sus comparadores en caso de presentarlos y el tipo y duración del seguimiento. Variables específicas incluyeron indicadores de respuesta clínica como calidad de vida de los pacientes, función sexual, intestinal y la continencia urinaria, supervivencia, resultados oncológicos y severidad de reacciones adversas o complicaciones para la evaluación de la seguridad de las técnicas terapéuticas a estudio.

Evaluación de la calidad metodológica

La evaluación de la calidad metodológica se realizó de forma independiente por dos investigadores resolviendo los posibles desacuerdos por consenso. Para la valoración del riesgo de sesgo y el establecimiento de la calidad de los estudios comparativos no aleatorizados se utilizó la herramienta informática vía web de Fichas de Lectura Crítica (FLC 3.0) elaborada por el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Osteba (Departamento de Salud, Gobierno Vasco)[36]. Los apartados evaluados para determinar la calidad de la evidencia fueron: pregunta de investigación, método, resultados, conclusiones, conflictos de interés y validez externa. Los estudios se categorizaron como estudios de alta calidad, calidad media o baja calidad. Para la evaluación del riesgo de sesgo en ensayos clínicos se siguieron las recomendaciones de la Colaboración Cochrane[37] y el RevMan 5.4. Para la valoración de la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas se utilizó el cuestionario AMSTAR-2[38].

Resultados

Resultado de la búsqueda

Entre un total de 303 referencias, se identificaron 258 documentos sin duplicados. Se realizó una primera selección en base a título y resumen, descartándose inicialmente 212 documentos por no cumplir con los criterios de inclusión o por cumplir alguno de los criterios de exclusión. De los 46 documentos que fueron leídos a texto completo, finalmente se seleccionaron 3 para su análisis. El diagrama de flujo se muestra en el Anexo 2 y las referencias de los estudios excluidos a texto completo, así como el motivo de su exclusión están disponibles en el Anexo 3.

Descripción general de los estudios

De 3 trabajos incluidos uno fue un informe de evaluación de tecnologías sanitarias[39], otro un ensayo clínico aleatorizado[40] y otro un estudio comparativo restrospectivo[41].

Informe de evaluación

El *National Institute for Health Research* (NHS) publicó en 2015 un informe de evaluación de tecnologías sanitarias[39] sobre terapias ablativas en pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado y estadio clínico hasta T2. Una de las revisiones sistemáticas que incluyó este informe evaluaba la aplicación de HIFU focalizado frente a PR, VA y RT siguiendo unos criterios similares a los del presente informe. Incluyeron 21 estudios con resultados sobre HIFU, 20 de ellos series de casos y un estudio prospectivo comparativo no aleatorizado. Los datos procedentes de los diferentes estudios fueron acumulados y se realizaron metaanálisis para analizar la efectividad del HIFU frente a los comparadores mencionados en términos de recidiva bioquímica, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. También se estudió la seguridad acumulando datos de efectos adversos inmediatos y a largo plazo (Tabla 2).

Ensayo clínico aleatorizado

El estudio de Hamdy *et al.*[40] fue un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico publicado en 2018 y realizado con el objetivo de evaluar la factibilidad de aleatorizar una mayor población de pacientes para abordar ensayos clínicos

de fases posteriores. Se realizó en 4 hospitales del Reino Unido (*Churchill Hospital de Oxford, Royal Hallamshire Hospital de Sheffield, Basingstoke and North Hampshire Hospital y Southampton General Hospital*). El estudio comparaba hemiablación prostática con HIFU frente a PR convencional, laparoscópica o asistida por robot. Se incluyeron 82 pacientes, 41 en cada grupo, todos ellos con cáncer de próstata unilateral de riesgo intermedio y estadio T2b o inferior. Determinaron la efectividad y la seguridad de HIFU mediante diferentes encuestas y puntuaciones: *International Index of Erectile Function*[42] (IIEF-5), *International Prostate Symptom Score*[43] (IPSS), *EuroQol-5 Dimensions five-level version*[44] (EQ-5D-5L), *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*[45] (FACT-P), *University of California, Los Angeles – Expanded Prostate Cancer Index Composite*[46] (EPIC) y *Memorial Anxiety Scale for Prostate Cancer*[47] (MAX-PC) (Tabla2).

Estudio comparativo no aleatorizado

El trabajo de Chiang *et al*.[41]se publicó en 2016 y fue realizado en Taiwán. Recopiló retrospectivamente los resultados de una población de 492 pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado y estadio T3a o inferior que habían sido tratados con PR (N = 97), braquiterapia (N = 161), crioablación (N = 114) y ablación de la próstata con HIFU (N = 120). Se determinó la efectividad de estas intervenciones mediante el nadir de PSA, la recurrencia bioquímica y la supervivencia libre de tratamiento de salvamento y libre de metástasis, así como IIEF-5, IPSS y QoL(calidad de vida) a los 6, 12 y 24 meses. También se determinaron los efectos adversos como estenosis uretral, incontinencia urinaria y epididimitis (Tabla 2).

Descripción de la población incluida

En el metaanálisis de Ramsay *et al*.[39] se incluyó la población proveniente de 20 series de casos y un ensayo comparativo no aleatorizado que empleaban HIFU. En total fueron 3997 pacientes tratados con HIFU. Además, se incluyó en el análisis los datos de 19961 pacientes de 30 estudios sometidos a PR, 12547 pacientes de 34 estudios tratados con RT y 5592 pacientes de 10 estudios a los que se les aplicó VA. La edad promedio de los pacientes de HIFU fue 67,58 años y para los demás grupos osciló entre 62,09 años para el grupo de PR y 69,17 años en el de RT (Tabla 3). El nivel de PSA promedio se movió entre el 5,55 ng/mL en el grupo de VA y 8,49 ng/mL del grupo de RT. Los estadios fueron T1 o T2 en la mayoría de los pacientes (Tabla 3). La descripción detallada de los estudios que incluían tratamiento con HIFU se recoge en el Anexo 4.

El ECA de factibilidad de Hamdy *et al.*[40] incluyó inicialmente 82 pacientes, y tras varios cambios en las asignaciones y deserciones, hubo 43pacientes en el brazo tratado con HIFU y 32 en el brazo de hemiablación por prostatectomía. Su promedio de edad fue 66,4 y 65,5 años, respectivamente, y su PSA medio 7,70 y 6,90 ng/mL. La práctica totalidad de los pacientes tuvieron estadio T2b o inferior. Para más detalles sobre la población consultar la Tabla4. El tamaño muestral de este ensayo, dado su carácter de prueba piloto para estudiar la factibilidad de un ensayo aleatorizado de mayor tamaño, se decidió pragmáticamente.

El estudio de Chiang *et al.*[41]incluyó una población de 492 pacientes con cáncer de próstata localizado y de estadio T3a como máximo. Se establecieron cuatro grupos de pacientes:

- Uno compuesto de 120 pacientes tratados con HIFU a los que se les practicó una ablación completa de la próstata;
- Otro grupo con 97 pacientes a los que se sometió a PR con acceso retropúbico;
- Otro con 161 pacientes tratados con braquiterapia con tasas de altas dosis
- Y un cuarto grupo de 114 pacientes sometidos a crioablación completa de la próstata.

La edad promedio fue 68,06 años en el grupo de HIFU y osciló entre 71,92 años y 63,53 años en los otros grupos, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p = 0,000). También hubo diferencias significativas (p = 0,002) en el promedio inicial de PSA, que fue 17,04 ng/mL en el grupo de HIFU y 16,08 ng/mL en el grupo de PR. Sin embargo, en los parámetros IIEF-5, IPSS y QoL preoperativos no hubo diferencias significativas entre los cuatro grupos. Para más detalles sobre la población del estudio de Chiang *et al.*[41] consultar la Tabla 5.

Tabla 2. Descripción de los estudios incluidos

Estudio Año	Diseño	País	N (pacientes)	Criterios de inclusión y exclusión	Intervención	Comparadores	Resultados
Ramsay*et al.*[39] 2015	Informe de evaluación	Reino Unido	3997 pacientes de 20 SC y 1 ECNR	**Inclusión:** Pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado T ≤ T2	HIFU (Ablatherm® y Sonablate®)	RT PR VA	**Efectividad:** Recidiva bioquímica; supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global **Seguridad:** efectos adversos inmediatos y a largo plazo
Hamdy*et al.*[40] 2018	Estudio de factibilidad multicéntrico	Reino Unido	82 (41 + 41)	**Inclusión:** Pacientes con cáncer de próstata unilateral o unilateral dominante de riesgo intermedio, Gleason 7, PSA ≤ 20 ng/mL, T ≤ T2b, sin tratamiento previo, esperanza de vida ≥ 10 años, ningún otro cáncer **Exclusión:** TURP en los 6 meses previos, implantes o *stents* en la uretra, calcificaciones o quistes prostáticos, insuficiencia renal	Ablación parcial de la próstata (hemiablación) con HIFU	PR convencional, laparoscópica o asistida por robot.	**Efectividad, seguridad y estudio económico** medidos con: IIEF-15, IPSS, EQ-5D-5L, FACT-P, EPIC y MAX-PC
Chiang*et al.*[41] 2016	Estudio comparativo retrospectivo	Taiwán	N = 492 PR: 97 Braquiterapia: 161 Crioablación: 114 HIFU: 120	**Inclusión:** Pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado T≤T3a, N0, M0	Ablación completa de la próstata con Ablatherm® con guía ultrasonográfica transrectal + TURP	1. PR retropúbica 2. Braquiterapia con tasa de alta dosis 3. Crioablación de la próstata completa con EndocareCryocare®	**Efectividad:** Nadir de PSA, recurrencia bioquímica, supervivencia libre de tratamiento de salvamento y libre de metástasis **Efectos adversos:** Estenosis uretral, incontinencia urinaria, epididimitis, IIEF-5, IPSS y QoL a los 6, 12 y 24 meses

SC: serie de casos; ECNR: estudio comparativo no aleatorizado; PR: prostatectomía radical; TURP: resección transuretral de la próstata; IIEF-5: *International IndexofErectileFunction*; IPSS: *International ProstateSymptom Score*; QoL: calidad de vida; EQ-5D-5L: *EuroQol-5 Dimensions, five-level version*; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; EPIC: *University of California, Los Angeles – Expanded Prostate Cancer Index Composite*; MAX-PC: *Memorial Anxiety Scale for Prostate Cancer*; PSA: antígeno prostático específico

Tabla 3. Características de la población en Ramsay *et al*.[39]

Intervención		HIFU	PR	RT	VA
Nº de estudios		21	30	34	10
N		3997	19961	12547	5592
Edad (años), media (DE)		67,58 (3,53)	62,09 (2,68)	69,17 (2,03)	66,09 (2,52)
PSA (ng/ml), media (SD)		7,77 (1,13)	6,68 (1,46)	8,49 (2,39)	5,55 (0,5)
Volumen prostático (cm^3) (DE – Rango)		26,5 (6,87)	45,03 (0,93)	42,67 (6,77)	44 (35 – 57)
Gleason N (%)	**≤ 6**	1116 (27,9)	7515 (37,6)	5686 (45,3)	4920 (88)
	7	541 (13,5)	2719 (13,6)	1931 (15,4)	116 (2,1)
	8-10	165 (4,1)	637 (3,2)	691 (5,5)	29 (0,5)
Estadio N (%)	**T1**	1994 (49,9)	10709 (53,6)	3959 (31,6)	4304 (77)
	T2	1554 (38,9)	4653 (23,3)	4619 (36,8)	761 (13,6)
	≤ T2a	21 (0,5)	-	-	-
	T3-4	86 (2,2)	83 (0,4)	232 (1,8)	4 (0,1)

HIFU: Ultrasonidos focalizados de alta intensidad; PR: prostatectomía radical; RT: radioterapia; VA: vigilancia activa; N: número de pacientes; DE: desviación estándar; PSA: antígeno prostático específico

Tabla 4. Característica de la población incluida en Hamdy *et al*.[40]

Intervención		HIFU	PR
N		43	32
Edad (años), mediana (rango)		66,4 (54,2 – 78,2)	65,5 (48,4 – 76,9)
IMC (kg/m^2), mediana (rango)		27,3 (22,2 – 39,6)	26,7 (22,0 – 61,6)
PSA (ng/ml), mediana (rango)		7,70 (2,5 – 17,1)	6,90 (2,4 – 16,2)
Volumen prostático (cm^3)		43,0 (14,0 – 74,0)	33,1 (15,0 – 64,0)
Gleason N (%)	**3 + 4**	32 (78,0)	32 (78,0)
	4 + 3	8 (19,5)	8 (19,5)
	6	1 (2,4)	1 (2,4)
Estadio N (%)	**T1c**	1 (2,4)	0 (0,0)
	T2	12 (29,3)	11 (26,8)
	T2a	22 (53,7)	26 (63,4)
	T2b	5 (12,2)	2 (4,9)
	T2c	1 (2,4)	1 (2,4)

N: n.º de pacientes; HIFU: Ultrasonidos focalizados de alta intensidad; PR: prostatectomía radical; IMC: índice de masa corporal; PSA: antígeno prostático específico

Tabla 5. Característica de la población del estudio de Chiang *et al*.[41]

Intervención		PR	HIFU	Braquiterapia	Crioterapia
N		97	120	161	114
Edad (años), media ± DE		63,53 ± 6,71	68,06 ± 1,91	71,92 ± 7,03	69,76 ± 6,49
PSA (ng/ml), media ± DE		16,08 ± 23,38	17,04 ± 21,88	23,34 ± 20,40	26,76 ± 49,33
Volumen prostático (cm^3) mediana ± DE		37,71 ± 16,97	21,97 ± 10,90	37,48 ± 18,58	36,71 ± 16,94
Gleason N (%)	**6**	38 (39,2)	36 (30,0)	82 (50,9)	41 (36,0)
	7	41 (42,3)	57 (47,5)	45 (28,0)	38 (33,3)
	8	18 (18,6)	27 (22,5)	34 (21,1)	35 (30,7)
Estadio N (%)	**< T2b**	16 (16,5)	73 (60,8)	26 (16,1)	52 (45,6)
	T2b	7 (7,2)	14 (11,7)	34 (21,1)	16 (14,0)
	> T2b	74 (76,3)	33 (27,5)	101 (62,7)	46 (40,4)
IIEF-5 media ± DE		23,61 ± 2,13	22,10 ± 2,62	22,8 ± 1,81	22,96 ± 2,44
IPSS media ± DE		11,64 ± 8,84	10,16 ± 7,24	8,51 ± 7,73	11,73 ± 7,53
QoL media ± DE		3,60 ± 1,96	2,91 ± 1,69	3,06 ± 2,01	3,11 ± 1,74

PR: prostatectomía radical; DE: desviación estándar; IIEF-5: International *Indexof Erectile Function*; IPSS: *International Prostate Symptom Score*; QoL: calidad de vida; >: mayor de; <: menor de

Descripción de la calidad de los estudios

La calidad de la revisión sistemática efectuada en el informe de Ramsay *et al.*[39] se evaluó con la ayuda del cuestionario AMSTAR-2[38]. Sólo se identificaron dos problemas, al no incluirse la discusión de la heterogeneidad del metaanálisis y no realizarse una evaluación del sesgo de publicación. Esos dos puntos hicieron que la calidad del metaanálisis fuera moderada (los detalles de la evaluación se pueden hallar en el Anexo 5).

Los riesgos de sesgo presentes en el estudio de Hamdy *et al.*[40] fueron evaluados de acuerdo a los criterios Cochrane[37] para ensayos clínicos. Los riesgos de sesgos asociados a la aleatorización y los sesgos de selección fueron bajos. Se empleó un sistema de aleatorización centralizado a través de la herramienta provista por la *Oxford Clinical Research Unit* (RRAMP) siguiendo el método de minimización. La asignación de tratamiento se comunicó por vía telefónica a los pacientes. Por tanto, el riesgo de sesgo en la selección aleatoria de secuencia y el cegamiento en la asignación fueron bajos.

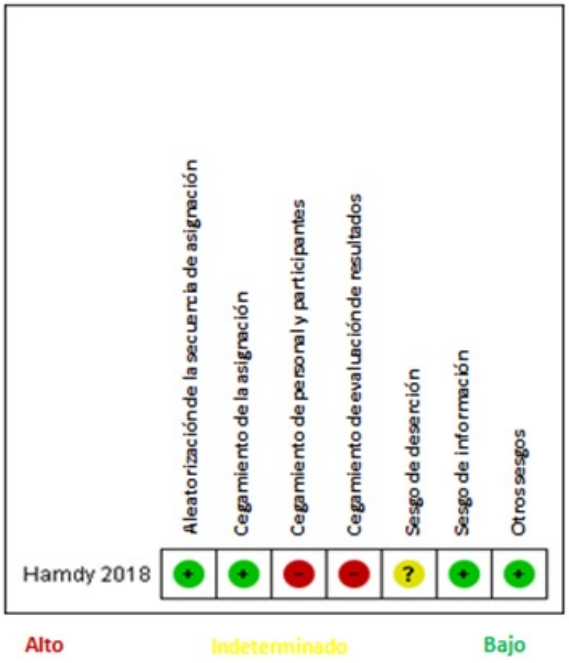
En cuanto al cegamiento de los pacientes y del personal involucrado en las intervenciones fue imposible debido a la naturaleza quirúrgica de las intervenciones. Por lo tanto, no fue posible evitar el riesgo de sesgo alto en este dominio.

También se ha detectado un elevado riesgo de sesgo de detección ya que la medida de los resultados se basa en PROMs (medidas de resultados informados por los pacientes), es decir parámetros y puntuaciones obtenidas a partir de encuestas realizadas por los propios pacientes, por lo que el cegamiento tampoco fue posible.

Hubo 9 pacientes en el brazo de PR que no aceptaron el tratamiento asignado, pasándose 4 de ellos al brazo de HIFU, derivando esto en un desequilibrio en los grupos, pues finalmente hubo 32 pacientes en el grupo PR y 43 en el grupo de HIFU. Esto se traduce en un riesgo de sesgo de deserción indeterminado. No se detectó desvío de los resultados registrados con respecto a los especificados en el protocolo ni ningún otro riesgo de sesgo. En la Figura 1 se esquematiza el resultado del análisis de sesgos.

Para evaluar la calidad del estudio de Chiang *et al.*[41]se utilizó la herramienta de Osteba para estudios observacionales[36]. No se encontró ningún problema en la pregunta de investigación. En cuanto al método, no se describieron los instrumentos de medición empleados ni se tuvieron en cuenta posibles factores de confusión por lo que hemos considerado que el método empleado minimizaba los sesgos parcialmente. Los resultados estaban correctamente sintetizados y descritos, y las conclusiones bien justificadas. Los resultados del estudio eran generalizables a la población de interés. En conclusión, el estudio presentó una calidad global media.

Figura 1. Ejemplo de Diagrama de flujo



Principales resultados de efectividad

Resultados oncológicos

El metaanálisis de Ramsay *et al.*[39] se realizó por el método indirecto, incluyendo los resultados obtenidos de estudios no aleatorizados y series de casos que permitieron comparar los resultados de HIFU con otras intervenciones como comparador: PR, RT y VA. Emplearon modelos bayesianos de efectos aleatorios comparando HIFU frente a las diferentes técnicas usadas como comparadores y calculando *odds ratio* (OR) con el 95 % de intervalo de credibilidad (ICr) que de forma equivalente al intervalo de confianza mostraba el grado de incertidumbre alrededor del valor obtenido por el modelo.

La recidiva bioquímica para el tratamiento con HIFU fue calculada a partir de 4 estudios y su proporción fue de 0,21 con un 95 % ICr entre 0,05 y 0,53 al año y 0,34 con ICr entre 0,08 y 0,75 a los 5 años. Al comparar la recidiva bioquímica de HIFU frente a PR y RT calculando las OR, sólo se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas del HIFU frente a la

RT al año a favor de la RT, que fue 20,3, con ICr entre 3,7 y 314 (Tabla 6). La supervivencia libre de enfermedad tras el tratamiento focal con HIFU fue calculada a partir de los resultados de 5 estudios. Su proporción fue de 0,93, con ICr entre 0,75 y 0,98 al cabo de un año y 0,88, con ICr entre 0,75 y 0,96 a los 3 años. Al igual que sucedió con la recidiva bioquímica, en la comparación de HIFU frente a RT y PR, en este caso tras un año y tras tres años, sólo hubo diferencias estadísticamente significativas con la RT a un año, donde la OR fue 13,8, con ICr de 2,2 a 81,7 (Tabla 6).

Hay que tener en cuenta que existía una importante fuente de heterogeneidad en el criterio seguido para definir la recidiva bioquímica y la supervivencia libre de enfermedad en los diferentes estudios incluidos. En todos se consideraba un determinado umbral en el aumento del PSA, pero en unos estudios se seguía el criterio de Stuttgart (aumento de 1,2 ng/mL), en otros el de Horwitz (2 aumentos consecutivos de al menos 0,5 ng/mL) o el criterio de Phoenix (aumento de 2 ng/mL).

La supervivencia global tras el tratamiento focal con HIFU fue calculada a partir de los resultados de 2 estudios. Su proporción fue de 0,99, con ICr entre 0,98 y 0,99 al cabo de cuatro años. En la comparación de supervivencia global tras HIFU y tras tratamiento con RT o VA, a los 4 años, no hubo diferencias significativas (Tabla 6).

En el estudio comparativo de Chiang *et al*.[41] se recuperaron datos a lo largo de casi tres años para cada grupo. La recurrencia bioquímica, definida como PSA mayor o igual a 0,2 ng/mL en el caso de PR y aumentos de PSA de 2 ng/mL en los otros tratamientos, fue menos habitual en el grupo de HIFU (24,2 %) que en las demás terapias. Para el resto fueron de 48,5 % en el grupo de PR, 54,7 % en braquiterapia y 31,6 % en el grupo de crioterapia, con diferencias estadísticamente significativas (p = 0,000) (Tabla 7). La supervivencia libre de recurrencia bioquímica fue también mejor en HIFU con 27,66 ± 13,72 meses y en el grupo de PR 22,13 ± 14,85 meses (p = 0,000). El porcentaje de pacientes libres de terapia de salvamento a los tres años fue del70 % en el grupo de HIFU, 60,8 % en PR, 46,7 % en el grupo de braquiterapia y 71,9 % en crioterapia (Tabla 7).

En el ECA de Hamdy *et al.*[40] sólo se publicaron resultados basados en las diferentes encuestas y puntuaciones utilizadas en el estudio. Para evaluar la efectividad del tratamiento no había datos directos de resultados oncológicos, pero sí se publicó la media de la puntuación IPSS total al cabo de 12 meses. La diferencia de medias con intervalo de confianza al 95 % fue -0,2 entre -2,4 y 2,0. Esta diferencia favorecía discretamente al tratamiento con HIFU, pero no era estadísticamente significativa (Tabla 8).

Tabla 6. Resultados oncológicos en el estudio de Ramsay *et al*.[39]

Recidiva bioquímica (4 estudios)			Supervivencia libre de enfermedad (5 estudios)			Supervivencia global (2 estudios)		
HIFU Proporción (95 % ICr)	**HIFU *vs* RT OR (95 % ICr)**	**HIFU *vs* PR OR (95 % ICr)**	**HIFU Proporción (95 % ICr)**	**HIFU *vs* RT OR (95 % ICr)**	**HIFU *vs* PR OR (95 % ICr)**	**HIFU Proporción (95 % ICr)**	**HIFU *vs* RT OR (95 % ICr)**	**HIFU *vs* VA OR (95 % ICr)**
Seguimiento: 1 año			Seguimiento: 1 año			Seguimiento: 4 años		
0,21 (0,05 – 0,53)	20,3 (3,7 – 314) $p = 0,007$	3,3 (0,58 – 47,5) $p = 0,097$	0,93 (0,75 – 0,98)	13,8 (2,2 – 81,7) $p < 0,01$	1,8 (0,32 – 11,1) $p = 0,23$	<0,99 (0,98 – 0,99) $p < 0,01$	0,03 (<0,01 – 0,79) $p = 0,98$	8,5 (0,15 – 861) $p = 0,84$
Seguimiento: 5 años			Seguimiento: 3 años					
0,34 (0,08 – 0,75)	3,8 (0,83 – 14,5) $p = 0,039$	3,7 (0,4 – 44,5) $p = 0,106$	0,88 (0,75 – 0,96)	2,2 (0,48 –7,5) $p = 0,13$	1,1 (0,17 – 4,3) $p = 0,46$			

RT: radioterapia; PR: prostatectomía radical; VA: vigilancia activa; ICr: intervalo de credibilidad; OR: *odds ratio*

Tabla 7. Resultados de efectividad en Chiang *et al*.[41]

Intervención	PR	HIFU	Braquiterapia	Crioterapia	Valor *p*
N	97	120	161	114	-
Seguimiento (meses) media ± DE	34,68 ± 12,45	32,68 ± 11,87	33,54 ± 14,95	33,46 ± 14,38	0,338
Nadir de PSA (ng/ml), media ± DE	0,4 ± 1,1	0,64 ± 1,77	0,94 ± 1,59	0,81 ± 2,29	0,031
Recurrencia bioquímica N (%)	47 (48,5)	29 (24,2)	88 (54,7)	36 (31,6)	0,000
Supervivencia libre de recurrencia bioquímica (meses), media ± DE	22,13 ± 14,85	27,66 ± 13,72	21,17 ± 14,49	26,39 ± 12,53	0,000
Libre de terapia de salvamento N (%)	59 (60,8)	84 (70,0)	75 (46,7)	82 (71,9)	0,000
Libre de metástasis N (%)	92 (94,8)	119 (99,2)	146 (90,7)	113 (99,1)	0,001

N: n.º de pacientes; PR: prostatectomía radical; HIFU: ultrasonidos focalizados de alta intensidad; DE: desviación estándar; PSA: antígeno prostático específico

Resultados de funcionalidad

En el trabajo de Hamdy *et al.*[40] se evaluó el cambio en los resultados de funcionalidad a lo largo de 12 meses a través de varias puntuaciones que evaluaban aspectos relacionados con el cáncer de próstata (EPIC, IPSS, FACT-P, MAX-PC, IIEF-15). Se publicó la evolución del promedio de estos parámetros gráficamente en los dos brazos, así como la diferencia de estos al final del periodo. En la Tabla 8 se recogen los valores de estas diferencias. En la función urinaria se encontraron discretas diferencias, aunque significativas, a favor de HIFU en la calidad de vida medida con EPIC (6,7 con un 95 % IC de 0,8 a 12,6), y diferencias significativas en la función y la incontinencia también con EPIC (10,8 con 95 % de IC de 4,1 a 17,5 y 22,9 con un 95 % IC de 13,6 a 32,2, respectivamente). No hubo diferencias significativas en la irritación/obstrucción ni en la molestia urinaria medidas con EPIC. En cuanto a la función sexual, existieron diferencias significativas a favor de HIFU en calidad de vida (10,9 con IC de 95 % de 4,0 a 17,8) y función (12,5 con IC de 95 % de 4,5 a 18,5) determinadas con EPIC. No hubo diferencias significativas en los diferentes dominios de EPIC relativos a la función intestinal ni en FACT-P (Tabla 8).

En Ramsay *et al.*[39] se registraron datos de incontinencia urinaria a 1 año y 5 años procedentes de 4 estudios. El resultado de HIFU frente a PR fue 0,06 con ICr entre 0,01 y 0,48, lo que supone una mejoría significativamente mayor en HIFU frente a PR. No hubo diferencias significativas con PR a 5 años, ni con RT a 1 año. Tampoco hubo diferencias significativas en la disfunción eréctil al año entre HIFU y PR e HIFU y VA en los datos acumulados de dos estudios (Tabla 9).

En el estudio Chiang *et al.*[41] se estableció el promedio de IPSS, QoL e IIEF-5 postquirúrgico a los 6, 12 y 24 meses en los cuatro grupos. Los valores promedios basales en los cuatro grupos fueron similares (Tabla). En todos los casos los resultados más beneficiosos en los tres parámetros y momentos fue para el grupo tratado con HIFU (Tabla 10).

Principales resultados de seguridad

En Ramsay *et al.*[39] se registraron datos sobre efectos adversos inmediatos de diversos estudios: 6 para retención urinaria con una proporción de 0,1 pacientes, 3 para disuria y proporción de 0,2, 8 para estenosis uretral con proporción de 0,208 y uno para el dolor rectal con proporción de 0,11. También se registró un 1 % de fístulas (en 6 estudios) y 15 % de infección urinaria (en 9 estudios). Al comparar estos efectos adversos con los provocados por RT y PR, sólo hubo diferencias significativas con RT, a favor de esta última, en la estenosis uretral con una OR de 5,8 con ICr entre 1,2 y 24,5 (Tabla 9).

En el ECA de Hamdy *et al.*[40] se registraron las complicaciones quirúrgicas y postquirúrgicas (Tabla 11). Las complicaciones quirúrgicas fueron 3 en el grupo de PR y 1 en el de HIFU. Las postquirúrgicas, registradas hasta seis semanas tras la intervención, fueron en total 4 en el brazo de PR (3 ITU y una pérdida de orina) y 9 en el de HIFU (4 ITU, una disuria, una pérdida de orina, una disfunción eréctil, un sangrado uretral y una incontinencia) (Tabla 11).

Chiang *et al.*[41] mostraron datos de efectos adversos en los cuatro grupos incluidos (Tabla 12). El grupo de HIFU presentaba un menor porcentaje de estenosis uretral (10,8 %) que en el grupo PR (29,9 %), pero mayor que braquiterapia (6,2 %) y crioterapia (3,3 %). La incontinencia urinaria también era menor en HIFU (2,5 %) que en PR (11,3 %). Pero la epididimitis fue mayor en HIFU (5,8 %) que PR (2,1 %) y braquiterapia (3,7 %). La menor proporción de disfunción eréctil a los 12 meses se dio en el grupo de HIFU (65,6 %) (Tabla 12).

Tabla 8. Resultados de Hamdy *et al*.[40]

Media HIFU – PR a los 12 meses (Intervalo de confianza 95 %)									
Urinario		**Sexual**		**Intestinal**		**Bienestar**		**General**	
EPIC QoL (> 0 favorece HIFU)	6,7 (0,8 – 12,6)	**EPIC QoL**	10,9 (4,0 – 17,8)	**EPIC Función**	1,2 (-1,9 – 4,4)	**FACT-P Social/familiar (>0 favorece HIFU)**	0,1 (-1,2 – 1,3)	**MAX-PC (<0 favorece HIFU)**	0,3 (-1,8 – 2,3)
EPIC Función	10,8 (4,1 – 17,5)	**EPIC Función**	12,5 (4,5 – 18,5)	**EPIC QoL**	0,4 (-2,7 – 3,5)	**FACT-P Emocional**	-0,5 (-1,6 – 0,5)		
EPIC Incontinencia	22,9 (13,6 – 32,2)	**EPIC Molestias**	9,7 (-0,1 – 19,5)						
EPIC Irritación/ obstrucción	-3,6 (-8,7 – 1,6)	**IIEF-15 Satisfacción del coito (>0 favorece HIFU)**	1,8 (0,5 – 3,1)	**EPIC Molestias**	-0,6 (-4,0 – 2,9)	**FACT-P Funcional**	0,9 (-0,9 – 2,8)	**IPSS Total (<0 favorece HIFU)**	-0,2 (-2,4 – 2,0)
EPIC Molestia urinaria	3,5 (-2,7 – 9,7)	**IIEF-15 Deseo sexual**	0,5 (-0,2 – 1,1)						
		IIEF-15 Satisfacción general	0,7 (0,1 – 1,5)						

IIEF-15: *International Index of Erectile Function*; IPSS*: International Prostate Symptom Score*; EQ-5D-5L: EuroQol-5 *Dimensions, five-level version*; FACT-P: *Functional Assessment of CancerTherapy – Prostate*; EPIC: *University of California*, Los Angeles – *Expanded Prostate Cancer Index Composite*; MAX-PC: *Memorial Anxiety Scale for Prostate Cancer*

Tabla 9. Resultados de funcionalidad y seguridad en Ramsay *et al.*[39]

	Funcionalidad (efectos adversos a largo plazo)			Seguridad (efectos adversos inmediatos)				
Intervención	**Incontinencia urinaria 1 año, 4 estudios**	**Incontinencia urinaria 5 años, 4 estudios**	**Disfunción eréctil 1 año, 2 estudios**	**Retención urinaria 6 estudios**	**Disuria 3 estudios**	**Estenosis uretral 8 estudios**	**Dolor rectal 1 estudio**	**1: Fistula 2: Contractura del cuello de vejiga 3: Infección urinaria**
HIFU Proporción (95 % ICr)	0,1 (0,01 – 0,57)	0,09 (0,01 – 0,57)	0,23 (0,05 – 0,58)	0,1 (0,01 – 0,1)	0,2 (<0,07 – 0,43)	0,208 (0,02 —0,15)	0,11 (<0,01 – 0,64)	1: (6 estudios): 1 % 2: (3 estudios): 0 – 14 % 3: (9 estudios): 15 %
HIFU *vs* RT OR (95 % ICr)	2,4 (0,28 – 19,5) $p = 0,18$	NR	NR	4,3 (0,53 – 40,4) $p = 0,08$	1,6 (0,19 – 12,9) $p = 0,29$	5,8 (1,2 – 24,5) $p = 0,01$	0,96 (0,02 – 48,5) $p = 0,51$	NR
HIFU *vs* PR OR (95 % ICr)	0,06 (0,01 – 0,48) $p > 0,99$	1,9 (0,04 – 121) $p = 0,38$	0,57 (0,01 – 352) $p = 0,72$	NR	3,2 (0,32 – 53,3) $p > 0,16$	1,2 (0,23 – 4,0) $p = 0,36$	NR	NR
HIFU *vs* VA OR (95 % ICr)	NR	NR	0,66 (0,06 – 5,7) $p = 0,71$	NR	NR	NR	NR	NR

RT: radioterapia; PR: prostatectomía radical; ICr: intervalo de credibilidad; OR: *odds ratio;* VA: vigilancia activa

Tabla 10. Resultados de funcionalidad en Chiang *et al.*[41]

Intervención		PR	HIFU	Braquiterapia	Crioterapia	Valor *p*
IIEF-5 media ± DE	**6 meses**	6,08 ± 6,27	8,55 ± 8,41	4,85 ± 5,52	4,02 ± 5,95	0,031
	12 meses	6,33 ± 6,06	9,67 ± 7,74	4,81 ± 5,47	3,61 ± 5,21	0,003
	24 meses	5,48 ± 5,28	9,36 ± 6,33	4,76 ± 5,48	4,18 ± 5,89	0,067
IPSS media ± DE	**6 meses**	9,55 ± 6,11	7,26 ± 4,41	7,51 ± 5,81	10,43 ± 6,50	0,009
	12 meses	9,69 ± 6,01	6,25 ± 3,42	7,48 ± 5,56	9,54 ± 5,87	0,021
	24 meses	9,31 ± 5,83	5,70 ± 3,53	7,50 ± 5,43	9,04 ± 6,30	0,047
QoL media ± DE	**6 meses**	2,50 ± 1,59	1,90 ± 0,14	2,27 ± 1,33	2,75 ± 1,41	0,017
	12 meses	2,45 ± 1,56	1,83 ± 1,01	2,30 ± 1,42	2,59 ± 1,42	0,097
	24 meses	2,50 ± 1,65	1,98 ± 1,40	2,33 ± 1,47	2,47 ± 1,40	0,184

PR: prostatectomía radical; DE: desviación estándar; IIEF-5: *International Index of Erectile Function*; IPSS: *International Prostate Symptom Score*; QoL: calidad de vida

Tabla 11. Complicaciones postquirúrgicas en Hamdy *et al.*[40]

	PR (N)	HIFU (N)
Quirúrgicas	3	1
Postquirúrgicas hasta seis semanas (total)	4	9
ITU	3	4
Disuria	0	1
Pérdida de orina	1	1
Disfunción eréctil	0	1
Sangrado uretral	0	1
Incontinencia	0	1

PR: prostatectomía radical; HIFU: ultrasonidos de alta intensidad; N: n.º de pacientes; ITU: infección del tracto urinario

Tabla 12. Efectos adversos Chiang *et al.*[41]

Intervención	PR	HIFU	Braquiterapia	Crioterapia
N	97	120	161	114
Estenosis uretral N (%)	29 (29,9)	13 (10,8)	10 (6,2)	4 (3,3)
Incontinencia urinaria N (%)	11 (11,3)	3 (2,5)	1 (0,6)	2 (1,6)
Epididimitis N (%)	2 (2,1)	7 (5,8)	6 (3,7)	8 (7,3)
Edema de escroto N (%)	0	0	0	85 (74,7)
Daño rectal N (%)	1 (1,0)	0	3 (1,9)	0
Disfunción eréctil a los 12 meses N (%)*	32/38 (84,2)	21/32 (65,6)	30/34 (88,2)	44/50 (88,0)

PR: prostatectomía radical; HIFU: ultrasonidos focalizados de alta intensidad; N: nº de pacientes; DE: desviación estándar
*: sólo se determinó en aquellos pacientes con IEF-5 basal > 17

Discusión

El tratamiento del cáncer de próstata localizado mediante HIFU pretende ser una propuesta intermedia entre la agresividad de la ablación radical de la próstata a través de cirugía y el manejo no curativo del cáncer a través de la VA. Esta alternativa[48] se propuso ya en los años 90 y desde hace una década está disponible comercialmente[14,33]. En 2015 Baños *et al.*[49] elaboraron un informe de evaluación de tecnologías sanitarias que evaluaba la terapia focal en el cáncer de próstata y concluía que no existía evidencia suficiente en forma de estudios comparativos que aportaran resultados de eficacia y seguridad. Este informe se plantea como una actualización de aquel trabajo, centrado en este caso en la terapia ablativa con HIFU.

Debido a esta falta de evidencia el tratamiento del cáncer de próstata con HIFU se ha seguido recomendando en las guías de práctica clínica tan sólo en el contexto de ensayos clínicos[4]. Sin embargo, el hecho de que estas mismas guías recomienden la VA sólo en pacientes asintomáticos con esperanza de vida por debajo de 10 años e indiquen que todos los tratamientos conllevan importantes efectos adversos[4] deja un claro terreno para la implementación de técnicas mínimamente invasivas que disminuyan los efectos indeseables como la disfunción eréctil, la incontinencia urinaria o el daño rectal.

La presente revisión sistemática localizó un informe de evaluación de tecnología sanitaria, Ramsay *et al.*[39] realizado por el *National Institute for Health Research* (NHS) y publicado en 2015 que evaluaba la eficacia y la seguridad de las técnicas ablativas en el cáncer de próstata localizado, entre ellas, HIFU. Debido a la calidad de este informe y a que los parámetros de la pregunta de investigación referente a HIFU coincidían con los planteados para nuestro trabajo, se decidió partir de esta revisión sistemática en la actualización del informe de Baños *et al.*[49] El informe de Ramsay *et al.*[39], en su evaluación de HIFU, incluyó sólo un estudio comparativo y el resto fueron 20 series de casos, pero emplearon la población de otros estudios sobre otras técnicas ablativas para realizar un metaanálisis indirecto y obtener medidas de resultados comparativos en resultados oncológicos, de funcionalidad y efectos adversos frente a PR, VA y RT (ver tablas 6 y 8).

Tras incluir Ramsay *et al.*[39] se tomó la decisión de excluir los estudios que no presentaran comparador, del tipo serie de casos, puesto que tanto el informe previo de Baños *et al.*[49] como el informe de la NHS[39] incluyeron en su mayoría este tipo de estudio. Se incluyeron, en cambio, los estudios comparativos para poder evaluar la efectividad y seguridad de la intervención.

Desde 2015 se localizaron dos trabajos comparativos que se han incluido en esta revisión. El ensayo clínico aleatorizado de Hamdy *et al.*[40] (Tabla),

que fue un estudio multicéntrico realizado en 4 hospitales del Reino Unido por el NHS como estudio piloto o de factibilidad previo a un ensayo clínico de más envergadura que aún no se ha realizado, y que comparó los resultados en un grupo de 32 pacientes con cáncer de próstata localizado sometidos a PR con otros 43 a los que se les practicó hemiablación prostática mediante HIFU. Los resultados oncológicos y funcionales se obtuvieron a partir de un amplio conjunto de encuestas PROMs (medidas de resultados informadas por los pacientes). También se incluyó otro estudio comparativo, Chiang *et al.*[41] que, retrospectivamente, comparó los resultados de cuatro intervenciones diferentes en cuatro poblaciones equivalentes: HIFU, PR, crioablación y braquiterapia (Tabla 2).

Calidad de los estudios y validez de los resultados

La calidad de la revisión sistemática en la que se sustenta el informe de Ramsay *et al.*[39] es moderada (Tabla 15). En el ECA de Hamdy *et al.*[40] se identificaron riesgos de sesgo elevados relacionados con el hecho de que se trata de intervenciones quirúrgicas, por lo que el enmascaramiento de pacientes y personal es complejo o directamente inviable. También hay problemas en el cegamiento de los resultados puesto que la medida de estos la realizaron los propios pacientes a través de PROMs (Figura 1). En cuanto al estudio de Chiang *et al.*[41] su calidad es media debido a que hay carencias de información en los métodos de medida empleados para los resultados del estudio.

Las poblaciones incluidas en los tres estudios tienen características similares con determinadas divergencias. La edad promedio de los pacientes oscila entre 62,09 años del grupo de PR en Ramsay *et al*.[39] y 71,92 años del grupo de braquiterapia de Chiang *et al*.[41]. Todos los pacientes tienen tumor de próstata órgano-confinado con estadios tumorales en la mayoría T1 o T2, salvo en el estudio de Chiang *et al.*[41] en el que un 76 % de pacientes del grupo de PR tiene estadio entre T2b y T3a, así como 27 % del grupo HIFU, 62 % de braquiterapia y 40 % de crioterapia. Este estadio tumoral, en promedio más avanzado en este trabajo, hace que los niveles medios de PSA en sus poblaciones sean también superiores, con valores oscilando entre 26,76 y 16,08 ng/mL, frente a valores por debajo de 10 ng/mL en los grupos de pacientes de los demás estudios (ver tablas 3, 4 y 5).

La efectividad medida en términos de resultados oncológicos no tuvo diferencias significativas en HIFU frente a PR o VA en Ramsay *et al.*[39] (Tabla 6) ni frente a PR en Hamdy *et al.*[40] (Tabla 9). Sí hubo diferencias en Ramsay *et al.*[39] en recidiva bioquímica frente a RT al año, que favorecían la RT, pero desaparecieron a los 5 años (Tabla 6). En cambio, en Chiang *et al.*[41],

tanto la recidiva bioquímica como la supervivencia libre de recidiva bioquímica a los tres años fue significativamente mejor en el grupo de HIFU (24,2 %y 27,66 meses, respectivamente) que en el de las otras terapias (PR: 54,7 % y 22,13 meses; braquiterapia: 31,6 % y 21,17 meses; y crioterapia: 31,6 % y 26,39 meses; p = 0,000 en todos los casos) (Tabla 7). Estas importantes discrepancias en los resultados de los estudios pueden explicarse en base a varias cuestiones. Los diferentes diseños pueden afectar a los resultados. El diseño retrospectivo, tipo casos y controles, del estudio de Chiang *et al.*[41] puede suponer un sesgo que exagere los resultados. También el metaanálisis de Ramsay *et al.*[39], aunque emplea una metodología correcta, es una comparación indirecta de estudios, en su mayoría series de casos, muy heterogéneos clínica y cualitativamente limitados. Por otro lado, hay una considerable heterogeneidad en la definición de los parámetros comparados, puesto que la recidiva bioquímica es definida según diferentes criterios en Chiang *et al.*[41](criterio de Phoenix: aumento de PSA de 2 ng/mL) y en los diferentes estudios que incluye Ramsay *et al.*[39], de los que algunos siguen también el criterio de Phoenix, pero otros el de Stuttgart (aumento de PSA de 1,2 ng/mL) u otros el de Horwitz (2 aumentos consecutivos de PSA de al menos 0,5 ng/mL). Por último, en Hamdy *et al.*[40] la comparación no se realiza en base a recidiva bioquímica ni otro parámetro similar, sino que se emplea la estimación de IPSS al año a través de las encuestas completadas por los propios pacientes.

También hemos presentado resultados de efectividad medidos con parámetros de funcionalidad. En Ramsay *et al.*[39] sólo hubo diferencias significativas a favor de HIFU frente a PR al año en incontinencia urinaria (OR de 0,06 con 95 % de ICr entre 0,01 y 0,48), pero esta diferencia desapareció a los 5 años (Tabla 8). En Hamdy *et al.*[40] hubo diferencias significativas a los 12 meses a favor de HIFU en los resultados obtenidos con la puntuación EPIC en los dominios de función e incontinencia urinarias (10,8 con 95 % de IC de 4,1 a 17,5 y 22,9 con un 95 % de IC de 13,6 a 32,2, respectivamente) y calidad de vida y función sexuales (10,9 con IC de 95 % de 4,0 a 17,8 y 12,5 con IC de 95 % de 4,5 a 18,5, respectivamente) (Tabla 9). En Chiang *et al.*[41] se registran los promedios de funcionalidad y calidad de vida medidos con QoL, IPSS e IIEF-5 y en todos se mantienen las diferencias a favor de HIFU con respecto a PR, braquiterapia y crioterapia hasta los 24 meses, aunque las diferencias van disminuyendo con el paso del tiempo (Tabla 10).

En el caso de la funcionalidad, los resultados globales son más congruentes que en los resultados de parámetros oncológicos, a pesar de las heterogeneidades ya señaladas entre los estudios, tanto en diseño como en las variables empleadas. En los tres estudios incluidos se concluye que existe

una mejora en la funcionalidad al comparar HIFU con PR, mejora que tiende a desaparecer tras el año de seguimiento. Las conclusiones con el resto de técnicas usadas como comparador no pueden generalizarse pues sólo están presentes en uno de los estudios (VA y RT en Ramsay *et al.*[39]y braquiterapia y crioterapia en Chiang *et al.*[41]).

De los datos relativos a efectos adversos registrados por los tres estudios no se puede extraer una conclusión muy clara. De Ramsay *et al.*[39] se extrae que HIFU puede estar asociado a una mayor tasa de estenosis uretral que la RT (Tabla 8). En Hamdy *et al.*[40] se registran mayor número de efectos adversos en el grupo de HIFU (9 en total) que el de PR (4 en total) (Tabla 11). Y en Chiang *et al.*[41] hay una considerable diferencia entre los casos de estenosis uretral (30 %) e incontinencia urinaria (11 %) en el grupo de PR frente a los demás grupos (10,8 % de estenosis y 2,5 % de incontinencia en el grupo de HIFU) (Tabla 12).

Limitaciones e impacto potencial de la técnica

Tal y como aparece bien esquematizado en el artículo de posición que la EAU (Asociación Europea de Urología)[10] publicó en 2018, para que una técnica de tratamiento focalizado del cáncer de próstata, como es el HIFU, proporcione un beneficio a largo plazo debe cumplir varios requisitos: debe tener una eficacia en el tratamiento del cáncer similar al tratamiento convencional, sus complicaciones funcionales y efectos adversos deberían ser menores y el seguimiento del tejido remanente debe ser factible y fiable. A ninguna de estas cuestiones se puede dar una respuesta definitiva con este informe. Si bien los resultados oncológicos de efectividad de la técnica apuntan en la dirección de una equivalencia con los obtenidos tras el tratamiento con PR, no es posible sacar una conclusión definitiva debido a que estos resultados se basan en comparaciones indirectas[39], con poblaciones muy reducidas[40] o retrospectivas[41]. A esto hay que añadir la variabilidad en la propia forma de aplicación de la técnica, que mezcla ablación total de algunos estudios incluidos en Ramsay *et al.*[39] con hemiablación en Hamdy *et al.*[40] y ablación total en Chiang *et al.*[41], además de la aplicación a muchos de los pacientes de TURP (resección transuretral de la próstata).

En cuanto a los resultados de funcionalidad y los efectos adversos, ya en el informe previo de Baños *et al.*[49] en el que se incluyeron exclusivamente series de casos, se vio que HIFU es una técnica segura, que provoca un número muy limitado de efectos adversos graves. Esto se verifica en los hallazgos de este nuevo informe. La comparación de los resultados de funcionalidad con los provocados con PR, especialmente en la incontinencia urinaria, beneficia a HIFU. Sin embargo, los efectos adversos inmediatos no arrojan diferencias claras entre las dos intervenciones.

El problema del sobretratamiento del cáncer de próstata, derivado del sobrediagnóstico y las importantes comorbilidades asociadas con la prostatectomía radical tienen en HIFU una potencial herramienta para su mitigación. Sin embargo, siguen existiendo importantes carencias en la evidencia disponible.

Limitaciones del informe

Es necesario señalar la existencia de limitaciones en este trabajo. Los resultados de una revisión sistemática se basan en los estudios recuperados tras la realización de una búsqueda bibliográfica. La inclusión sólo de estudios publicados pudo favorecer el sesgo de localización de los trabajos, ya que las revistas no indexadas en alguna de las principales bases de datos no estuvieron disponibles. No obstante, para minimizar este sesgo la selección de los estudios se realizó en base a criterios predefinidos.

Además, entre los estudios publicados, aquellos con resultados significativos tienen mayor probabilidad de ser publicados en inglés, mayor probabilidad de ser citados y de ser publicados repetidamente, lo que origina sesgos a favor del idioma inglés, sesgos de citación y de publicación múltiple. De este modo, de existir un sesgo de publicación, se estarían sobreestimando los parámetros de la prueba.

Después de haber localizado los estudios, todavía se pueden introducir sesgos al establecer los criterios de inclusión para el informe, favoreciendo la entrada de estudios con hallazgos positivos. En esta revisión se incluyeron todos los estudios con criterios básicos de inclusión establecidos con anterioridad a la lectura de los trabajos, haciendo poco probable la posibilidad de la inclusión selectiva de estudios con hallazgos positivos secundaria a la manipulación de los criterios de inclusión y exclusión por parte del investigador.

Lagunas del conocimiento

Existen aún importantes carencias en el conocimiento de la técnica y necesidades de investigación derivadas de estas limitaciones:

- No existen estudios comparativos prospectivos con una población significativa y un seguimiento a largo plazo.
- Sería importante diseñar estudios en los que se dividiese la población más claramente entre aquellos a los que se aplica HIFU focalmente y a los que se les hace un tratamiento más extenso.

Conclusiones

La evidencia localizada incluye un informe de evaluación de tecnología sanitaria que realiza un metaanálisis comparativo indirecto a partir de series de casos y un único estudio prospectivo. A este trabajo hemos sumado un ensayo clínico aleatorizado piloto y un estudio comparativo retrospectivo.

Aunque los resultados analizados apuntan hacia una equivalencia de efectividad en el tratamiento del cáncer localizado de próstata con HIFU frente a prostatectomía convencional, no podemos concluir que sea así debido a las limitaciones metodológicas y la heterogeneidad de los estudios incluidos.

De una forma equivalente, no es posible concluir que el tratamiento con HIFU del cáncer de próstata sea mejor o no en términos de seguridad y resultados de funcionalidad que las técnicas convencionales, puesto que harían falta estudios comparativos prospectivos y longitudinales y un seguimiento más prolongado.

Referencias

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2021. Madrid: SEOM; 2021.
2. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. World J Oncol [Online]. 2019 [citado ago 2021];10:63–89. URL: https://doi.org/10.14740/wjon1191
3. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2021. Atlanta: American Cancer Society; 2021.
4. Mottet N, Cornford P, van den Bergh R, Briers E, de Santis M, Gillessen S, et al. Guidelines on Prostate Cancer. Paises Bajos: European Association of Urology; 2021.
5. AUNA. Guía de Práctica Clínica Manejo Multidisciplinario de Cáncer de Próstata. AUNA; 2019.
6. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer evidence report and systematic review for the us preventive services task force. JAMA - J Am Med Assoc [Online]. 2018 [citado ago 2021];319:1914–31. URL: https://doi.org/10.1001/jama.2018.3712
7. Gómez-Veiga F, Martínez-Breijo S, Solsona-Narbón E, Hernández C, Ciudin A, Ribal MJ, et al. Terapia focal en cáncer de próstata. Alternativas de tratamiento. Actas Urol Esp [Online]. 2014 [citado ago 2021];38:465–75. URL: https://doi.org/10.1016/j.acuro.2013.12.006
8. Giannarini G, Gandaglia G, Montorsi F, Briganti A. Will focal therapy remain only an attractive illusion for the primary treatment of prostate cancer?. J Clin Oncol [Online]. 2014 [citado ago 2021];32:1299–301. URL: https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8214
9. Wenger H, Yousuf A, Oto A, Eggener S. Laser ablation as focal therapy for prostate cancer. Curr Opin Urol [Online]. 2014 [citado ago 2021];24:236–40. URL: https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000044
10. Van der Poel HG, van den Bergh RCN, Briers E, Cornford P, Govorov A, Henry AM, et al. Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. Eur Urol [Online]. 2018 [citado ago 2021];74:84–91. URL: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.01.001
11. Van den Bos W, Muller BG, Ehdaie B, Scardino P, De la Rosette, Jean JMCH. What is still needed to make focal therapy an accepted segment of standard therapy?. Curr Opin Urol [Online]. 2014 [citado ago 2021];24:247–55. URL: https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000043

12. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Nolley R. Prognostic factors for multifocal prostate cancer in radical prostatectomy specimens: Lack of significance of secondary cancers. J Urol [Online]. 2003 [citado ago 2021];170:459–63. URL: https://doi.org/10.1097/01.ju.0000070928.49986.04
13. Ibeawuchi C, Schmidt H, Voss R, Titze U, Abbas M, Neumann J, et al. Genome-wide Investigation of multifocal and unifocal prostate cancer-are they Genetically different? Int J Mol Sci [Online]. 2013 [citado ago 2021];14:11816–29. URL: https://www.mdpi.com/1422-0067/14/6/11816
14. Marien A, Gill I, Ukimura O, Betrouni N, Villers A. Target ablation-Image-guided therapy in prostate cancer. Urol Oncol [Online]. 2014 [citado ago 2021];32:912-23. URL: https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2013.10.014
15. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, Han M, Partin AW, Trock BJ, et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. J Urol [Online]. 2011 [citado ago 2021];185:869–75. URL: https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2010.10.057
16. Ahmed HU, Arya M, Freeman A, Emberton M. Do low-grade and low-volume prostate cancers bear the hallmarks of malignancy?.Lancet Oncol [Online]. 2012 [citado ago 2021];13:e509-17. URL: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70388-1
17. Karavitakis M, Winkler M, Abel P, Livni N, Beckley I, Ahmed HU. Histological characteristics of the index lesion in whole-mount radical prostatectomy specimens: Implications for focal therapy. Prostate Cancer Prostatic Dis [Online]. 2011 [citado ago 2021];14:46–52. URL: https://doi.org/10.1038/pcan.2010.16
18. Lee T, Mendhiratta N, Sperling D, Lepor H. Focal laser ablation for localized prostate cancer: principles, clinical trials, and our initial experience. Rev Urol [Online]. 2014 [citado ago 2021];16:55–66. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4080850/
19. Le JD, Huang J, Marks LS. Targeted prostate biopsy: value of multiparametric magnetic resonance imaging in detection of localized cancer. Asian J Androl [Online]. 2014 [citado ago 2021];16:522–9. URL: https://doi.org/10.4103/1008-682X.122864
20. Lecornet E, Ahmed HU, Moore C, Emberton M. Terapia focal en cáncer de próstata: una potencial estrategia para solucionar el problema del sobretratamiento. Arch Esp Urol [Online]. 2010 [citado ago 2021];63:845–52. URL: https://doi.org/10.4321/s0004-06142010001000003

21. Ahmed HU, Kirkham A, Arya M, Illing R, Freeman A, Allen C, et al. Is it time to consider a role for MRI before prostate biopsy?. Nature Rev Clin Oncol [Online]. 2009 [citado ago 2021];6:197–206. URL: https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2009.18

22. Polascik TJ, Mouraviev V. Focal Therapy for Prostate Cancer Is a Reasonable Treatment Option in Properly Selected Patients. Urology [Online]. 2009 [citado ago 2021];74:726–30. URL:https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.02.084

23. Ayres BE, Montgomery BSI, Barber NJ, Pereira N, Langley SEM, Denham P, et al. The role of transperineal template prostate biopsies in restaging men with prostate cancer managed by active surveillance. BJU Int [Online]. 2012 [citado ago 2021];109:1170–6. URL: https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10480.x

24. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, Bernardo M, Pang Y, McKinney YL, et al. Prostate cancer: Value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection - Histopathologic correlation. Radiology [Online]. 2010 [citado ago 2021];255:89–99. URL: https://doi.org/10.1148/radiol.09090475

25. Pinto PA, Chung PH, Rastinehad AR, Baccala AA, Kruecker J, Benjamin CJ, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging. J Urol [Online]. 2011 [citado ago 2021];186:1281–5. URL: https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.05.078

26. Langley S, Ahmed HU, Al-Qaisieh B, Bostwick D, Dickinson L, Veiga FG, et al. Report of a consensus meeting on focal low dose rate brachytherapy for prostate cancer. BJU Int [Online]. 2012 [citado ago 2021];109(SUPPL 1):7–16. URL: https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10825.x

27. Nomura T, Mimata H. Focal therapy in the management of prostate cancer: An emerging approach for localized prostate cancer. Adv Urol [Online]. 2012 [citado ago 2021]: 391437. URL: https://doi.org/10.1155/2012/391437

28. Bozzini G, Colin P, Nevoux P, Villers A, Mordon S, Betrouni N. Focal therapy of prostate cancer: Energies and procedures. Urol Oncol [Online]; 2013 [citado ago 2021]:31:155–67. URL: https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2012.05.011

29. ter Haar G. Therapeutic applications of ultrasound. Prog Biophys Mol Biol [Online]. 2007 [citado ago 2021];93:111–29. URL: https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.07.005

30. Valerio M, Emberton M, Barret E, Eberli D, Eggener SE, Ehdaie B, et al. Health technology assessment in evolution - Focal therapy in localised prostate cancer. Expert Rev Anticancer Ther [Online]. 2014 [citado ago 2021];14:1359–67. URL: https://doi.org/10.1586/14737140.2014.932692

31. Ter Haar G, Coussios C. High intensity focused ultrasound: Physical principles and devices. Int J Hyperth [Online]. 2007[citado ago 2021];23:89–104. URL: https://doi.org/10.1080/02656730601186138

32. Madersbacher S, Kratzik C, Marberger M. Prostatic tissue ablation by transrectal high intensity focused ultrasound: Histological impact and clinical application. Ultrason Sonochem [Online]. 1997 [citado ago 2021];4(2):175–9. URL: https://doi.org/10.1016/S1350-4177(97)00026-6

33. Crouzet S, Rouviere O, Martin X, Gelet A. High-intensity focused ultrasound as focal therapy of prostate cancer. Curr Opin Urol[Online]. 2014 [citado ago 2021]; 24:225–30. URL: https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000053

34. Valerio M, Ahmed HU, Emberton M, Lawrentschuk N, Lazzeri M, Montironi R, et al. The role of focal therapy in the management of localised prostate cancer: A systematic review. Eur Urology [Online]. 2014 [citado ago 2021];66:732–51. URL:https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.05.048

35. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Med Clin [Online]. 2010 [citado ago 2021];135:507–11. URL: https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015

36. López de Argumedo M, Reviriego E, Gutiérrez A, Bayón JC. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0) [Online]. Madrid: Vitoria-Gasteiz: Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad; Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017 [citado ago 2021]. URL: http://www.bibliotekak.euskadi.eus/cgi-bin_abnet16/abnetclop/O16959/ID238517ea/NT1

37. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (eds). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021) [Online]. Cochrane; 2021 [citado ago 2021]. URL: https://training.cochrane.org/handbook/current

38. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ [Online]. 2017 [citado ago 2021];358:1–9. URL: https://doi.org/10.1136/bmj.j4008

39. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MDF, Jayakody S, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess [Online]. 2015 [citado ago 2021];19:1–490. URL: https://doi.org/10.3310/hta19490

40. Hamdy FC, Elliott D, le Conte S, Davies LC, Burns RM, Thomson C, et al. Partial ablation versus radical prostatectomy in intermediate-risk prostate cancer: the PART feasibility RCT. Health Technol Assess [Online]. 2018 [citado ago 2021];22:1-96. URL: https://doi.org/10.3310/hta22520

41. Chiang PH, Liu YY. Comparisons of oncological and functional outcomes among radical retropubic prostatectomy, high dose rate brachytherapy, cryoablation and high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer. Springerplus [Online]. 2016 [citado ago 2021];5:1905. URL: https://doi.org/10.1186/s40064-016-3584-4

42. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology [Online]. 1997 [citado ago 2021];49:822–30. URL: https://doi.org/10.1016/s0090-4295(97)00238-0

43. Morey A, McAninch J, Ducket C, Rogers R. American Urological Association symptom index in the assessment of urethroplasty outcomes. J Urol [Online]. 1998 [citado ago 2021];159:1192-4. URL: https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)63552-3

44. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Qual Life Res [Online]. 2011 [citado ago 2021];20:1727–36. URL: https://doi.org/10.1007/s11136-011-9903-x

45. Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta KJ. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. Urology [Online]. 1997 [citado ago 2021];50:920–8. URL: https://doi.org/10.1016/S0090-4295(97)00459-7

46. Wei JT, Dunn RL, Litwin MS, Sandler HM, Sanda MG. Development and validation of the Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. Urology [Online]. 2000 [citado ago 2021];56:899–905. URL: https://doi.org/10.1016/S0090-4295(97)00459-7

47. Roth AJ, Rosenfeld B, Kornblith AB, Gibson C, Scher HI, Curley-Smart T, et al. The memorial anxiety scale for prostate cancer: Validation of a new scale to measure anxiety in men with prostate cancer. Cancer [Online]. 2003 [citado ago 2021];97:2910–8. URL: https://doi.org/10.1002/cncr.11386

48. Madersbacher S, Pedevilla M, Vingers L, Susani M, Marberger M. Effect of High-Intensity Focused Ultrasound on Human Prostate Cancer in Vivo. Cancer Res. 1995;55:3346–51.

49. Baños-Álvarez E, Martín-López JE, Isabel-Gómez R, Benot-López S, Molina-López T. Terapia focal del cáncer de próstata localizado: electroporación irreversible, ultrasonidos focalizados de alta intensidad y láser deholmio : informes de evaluación de tecnologías sanitarias [Online]. Sevilla: Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015 [citado ago 2021] . URL: https://www.aetsa.org/publicacion/terapia-focal-del-cancer-de-prostata-localizado-electroporacion-irreversible-ultrasonidos-focalizados-de-alta-intensidad-y-laser-de-holmio/

Anexos

Anexo1. Estrategia de búsqueda

Medline (Ovid)

Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) <1946 to March 18, 2021>
Fecha de la búsqueda: 18 de marzo 2021

1. exp ProstaticNeoplasms/ (131832)
2. ((prostatic or prostate) adj5 (cancer or tumor* or tumour* or neoplasm* or malign* or carcinom*)).ti,ab. (148563)
3. 1 or 2 (173318)
4. (confined or located or localised or localized).ti,ab. (742183)
5. 3 and 4 (18041)
6. ultrasonic therapy/ or exp high-intensity focused ultrasound ablation/ (11941)
7. HIFU*.ti,ab,kw. (2570)
8. (high-intensity adj4 therap*).ti,ab,kw. (983)
9. (high-intensity adj3 ultrasound*).ti,ab,kw. (3726)
10. ((hemi* or focal or unifocal) adj3 ablat*).ti,ab. (936)
11. 6 or 7 or 8 or 9 or 10 (15129)
12. Sonablate or SonaCare).af. (66)
13. Ablatherm HIFU.af. (7)
14. (HIFU adj5 SUMO).af. (0)
15. (HIFU adj3 "2001").af. (0)
16. 12 or 13 or 14 or 15 (73)
17. 11 or 16 (15140)
18. 5 and 17 (522)
19. limit 18 to yr="2015 -Current" (212)

EMBASE (embase.com)

Fecha de búsqueda: 18 de marzo 2021

#1. 'prostate tumor'/exp

#2. (prostat* NEAR/5 (cancer OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR malign* OR carcinom*)):ti,ab

#3. #1 OR #2

#4. confined:ti,ab OR located:ti,ab OR localised:ti,ab OR localized:ti,ab

#5. #3 AND #4

#6. 'ultrasound therapy'/de OR 'focused ultrasound therapy'/de OR 'high intensity focused ultrasound'/exp

#7. hifu*:ti,ab,kw

#8. ('high intensity' NEAR/4 therap*):ti,ab,kw

#9. ('high intensity' NEAR/3 ultrasound*):ti,ab,kw

#10. ((hemi* OR focal OR unifocal) NEAR/3 ablat*):ti,ab,kw

#11. #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10

#12. #5 AND #11

#13. sonoblate:ti,ab,kw,df,dn OR sonacare:ti,ab,kw,df,dn

#14. 'ablathermhifu':ti,ab,kw,df,dn

#15. (hifu NEAR/5 sumo):ti,ab,kw,df,dn

#16. (hifu NEAR/3 '2001'):ti,ab,kw,df,dn

#17. #13 OR #14 OR #15 OR #16

#18. #12 OR #17

#19. #18 AND (2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:pyOR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) NOT ('Conference Abstract'/it OR 'ConferenceReview'/it)

Web of Sience

Fecha de búsqueda: 18 de marzo 2021

#1. TS=((prostatic or prostate) NEAR/5 (cancer or tumor* or tumour* or neoplasm* or malign* or carcinom*))

#2. TS=(confined or located or localised or localized)

#3. TS=HIFU*

#4. TS=(high-intensity NEAR/4 therap*)

#5. TS=(high-intensity NEAR/3 ultrasound*)

#6. TS=((hemi* or focal or unifocal) NEAR/3 ablat*)

#7. (#1 AND #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6)

#8. TS=(Sonablate or SonaCare or "Ablatherm HIFU")

#9. TS= (HIFU NEAR/5 SUMO)

#10. TS= (HIFU NEAR/5 "2001")

#11. #10 OR #9 OR #8 OR #7

Refinado por: AÑOS DE PUBLICACIÓN: (2021 OR 2020 OR 2019 OR 2018 OR 2017 OR 2016 OR 2015) AND [excluyendo] Bases de datos: (MEDLINE) AND [excluyendo] TIPOS DE DOCUMENTOS: (ABSTRACT OR MEETING)

Cochrane library

Fecha de búsqueda: 18 de marzo 2021

#1. MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees

#2. ((prostatic or prostate) NEAR/5 (cancer or tumor* or tumour* or neoplasm* or malign* or carcinom*)):ti,ab,kw

#3. #1 OR #2

#4. (confined or located or localised or localized):ti,ab,kw

#5. #3 AND #4

#6. MeSH descriptor: [Ultrasonic Therapy] this term only

#7. MeSH descriptor: [High-Intensity Focused Ultrasound Ablation] explode all trees

#8. HIFU*:ti,ab,kw

#9. (high?intensity NEAR/4 therap*):ti,ab,kw

#10. (high?intensity NEAR/3 ultrasound*):ti,ab,kw

#11. ((hemi* or focal or unifocal) NEAR/3 ablat*):ti,ab,kw

#12. #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11

#13. #5 AND #12

#14. (Sonablate or SonaCare):ti,ab,kw

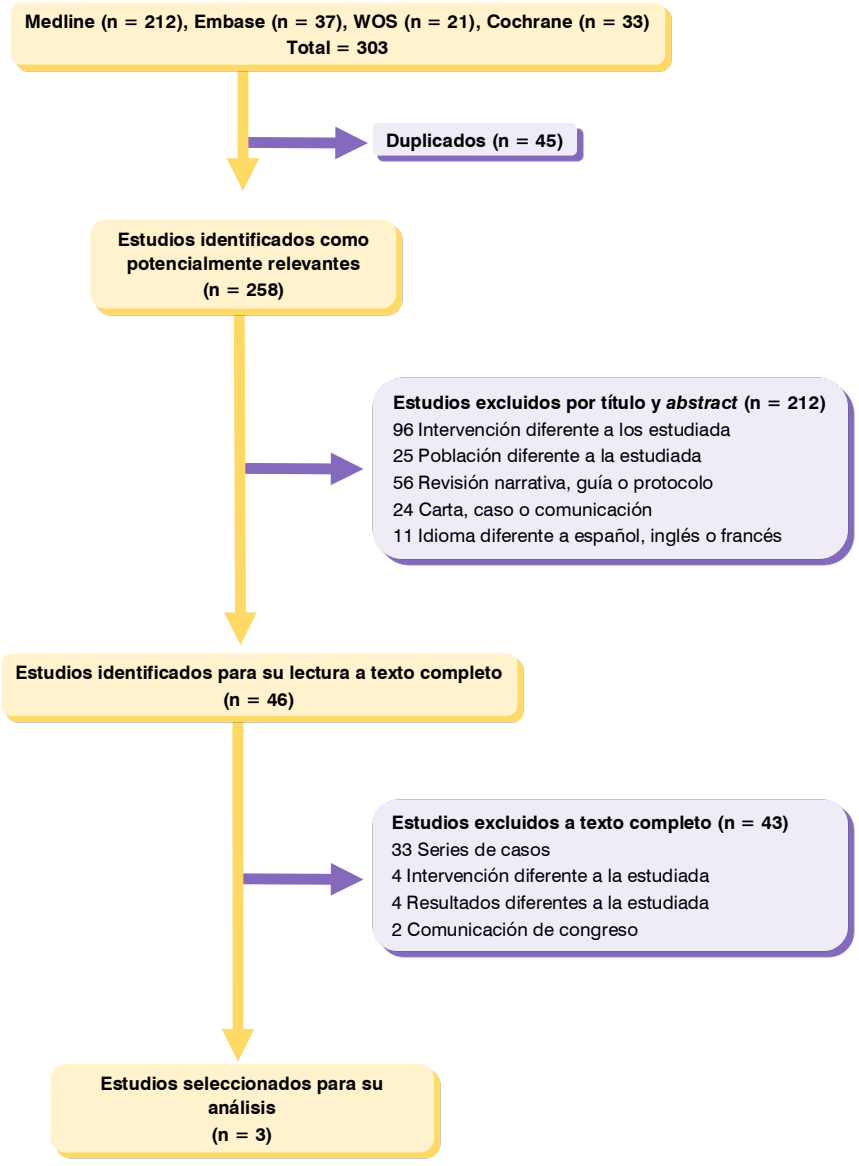
#15. AblathermHIFU:ti,ab,kw

#16. (HIFU NEAR/5 SUMO):ti,ab,kw

#17. (HIFU NEAR/3 "2001"):ti,ab,kw

#18. #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 with Cochrane Library publication date Between Jan 2015 and Mar 2021

Anexo 2. Diagrama de flujo



Anexo 3. Estudios excluidos a texto completo

Tabla 13. Estudios excluidos a texto completo
Intervención, población o comparador diferente a los estudiados
Barayan, G.A., et al., *Outcome of repeated prostatic biopsy during active surveillance: implications for focal therapy.*World journal of urology, 2015. 33(9): p. 1275-80.
Lovegrove, C.E., et al., *Evaluation of functional outcomes after a second focal high-intensity focused ultrasonography (HIFU) procedure in men with primary localized, non metastatic prostate cancer: results from the HIFU Evaluation and Assessment of Treatment (HEAT) registry.* BJU international, 2020. 125(6): p. 853-860.
Rosenhammer, B., et al., *Oncological long-term outcome of whole gland HIFU and open radical prostatectomy: a comparative analysis.* World journal of urology, 2019. 37(10): p. 2073-2080.
Sivaraman, A., et al., *Does mpMRI guidance improve HIFU partial gland ablation compared to conventional ultrasound guidance? Early functional outcomes and complications from a single center.* International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology, 2020. 46(6): p. 984-992.
Resultados diferentes a los estudiados
Chung, K.J., et al., *Development and validation of the Korean version of expanded prostate cancer index composite: questionnaire assessing health-related quality of life after prostate cancer treatment.* Korean journal of urology, 2010. 51(9): p. 601-612.
Ganzer, R., et al., *Correlation of pretreatment clinical parameters and PSA nadir after high-intensity focused ultrasound (HIFU) for localised prostate cancer.* World journal of urology, 2015. 33(1): p. 99-104.
Garcia-Barreras, S., et al., *Comparative Analysis of Partial Gland Ablation and Radical Prostatectomy to Treat Low and Intermediate Risk Prostate Cancer: Oncologic and Functional Outcomes.* The Journal of urology, 2018. 199(1): p. 140-146.
Pfeiffer, D., J. Berger, and A. Gross, *Single application of high-intensity focused ultrasound as primary therapy of localized prostate cancer: Treatment-related predictors of biochemical outcomes.* Asian journal of urology, 2015. 2(1): p. 46-52.
Comunicaciones a congresos
Leslie, T. and S. Brewster, *High-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer: initial experience with a 2-year follow-up.* BJU international, 2010. 105(5): p. 726-727.
Taratkin, M., et al., *Comparative analysis of cryoablation, brachytherapy, HIFU and active surveillance: oncological outcomes in low-risk prostate cancer.* European urology, supplements, 2019. 18(1): p. e1723-.
Diseño de series de casos o estudios no comparativos
Abreu, A.L., et al., *High Intensity Focused Ultrasound Hemigland Ablation for Prostate Cancer: Initial Outcomes of a United States Series.* The Journal of urology, 2020. 204(4): p. 741-747.
Ahmed, H.U., et al., *Focal Ablation Targeted to the Index Lesion in Multifocal Localised Prostate Cancer: a Prospective Development Study.* European urology, 2015. 68(6): p. 927-936.
Avila, M., et al., *Patient-reported outcomes after treatment for clinically localized prostate cancer: A systematic review and meta-analysis.* Cancer treatment reviews, 2018. 66: p. 23-44.
Bass, R., et al., *Oncologic and Functional Outcomes of Partial Gland Ablation with High Intensity Focused Ultrasound for Localized Prostate Cancer.* The Journal of urology, 2019. 201(1): p. 113-119.
de Almeida, R.V.S., et al., *Early Effects of High-intensity Focused Ultrasound (HIFU) Treatment for Prostate Cancer on Fecal Continence and Anorectal Physiology.* Urology, 2021. 148: p. 211-216.
DonisCanet, F., et al., *Cryotherapy versus high-intensity focused ultrasound for treating prostate cancer: Oncological and functional results.*Crioterapia frente a highintensityfocusedultrasound en el tratamiento del cancer de prostata: resultados oncologicos y funcionales., 2017.
Duran-Rivera, A., et al., *High-intensityfocusedultrasoundtherapyforthetreatmentofprostatecancer: Medium-termexperience.*Terapia ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) para el tratamiento del cancer de prostata: Experiencia a medio plazo., 2018. 42(7): p. 450-456.
Fallara, G., et al., *Erectile function after focal therapy for localized prostate cancer: a systematic review.* International journal of impotence research, 2020.

Tabla 13. Estudios excluidos a texto complete (continuación)
Faure Walker, N.A., et al., *A comparison of time taken to return to baseline erectile function following focal and whole gland ablative therapies for localized prostate cancer: A systematic review*. Urologic oncology, 2018. 36(2): p. 67-76.
Feijoo, E.R.C., et al., Focal High-intensity Focused Ultrasound Targeted Hemiablation for Unilateral Prostate Cancer: A Prospective Evaluation of Oncologic and Functional Outcomes. European urology, 2016. 69(2): p. 214-20.
Ghai, S., et al., MRI-guided Focused Ultrasound Ablation for Localized Intermediate-Risk Prostate Cancer: Early Results of a Phase II Trial. Radiology, 2021. 298(3): p. 695-703.
Ghai, S., et al., Magnetic resonance guided focused high frequency ultrasound ablation for focal therapy in prostate cancer - phase 1 trial. European radiology, 2018. 28(10): p. 4281-4287.
Glybochko, P.V., et al., Hemiablation of Localized Prostate Cancer by High-Intensity Focused Ultrasound: A Series of 35 Cases. Oncology, 2019. 97(1): p. 44-48.
Golan, R., et al., Partial Gland Treatment of Prostate Cancer Using High-Intensity Focused Ultrasound in the Primary and Salvage Settings: A Systematic Review. The Journal of urology, 2017. 198(5): p. 1000-1009.
Guillaumier, S., et al., A Multicentre Study of 5-year Outcomes Following Focal Therapy in Treating Clinically Significant Nonmetastatic Prostate Cancer. European urology, 2018. 74(4): p. 422-429.
He, Y., et al., The primary treatment of prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: A systematic review and meta-analysis. Medicine, 2020. 99(41): p. e22610.
Johnston, M.J., et al., Focal High-intensity Focussed Ultrasound Partial Gland Ablation for the Treatment of Localised Prostate Cancer: A Report of Medium-term Outcomes From a Single-center in the United Kingdom. Urology, 2019. 133: p. 175-181.
Juho, Y.C., et al., Single session of high-intensity focused ultrasound therapy for the management of organ-confined prostate cancer: A single-institute experience. Urological Science, 2016. 27(4): p. 226-229.
Mortezavi, A., et al., Extensive Histological Sampling following Focal Therapy of Clinically Significant Prostate Cancer with High Intensity Focused Ultrasound. The Journal of urology, 2019. 202(4): p. 717-724.
Nahar, B., et al., Prospective Evaluation of Focal High Intensity Focused Ultrasound for Localized Prostate Cancer. The Journal of urology, 2020. 204(3): p. 483-489.
Perez-Reggeti, J.I., et al., High intensityfocusedultrasoundwith Focal-One R device: Prostate-specificantigenimpact and morbidityevaluationduringtheinitialexperience.Ultrasonido focalizado de alta intensidad con el dispositivo Focal-One R: impacto sobre el antigenoprostatico especifico y evaluacion de la morbilidad durante la experiencia inicial., 2016. 40(10): p. 608-614.
Perlis, N., et al., Safety and feasibility of real-time MRI-guided focused ultrasound for focal therapy of localized prostate cancer using the exablate 2100 device: phase 1 study. Journal of urology. Conference: 112th annual meeting of the american urological association, AUA 2017. United states, 2017. 197(4 Supplement 1): p. e941.
Rischmann, P., et al., Focal High Intensity Focused Ultrasound of Unilateral Localized Prostate Cancer: A Prospective Multicentric Hemiablation Study of 111 Patients. European urology, 2017. 71(2): p. 267-273.
Rouget, B., et al., [Eight years of experience with HIFU for prostate cancer: Oncological and functional results].Huitansd'experience dans le traitement du cancer de prostate par HIFU, resultatsoncologiques et fonctionnels., 2016. 26(1): p. 50-7.
Royce, P.L., et al., Survival and quality of life outcomes of high-intensity focused ultrasound treatment of localized prostate cancer. Prostate international, 2020. 8(2): p. 85-90.
Schmid, F.A., et al., Prospective multicentre study using high intensity focused ultrasound (HIFU) for the focal treatment of prostate cancer: Safety outcomes and complications. Urologic oncology, 2020. 38(4): p. 225-230.
Shoji, S., et al., Focal therapy with high-intensity focused ultrasound for the localized prostate cancer for Asian based on the localization with MRI-TRUS fusion image-guided transperineal biopsy and 12-cores transperineal systematic biopsy: prospective analysis of oncological and functional outcomes. International journal of clinical oncology, 2020. 25(10): p. 1844-1853.

Tabla 13. Estudios excluidos a texto complete (continuación)
Shoji, S., et al., Urethra-sparing high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer: Functional and oncological outcomes. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association, 2015. 22(11): p. 1043-9.
Stabile, A., et al., Medium-term oncological outcomes in a large cohort of men treated with either focal or hemi-ablation using high-intensity focused ultrasonography for primary localized prostate cancer. BJU international, 2019. 124(3): p. 431-440.
Uchida, T., et al., Improved outcomes with advancements in high intensity focused ultrasound devices for the treatment of localized prostate cancer. The Journal of urology, 2015. 193(1): p. 103-10.
van Velthoven, R., et al., A prospective clinical trial of HIFU hemiablation for clinically localized prostate cancer. Prostate cancer and prostatic diseases, 2016. 19(1): p. 79-83.
Wu, Y.-T. and P.H. Chiang, Cohort study of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localised prostate cancer treatment: Medium-term results from a single centre.PloS one, 2020. 15(7): p. e0236026.
Yap, T., et al., The Effects of Focal Therapy for Prostate Cancer on Sexual Function: A Combined Analysis of Three Prospective Trials. European urology, 2016. 69(5): p. 844-51.

Anexo 4. Opcional y dependiendo de cada informe

Tabla 14. Descripción de los estudios incluidos en Ramsay *et al.*[39]

Estudio Año	Diseño País	N (pacientes)	Edad (Media ±DE)	Riesgo N (%)	PSA (Media ± DE) (ng/mL)	Gleason	HIFU
Ahmed 2011	Serie de casos Reino Unido	20	60,4 ± 5,4	Bajo: 5(25) Intermedio: 15(75)	7,3 ± 2,8	3	Hemiablación
Ahmed 2012	Serie de casos Reino Unido	41	63	Bajo: 37(90) Intermedio: 4(10)	6,6 ± 1,2	6 (32 %) 7 (68 %)	Focal Sonablate® 500
Barret 2013	ECNA Francia	106	66,5 ± 5,5	Bajo: 91(86) Intermedio: 15(14)	6,1 ± 1,1	6	Hemiablación Ablatherm®
Blana 2009	Serie de casos Francia y Alemania	285	68,9 ± 6,0	Bajo: 235(82) Intermedio: 43(15) Alto: 7(2,5)	6,6 ± 3,2	-	-
Blana 2012	**Serie de casos Francia, Alemania, Reino Unido e Italia**	**356**	**69,6 ± 7,2**	**Bajo: 160(45) Intermedio: 141(40) Alto: 52(15)**	**6,83 (0,12 – 58,0)**	**≤6: 271(76 %) 7: 80 (23 %) 8–10: 5(1 %)**	**Ablación total**
Chaussy 2003	Serie de casos Alemania	96	65,8 ± 7,6	Bajo: 37(38,5) Intermedio: 55(57,3) Alto: 4(4,2)	8,6 ± 3,2	≤6: 67(69 %) 7: 25 (26 %) 8–10: 4(4 %)	Ablación total Ablatherm®
Colombel 2006	Serie de casos Francia	242	71 ± 5,5	T1c: 118(49) T2: 124(51)	9,22 ± 5,5	-	Tratamiento no focal* Ablatherm®
El Fegoum 2011	Serie de casos Francia	12	70 ± 4,8	T1c: 9(75) T2a: 3(25)	7,3 (2,6–10,0)	-	Hemiablación Ablatherm®
Ganzer 2008	Serie de casos Alemania	103	65,7 ± 6,8	T1a: 7 (6,8) T1b: 8 (7,8) T1c: 12 (11,7) T2a: 56 (54,4) T2b: 20 (19,4)	7,6 ± 3,6	5 (2 – 7)	Prototipos Ablatherm® y Ablatherm® Maxis 1

ECNA: Estudio comparativo no aleatorizado; DE: Desviación estándar; PSA: Antígeno prostático específico

*: tratamiento no focal, sin intención de preservar neurovasculatura

Tabla 14. Descripción de los estudios incluidos en Ramsay *et al.*[39] (continuación)

Estudio Año	Diseño País	N (pacientes)	Edad (Media ± DE)	Riesgo N (%)	PSA (Media ± DE) (ng/mL)	Gleason	HIFU
Ganzer 2011	Serie de casos Francia, Alemania e Italia	804	-	Bajo: 344(42,8) Intermedio: 389(48,4) Alto: 71(8,8)	7,7 ± 3,9	6 (2 – 7)	Ablatherm®
Illing 2006	Serie de casos Reino Unido	52	64 (53 – 75)	T1: 20 (59) T2: 14 (41)	6,58 (4,12–10,60)	6 (6 – 7)	Sonablate® 500
Inoue 2011	Serie de casos Japón	137	70 (50 – 82)	Bajo: 29(21) Intermedio: 68(50) Alto: 40(29)	7,2 (2,8–100)	≤ 6: 41 (30 %) 7: 64 (47 %) ≥ 8: 32 (23 %)	Sonablate® 500 y Sonablate® 500 versión 4 + TURP (N = 16)
Koch 2007	Serie de casos EEUU	20	-	-	4,9	-	Ablación total Sonablate® 500
Maestroni 2008	Serie de casos Italia	25	71,6 (56 – 78)	Bajo: 17 (68) Intermedio: 6 (24) Alto: 2 (4)	9,7 (0,78 – 54,9)	-	Tratamiento no focal* Ablatherm® + TURP
Mearini 2009	Serie de casos Italia	163	72 (68 – 75)	Bajo: 80 (49,1) Intermedio: 47 (28,8) Alto: 14 (8,6) Muy alto: 22 (13,5)	7,3 (5,2 – 10)	2 – 4: 23(14 %) 5 – 7: 125 (76 %) 8 – 10: 15 (9 %)	Sonablate® 500
Misrai 2008	Serie de casos Francia	119	68 ± 7,8	Bajo: 65 (55) Intermedio: 50 (42) Alto: 4 (3)	8,2 (1,95 – 25)	4 – 6: 81 (68 %) 7 – 8: 38 (32 %)	Ablatherm® + TURP
Pinthus 2012	Serie de casos Canadá	402	62,7 ± 7,5	Bajo: 183 (46) Intermedio: 219 (54)	6,6 ± 3,1	5: 4 (1 %) 6: 205 (51 %) 3 + 4: 130 (32 %) 4 + 3: 63 (16 %)	Ablatherm®

DE: Desviación estándar; PSA: Antígeno prostático específico; TURP: resección transuretral de la próstata
*: tratamiento no focal, sin intención de preservar neurovasculatura

Tabla 14. Descripción de los estudios incluidos en Ramsay *et al.*[39] (continuación)

Estudio Año	Diseño País	N (pacientes)	Edad (Media ± DE)	Riesgo N (%)	PSA (Media ± DE) (ng/mL)	Gleason	HIFU
Poissonnier 2007	Serie de casos Francia	227	68,8 ± 5,82	T1a: 6 (3) T1b: 17 (7) T1c: 99 (44) T2: 105 (46)	6,99 ± 3,48	2 – 6: 152 (67 %) 7:75 (33 %)	Focal y tratamiento no focal*
Sumitomo 2010	Serie de casos Japón	65	68,5 ± 6,2	T1: 28 (43) T2a: 8 (12) T2b: 11 (17) T2c: 2 (3) T3: 16 (25)	12,1 ± 8,3	≤ 6: 32 (49 %) 7: 14 (22 %) 8 – 10: 19 (29 %)	HIFU + TURP (50 %)
Uchida 2005	Serie de casos Japón	72	72 (45 – 79)	T1c: 40 (56) T2a: 18 (25) T2b: 14 (19)	8,1 (2,1 – 19,8)	2 – 4: 9 (13 %) 5 – 7: 55 (76 %) 8 – 10: 6 (8 %) Desconocido: 2 (3 %)	Sonablate® 500
Uchida 2009	Serie de casos Japón	517	68 (45 – 88)	T1c: 294 (57) T2a: 22 (4) T2b: 82 (16) T2c: 87 (17) T3: 32 (6)	9,2 (2,8 – 49,6)	2 – 4: 37 (7 %) 5 – 7: 413 (80 %) 8 – 10: 67 (13 %)	Sonablate® 200 y 500
Shoji 2010	Serie de casos Japón	326	68 ± 6,8	T1c: 173 (53) T2a: 106 (33) T2b: 47 (14)	12,7 ± 9,4	2 – 4: 29 (9 %) 5 – 7: 259 (79 %) 8 – 10: 38 (12 %)	Ablación total Sonablate®

N; tamaño muestral; DE: Desviación estándar; PSA: Antígeno prostático específico
*: tratamiento no focal, sin intención de preservar neurovasculatura

Anexo 5. Análisis de la calidad del informe de evaluación de tecnología sanitaria

Tabla 15. Análisis de la calidad de Ramsay *et al.*[39]	
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	Sí
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	Sí
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	Sí
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	Sí
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	No
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	No
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	**Moderada**