

Terapia focal del cáncer de próstata localizado: electroporación irreversible, ultrasonidos focalizados de alta intensidad y láser de holmio

Focal therapy in localized prostate cancer: irreversible electroporation, HIFU and holmium laser
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRÁCTICAS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Terapia focal del cáncer de próstata localizado: electroporación irreversible, ultrasonidos focalizados de alta intensidad y láser de holmio

Focal therapy in localized prostate cancer: irreversible electroporation, HIFU and holmium laser
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Baños Álvarez, Elena

Terapia focal del cáncer de próstata localizado: electroporación irreversible, ultrasonidos focalizados de alta intensidad y láser de holmio / Elena Baños Álvarez, Juliana Ester Martín López, Rebeca Isabel Gómez, Soledad Benot López, Teresa Molina López. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2015.

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

ISBN: 978-84-15600-82-4

1. Cáncer de próstata 2. Ablación Focal I. Martín López, Juliana Ester II. Isabel Gómez, Rebeca III. Benot López, Soledad IV. Molina López, Teresa V. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias VI. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad VII. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Elena Baños-Álvarez, Juliana Ester Martín-López, Rebeca Isabel-Gómez, Soledad Benot-López y Teresa Molina-López.

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales de la Junta de Andalucía, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud

JUNTA DE ANDALUCÍA

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.

41020 Sevilla

España – Spain

Teléfono: 955 006 309 Fax: 955 006 327

Mail: aetsa.csbs@juntadeandalucia.es

Web: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa>

ISBN: 978-84-15600-82-4

NIPO: 680-17-033-4

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Terapia focal del cáncer de próstata localizado: electroporación irreversible, ultrasonidos focalizados de alta intensidad y láser de holmio

Focal therapy in localized prostate cancer: irreversible electroporation, HIFU and holmium laser
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Conflicto de interés

Las autoras 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.

Contribución de los autores

- Planificación y diseño de la investigación: Juliana Ester Martín López, Soledad Benot López, Teresa Molina López.
- Búsqueda bibliográfica y documentación: Rebeca Isabel Gómez.
- Obtención de los datos: Elena Baños Álvarez., Juliana Ester Martín López
- Análisis y presentación de resultados: Elena Baños Álvarez.
- Elaboración del manuscrito: Elena Baños Álvarez.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todas las autoras.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones del Dr. D. Rafael Antonio Medina López, médico especialista en urología y *Director UGC Urología y Nefrología. HU Virgen del Rocío.*

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen al revisor de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de las autoras, procediendo al eximente habitual en el caso del revisor.

Índice

Índice de tablas y figuras	15
Resumen ejecutivo	17
Executive summary	19
Introducción	21
Lesión dominante en cáncer de próstata.....	22
Identificación y caracterización de las lesiones cancerosas en próstata ..	23
Selección de pacientes con cáncer de próstata para terapia focal.....	24
Intervención guiada por imagen.....	24
Técnicas para tratamiento focal.....	26
Seguimiento tras el tratamiento focal	31
Estado de desarrollo de la tecnología y difusión (aspectos legales)	32
Justificación y Objetivos	35
Metodología	37
Resultados	41
Resultado de la búsqueda	41
Descripción y calidad de los artículos.....	41
Principales resultados	60
Riesgos y Seguridad	64
Aspectos económicos	67
Estudios en marcha	69
Discusión	73
Aspectos éticos, organizativos y sociales.....	75
Futuras líneas de investigaciones	76
Conclusiones.....	77
Referencias.....	79
Anexos	85
Anexo 1. Estrategias de búsqueda	85
Anexo 2. Diagrama de flujo	88
Anexo 3. Evaluación de calidad de la revisión sistemática incluida	89
Anexo 4. Niveles de evidencia según el <i>Oxford Centre for Evidence-based Medicine</i>	90
Anexo 5. Plantillas de lectura crítica de OSTEBA para series de casos.....	92

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Criterios de selección de pacientes	25
Tabla 2. Valoración del índice Kappa.....	38
Tabla 3. Principales características de la población de los estudios incluidos en el estudio de Valerio <i>et al.</i>	46-47
Tabla 4. Principales características de la intervención de los estudios incluidos en el estudio de Valerio <i>et al.</i>	48-49
Tabla 5. Principales resultados de los estudios incluidos en el estudio de Valerio <i>et al.</i>	50-51
Tabla 6. Principales características de la población de las series de casos.....	58
Tabla 7. Principales características de la intervención de las series de casos.....	59
Tabla 8. Principales resultados de las series de casos	63
Tabla 9. Evaluación de la revisión sistemática con AMSTAR	89

Resumen ejecutivo

Objetivos- Evaluar la efectividad y seguridad de la ablación focal prostática con electroporación irreversible, ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFUs) y termoterapia intersticial con láser de holmio 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 2015 (con lenguaje libre y controlado): Med-Line, EMBASE y *Web of Science*. También se exploraron INAHTA, la base de datos del CRD, la *Cochrane Library*, NICE, la plataforma de AUnETS y la web de CADTH. La selección de los estudios y el análisis de su calidad se realizaron por pares. La síntesis de los resultados se llevó a cabo de forma cualitativa. La calidad de los estudios fue evaluada mediante las herramientas AMSTAR (para revisiones sistemáticas y metanálisis) y la diseñada por OSTEBA para las series de casos. El método seguido para establecer el nivel de evidencia fue el descrito por SIGN.

Resultados- Se incluyeron 3 estudios (ninguno de ellos contenía información sobre tratamiento con láser de holmio): una revisión sistemática (alta calidad, nivel de evidencia 1+) y 3 series de casos (baja calidad, nivel de evidencia 3). Como resultados a corto plazo (media de seguimiento 6 meses), la electroporación irreversible presentó un 17 % de presencia de cáncer clínicamente significativo con necesidad de tratamiento secundario, un 100 % de pacientes con continencia urinaria y función intestinal y un 95 % con conservación de función eréctil. En este sentido, los HIFUs presentaron una supervivencia libre de progresión bioquímica del 100 %, 89 % y 82,7 % al año, dos y tres años respectivamente, así como entre un 3,6 – 34 % de necesidad de tratamiento secundario, entre el 54 – 100 % de preservación de continencia urinaria, un 0% de toxicidad intestinal con un 1 – 2,4% de aparición de fístulas rectales y entre el 55,2 – 89 % de preservación de la función eréctil. Como complicaciones más frecuentes se describieron hematuria (18 % en electroporación irreversible y 16,1 – 64,3 % en HIFUs), disuria (15 % *versus* 16,1 %), retención urinaria (6 % *versus* 3,2 – 8 %), infección de tracto urinario (15 % *versus* 4 – 17,9 %) y estenosis uretral (sólo descrita en HIFUs con una aparición que osciló entre el 4 – 5 %).

Conclusiones- La ablación focal del cáncer de próstata es una técnica terapéutica en desarrollo. El diseño de los estudios científicos encontrados sobre ablación focal con electroporación irreversible e HIFUs limita la posibilidad de valorar de forma correcta estas intervenciones (series de casos, nivel 3), por no establecer comparaciones directas ni resultados a largo plazo (no se han identificado estudios de ablación focal con láser de holmio). Resulta necesaria la elaboración de 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

Objectives- Assessing the effectiveness and safety of focal ablation with irreversible electroporation, HIFUs and holmium laser for organ-confined prostate cancer with low and intermediate risk.

Methodology- Systematic review including evaluation technology reports, systematic reviews, RCTs and observational studies. The following sources of data were consulted until March 2015 (using free and controlled language): Medline, EMBASE and Web of Science. Also were explored INAHTA, the CRD database, the Cochrane Library, NICE, AUnETS platform and web CADTH. The selection of studies and the quality assessment were performed by peer. The synthesis of the results was conducted qualitatively. The quality of the studies was assessed by the AMSTAR tool (for systematic reviews and meta-analyses) and the one designed by OSTEBA for case series. The method used to establish the level of evidence was described by SIGN.

Results- 3 studies were included (none of them about focal holmium laser treatment): a systematic review (high quality, level of evidence 1+) and 3 case-series (low-quality, evidence level 3). As short-term results (mean follow-up 6 months), the irreversible electroporation showed a 17 % of clinically significant residual disease requiring secondary treatment, a 100 % of patients with preserved bowel function and urinary continence, and a 95 % with erectile function. In this way, HIFUs presented a biochemical progression free survival rate of 100 %, 89 % and 82.7 % at 1, 2 and 3 years follow up, a secondary treatment application in the 3.6 – 34 %, urinary continence in the 54 – 100 %, a 0 % of intestinal toxicity with a presence of rectal fistulas in a 1 - 2.4 % and between 55.2 – 89 % of erectile function preservation. The most frequent complications were hematuria (18 % in irreversible electroporation and 16.1 - 64.3 % in HIFUs), dysuria (15 % versus 16.1 %), urinary retention (6 % versus 3.2 – 8 %) urinary tract infection (15 % versus 4 - 17.9 %) and urethral stricture (only described in HIFUs with a presence that ranged from 4 – 5 %).

Conclusions- Focal ablation of prostate cancer is a developing therapeutic technique. The design of the studies found limits the possibility to assess these interventions (case series, level 3) because it does not establish direct comparisons or long-term results. It is necessary the elaboration of new prospective studies, controlled and randomized that establish direct comparisons with other treatments to provide safety and efficacy results in the long term.

Introducción

Actualmente, el cáncer de próstata es el tumor sólido más frecuente en el hombre¹. 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^{2,3}.

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 prostática⁴.

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 siguientes⁴:

- **Observación del paciente o tratamiento expectante:** incluye “ver y esperar” y “vigilancia activa”
- **Tratamiento con intención curativa:** se aplica con el objetivo de eliminar completamente el tumor. Puede hacerse con prostatectomía radical o radioterapia, ya sea externa o intersticial (braquiterapia).

La detección de cáncer de próstata basada en la determinación del antígeno prostático ha hecho que la incidencia de pacientes con sobrediagnóstico de cáncer prostático alcance hasta un 53 %, hecho que ha llevado a los especialistas a adoptar cada vez más una aptitud terapéutica basada en la vigilancia activa⁵.

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 supervivencia⁶. Por otro lado, existen estudios que ponen de manifiesto la existencia de pacientes en los que se está aplicando la opción expectante y en los que se observa un considerable aumento de ansiedad como consecuencia de dicha decisión, llegando incluso a solicitar la realización de tratamiento activo⁷.

En este contexto surge el tratamiento focal con los objetivos de destruir el tumor y causar un daño mínimo o nulo al paciente⁶, 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 otros⁸.

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 esfinterianas⁶. Entre estas nuevas fuentes cabe destacar^{8,9}:

- Crioterapia.
- Ultrasonidos focalizados de alta intensidad (*High intensity focus ultrasound*, HIFUs).
- Radioterapia.
- 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^{1,8}. Con esto se ponen de manifiesto los requisitos más importantes que presenta el tratamiento focal⁷:

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 enfermedad⁷.

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*)^{1,10-14}, considerándose como tamaño clínicamente significativo un volumen de unos 0,5 mililitros (mL). Estos datos han abierto nuevas expectativas tera-

péuticas ya que parecen indicar que aunque resten microfocos satélites uni o bilaterales, no representan un riesgo vital para el paciente¹⁵.

Identificación y caracterización de las lesiones cancerosas en próstata

El principal prerequisite para poder desarrollar el tratamiento focal del cáncer de próstata es la identificación espacial exacta de la lesión que va a ser tratada⁷.

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 ellas¹².

Los ultrasonidos, la tomografía computarizada (TC) y la RM T1/T2 carecen de la adecuada sensibilidad y especificidad para detectar las lesiones de cáncer de próstata clínicamente significativas¹⁶. 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, siendo otras patologías también hipoecoicas como la hiperplasia benigna o prostatitis.

La RM multiparamétrica combina, entre otras secuencias, imagen potenciada en T2 para evaluar la anatomía, imagen potenciada en difusión para determinar las características de la lesión y contraste dinámico mejorado para aumentar la detección del cáncer^{6,9,12}. Sus resultados parecen prometedores en relación a la detección de lesiones significativas con un volumen de corte de 0,5 — 0,2 cm³ y una localización precisa del cáncer así como su caracterización (grado y extensión extraprostática)^{17,18}.

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 próstata¹⁷.

Son varios los grupos de expertos que concluyen que las biopsias de mapeo deberían recomendarse para la selección de pacientes candidatos a tratamiento focal^{17,19}. 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 válidas⁹.

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 pacientes⁷.

Los parámetros indicados en la literatura científica son principalmente la localización del tumor y su tamaño¹². Como acabamos de ver, con el apoyo combinado de la RM multiparamétrica y las biopsias transperineales adecuadamente dirigidas, se podría aplicar un diagnóstico preciso para la detección, localización y caracterización del cáncer de próstata^{6,20}, definiendo mejor las lesiones para determinar qué pacientes pueden ser candidatos a recibir tratamiento focal^{12,23}. La biopsia de próstata transperineal, siguiendo un abordaje basado en plantillas con muestreo de 5 mm, puede confirmar y descartar focos de cáncer de próstata^{9,20} con volumen entre 0,5 – 0,2 mL con una precisión del 90 %.

Con todo esto, los estudios científicos^{6,24} sobre este tema consideran que los pacientes idóneos deben tener un tumor significativo unilateral ≤ 5 mL, estadio clínico \leq T2b, Gleason $\leq 3+4$ 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 disponible¹².

Intervención guiada por imagen

Las técnicas de ablación focal son intervenciones que necesitan ser guiadas por imagen para su realización. La mayoría de ellas se desarrollan con la ayuda de una ecografía transrectal pero también pueden llevarse a cabo bajo la supervisión de una RM mediante⁹:

- “Método de fusión cognitiva”: consiste en tratar las áreas sospechosas identificadas previamente con RM mediante la ayuda de una ecografía a tiempo real.
- “RM a tiempo real”: la intervención se lleva a cabo dentro del tubo de RM. Este método ha sido utilizado en el tratamiento con láser y recientemente en el tratamiento con ultrasonidos focalizados guiados por resonancia magnética.
- “Fusión RM-ecografía transrectal”: consiste en la superposición digital de las imagen obtenidas en una RM previa sobre las imágenes a tiempo real de un ecografía transrectal.

Tabla 1. Criterios de selección de pacientes ¹²		
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 necesiten tratamiento
Grado tumoral	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 del mismo. De otra forma, deberá ser terapia subtotal
Tacto rectal	Podría ser T1c o T2 o T3a	Con o sin resultado sospechosos. 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.
*: 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.

Técnicas para tratamiento focal

Previamente se han citado las distintas fuentes de energía que se utilizan actualmente para el tratamiento focal de próstata. En el presente informe, las fuentes evaluadas son electroporación irreversible, HIFUs y ablación con láser. A continuación se describen todas estas opciones terapéuticas junto a una breve exposición del resto de fuentes.

Electroporación irreversible

La electroporación irreversible es una técnica no térmica de ablación de tejidos que permite la destrucción celular por medio de una serie de pulsos eléctricos cortos y de alto voltaje, originando nanoporos en la membrana celular que provocan la muerte de la célula por apoptosis^{1,25}.

Entre las ventajas que presenta esta técnica se encuentran las siguientes^{1,26}:

- Naturaleza no térmica.
- Eliminación de los efectos del calor y el frío.
- Una vez colocados los electrodos, es un procedimiento muy rápido (normalmente menos de 5 minutos).
- Dolor escaso o inexistente después del tratamiento gracias a la inflamación mínima que se produce en el procedimiento.
- Resolución rápida de la lesión, debido a la cicatrización que se produce con células que delimitan y eliminan las dañadas.
- Menos eventos adversos con preservación del tejido.

Actualmente, el único sistema de electroporación comercializado es el sistema NanoKnife[®], fabricado por la compañía Angiodynamics Inc. (Angiodynamics, Latham, NY, EE.UU.)²⁵. Su uso indicado es la ablación quirúrgica de tejido blando, empleándose en tumores primarios de hígado, riñón, próstata, pulmón y páncreas, así como en tumores metastáticos de hígado²⁵. Entre sus contraindicaciones debemos destacar^{25,27}:

- Imposibilidad de administrar anestesia general o bloqueo neuromuscular.
- Pacientes portadores de marcapasos o desfibriladores.
- Insuficiencia cardíaca sintomática, arritmia cardíaca o fallo cardíaco.
- Presencia de metal cerca del tumor.
- Coagulopatía.
- Convulsiones recientes.

TÉCNICA

Se trata de un procedimiento similar al del resto de fuentes de energía basadas en su aplicación a través de agujas, con la necesidad de anestesia general, cateterización suprapúbica o ureteral y colocación de electrodos de aguja trasperinealmente bajo control de ultrasonidos transuretrales, utilizando una rejilla de braquiterapia.

Sin embargo, mientras en el resto de técnicas se colocan las agujas en el área a tratar o cerca de ésta, en la electroporación irreversible los electrodos de aguja se sitúan en los márgenes de la lesión con el objetivo de preservar las estructuras circundantes, las cuales no se encuentran dentro del campo eléctrico²⁸.

Debido a la estimulación neuromuscular producida por el campo eléctrico, se pueden originar movimientos incontrolados y dolor, por lo que la electroporación requiere anestesia general y bloqueo muscular. Se deben realizar pruebas de imagen de forma preoperatoria para obtener datos de la forma, volumen y posición exacta de la lesión a tratar. Los electrodos se colocan con una distancia entre ellos de 1,5 — 2 centímetros (cm) para crear el campo eléctrico necesario. Cada ciclo consiste en pulsos cortos de un alto voltaje (90 amperios), esperando un tiempo antes de la aplicación del siguiente ciclo (aproximadamente la duración de un ciclo suele ser de unos 2 minutos). El número de electrodos a utilizar dependerá de la forma y el tamaño de la zona de ablación y su posición se podrá modificar, adaptándola a la lesión^{1,26}.

El riesgo de arritmias debe ser minimizado haciendo coincidir el pulso eléctrico con el período refractario del ciclo cardíaco. Para ello, se utilizan dispositivos de sincronización que detectan la pendiente ascendente de la onda R y envían una señal al sistema de electroporación, que al cabo de 50 milisegundos, libera un pulso de energía (AccuSync[®], AccuSync Medical Research Cop., Mildfor, CT, EE.UU.)²⁶.

Ultrasonido focalizado de alta intensidad

Se trata de un método de ablación focal que consiste en aplicar ondas de sonido sobre los tejidos ocasionando la muerte celular.

Los ultrasonidos localizados de alta intensidad (*high intensity focused ultrasound*, HIFU) 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 atraviesa²⁹. La muerte celular tendrá lugar a temperaturas de entre 80 — 90 °C 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 las fre-

cuencias utilizadas para ellos (1 – 20 MHz); durante su uso como técnica terapéutica^{1,12} las frecuencias son de 0.8 – 3.5 MHz.

El uso de ultrasonidos para tratamiento puede dividirse en dos categorías: de “baja intensidad” ($0,125 \times 10^3 \text{ W/cm}^2$) y de “alta intensidad” ($> 5 \text{ W/cm}^2$). Al aumentar la intensidad de las ondas y focalizarlas en un único punto, los HIFUs permiten el depósito de gran cantidad de energía en el tejido, provocando la destrucción celular mediante la disrupción celular y la necrosis coagulativa^{30,31}. 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 °C) 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 °C) y vaporización que induce la necrosis tisular y su carbonización (> 100 °C). 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^{1,12}.

Actualmente existen tres dispositivos disponibles para el tratamiento focal de cáncer de próstata mediante HIFU^{12,32}:

- 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 de 40 mm³².

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 focal³² que oscila entre los 25 – 45 mm.

Por su parte, el dispositivo Focal One tiene un transductor que cuenta con 16 anillos isocéntricos. Es posible dirigir electrónicamente el haz de ultrasonido y mover el punto focal del transductor a un máximo de ocho puntos diferentes³², que oscilan entre los 32 – 67 mm.

TÉCNICA

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 normal³².

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 HIFUs el riesgo es bajo y ya no se realiza dicha resección de forma común^{1,33}.

Láser

Existen varias formas de hacer referencia a la ablación con láser: terapia fototérmica, terapia láser intersticial y fotocoagulación láser intersticial¹⁶.

Se trata de un procedimiento que utiliza luz láser para depositar fotones de alta energía de forma local en los tejidos, causando la destrucción tisular por calentamiento rápido¹². El efecto fototérmico es resultado de la absorción de energía radiante por parte del tejido adyacente, induciendo una temperatura muy alta en un espacio de tiempo muy corto³⁴; este aumento de temperatura produce daños celulares irreversibles¹. La extensión del daño térmico se mide tanto por la temperatura alcanzada como por el tiempo que se mantiene dicho calentamiento. La desnaturalización proteica ocurrirá con temperaturas por encima de los 60 °C y macroscópicamente aparecerán áreas de necrosis bien definidas rodeadas de un pequeño anillo hemorrágico³⁵.

Al comienzo del uso de esta técnica se empleaba la RM para planear su desarrollo, mientras la colocación de las fibras ópticas láser y el propio procedimiento se desarrollaban bajo la guía de ultrasonidos transrectales. Posteriormente, se utiliza una RM compatible con dicha ablación que permite su monitorización a tiempo real^{1,12,36,37}.

TÉCNICA

Para llevar a cabo el tratamiento con láser es preciso realizar una planimetría dosimétrica computarizada, donde se calcula la distribución de la energía lumínica. Así mismo se debe contar con una fuente de energía láser (láser de diodo con longitud de onda de 980 nm o Nd:YAG) y una fibra óptica de entre 300 — 600 micrómetros de diámetro. Debido a que existe absorción del láser, tanto por el medio acuoso como por la hemoglobina, las longitudes de onda ideales que han de utilizarse^{6,38,39} se encuentran entre los 590 — 1.064 nm.

El paciente ha de encontrarse bajo sedación consciente, con un catéter abierto insertado en la lesión a tratar a través de un abordaje transperineal. Después de verificar su correcto emplazamiento, se inserta una fibra óptica láser con la que se desarrollará el tratamiento.

Otras fuentes de energía

Crioterapia

La congelación de la célula condiciona la histólisis de la misma debido a la creación de cristales intracelulares, a la deshidratación intracelular, a la aparición de cambios en el pH y de alteraciones endoteliales a nivel microvascular que conducen a agregación plaquetaria y microtrombosis¹⁷. Esta técnica se basa en el efecto Joule-Thompson, que consiste en la expansión de un gas al pasar de un compartimiento de alta presión a otro de baja, produciendo así un cambio de temperatura. Concretamente los gases utilizados son el argón para enfriar y el helio para calentar^{12,40}.

Este procedimiento se lleva a cabo utilizando como técnica de imagen la ecografía transrectal y para garantizar la buena colocación de las agujas (criosondas) se realiza una cistoscopia uretral antes de comenzar el tratamiento.

Las criosondas pueden insertarse a través del perineo, con o sin la ayuda de una rejilla de braquiterapia. Estas agujas utilizan gas a presión que congela y descongela el tejido y su pequeño tamaño permite realizar un tratamiento relativamente preciso, de forma que se minimiza el daño a las estructuras vecinas¹⁷. Finalmente, se inserta un sistema de calentamiento uretral que es mantenido durante todo el procedimiento terapéutico.

Para obtener unos resultados óptimos, la literatura recomienda un doble ciclo de congelación-calentamiento, con una congelación rápida hasta alcanzar los -40 °C y posteriormente un calentamiento muy lento^{1,6,41}.

Hasta la fecha, ésta es la técnica de ablación terapéutica más estudiada, sin embargo, las comparaciones entre estudios resultan difíciles ya que no existe una medida consensuada o validada de éxito-fracaso tras la aplicación del tratamiento focal¹⁷. Los datos de seguimiento a corto plazo^{17,19,42} muestran una supervivencia libre de recidiva bioquímica que varía entre el 80 — 96 % y supervivencias libres de enfermedad del 84 % a 3 años^{17,43}. Así mismo, la morbilidad parece disminuir con una superior calidad de vida relacionada con la salud debido a menores tasas de incontinencia, fístulas o disfunción eréctil⁴³.

Radioterapia focal: braquiterapia

Permite tratar volúmenes parciales con alto gradiente de dosis, administrando bajas dosis a estructuras adyacentes con un control oncológico adecuado; esto hace de la braquiterapia una alternativa adaptada al concepto de tratamiento focal. Tres son los escenarios donde tiene cabida como terapia focal⁶:

- El tratamiento con intención curativa de tumores localizados de bajo riesgo con lesión dominante identificable (volumen biológico), como tratamiento focal puro.
- Tratamiento de sobredosificación de la lesión dominante en tumores de riesgo intermedio y alto, dado que la mayoría de las recidivas locales en la localización de la lesión dominante pretratamiento (concepto de terapia diferencial).
- Rescate de recurrencias localizadas después de radioterapia externa o braquiterapia, o incluso cirugía.

La braquiterapia puede ser utilizada de forma focal empleando altas dosis¹² de iridio-192 con implantes permanentes de baja dosis, comúnmente yodina-125 y paladio-103 o más recientemente cesio-131.

Terapia vascular fotodinámica

La terapia fotodinámica utiliza fármacos fotosensibilizantes que se acumulan preferentemente en algunos tejidos¹⁷. Para este procedimiento se necesita la reacción conjunta de 3 componentes: el fármaco fotosensible, la luz con una longitud de onda específica para cada fármaco y el oxígeno tisular o vascular. El fármaco se le administra al paciente por vía oral o intravenosa en su forma inactiva, evitando el contacto con la luz^{12,44,45}. Cuando el fármaco recibe la estimulación luminosa cambia sus particularidades bioquímicas pasando a una forma activa, lo que genera la aparición de radicales superóxido e hidróxido. Los radicales libres provocan daño tisular y endotelial, con trombosis y oclusión vascular rápida y posterior necrosis de la lesión a tratar^{1,12,46}.

Los pacientes son colocados en posición de litotomía y anestesiados con anestesia general. Mediante abordaje transperineal y visualización con ecografía transrectal se insertan las fibras ópticas que suministran luz láser de baja energía, utilizando un molde de braquiterapia para ello¹⁷. Del mismo modo se colocan unas sondas de detección, con el fin de monitorizar el tratamiento, localizadas en próstata, uretra y fascia de Denonvillier o tabique recto-genital^{1,47}.

Seguimiento tras el tratamiento focal

No existen criterios estandarizados para definir la persistencia del cáncer o su progresión, ni tampoco herramientas o algoritmos de seguimiento para monitorizar a los pacientes después de recibir tratamiento focal del cáncer de próstata⁷.

La literatura señala que la mejor forma para evaluar la eficacia oncológica es la realización de una biopsia prostática con abordaje transperineal y cartografiado mediante una plantilla, a los 6 y 12 meses del tratamiento, aceptándose como alternativa para disminuir costes y morbilidad la biopsia prostática transperineal ecodirigida ambulatoria (BPTR-E). Por lo que se refiere al seguimiento, se hace alusión al uso del PSA con mediciones cada 3 meses durante el primer año y luego cada 6 meses. La dificultad del uso de la cinética de PSA para el seguimiento de próstatas parcialmente tratadas hace pensar en las técnicas de imagen como la RMN multiparamétrica o la ecografía con contraste y los nuevos biomarcadores como mejores futuras alternativas para el seguimiento de estos pacientes⁶.

Estado de desarrollo de la tecnología y difusión (aspectos legales)

Según la literatura, la terapia focal, independientemente de la fuente de energía a estudio, se encuentra en fase de desarrollo II (a-b) – III.

El sistema NanoKnife[®] está clasificado por la *Food and Drug Administration* (FDA) como un dispositivo de electrocorte y coagulación de clase II, siendo aprobado para la ablación de tejidos blandos sin especificación de ninguna enfermedad o condición²². En 2008, el sistema NanoKnife obtuvo el marcado CE (*Conformité Européene*), permitiendo así su distribución en la Unión Europea²³. Ese mismo año, la FDA aprobó la realización de un estudio utilizando electroporación irreversible como tratamiento focal del cáncer de próstata.

Los siguientes dispositivos de HIFU están aprobados en Europa para el tratamiento de enfermedades prostáticas, tanto para hipertrofia benigna como para cáncer prostático, y aparecen en la lista de dispositivos médicos con licencia de Canadá (*Health Canada's Medical Devices Active Licence Listing*):

- Sonablate 500 System en el año 2001 (manufacturado por Focus Surgery, Inc, Indianápolis, IN, USA, y distribuido por HIFU, LLLC, Charlotte, NC, USA).
- Ablatherm HIFU en el año 2000 (EDAP TMS S.A., Vaulx-en-Velin, Francia).

En EE.UU. ambos dispositivos están siendo evaluados por la FDA y hasta ahora sólo ha concedido su uso con fines investigadores en cáncer de próstata (*premarket approval*)^{39,40}. Según las páginas web (www.sonacaremedical.com/ y www.ablatherm-hifu.com/) de los distribuidores, el Sonablate 500 se

encuentra en fase de estudio clínico para tratamiento de cáncer de próstata (no se especifica la fase) y Ablatherm HIFU se encuentra en fase II/III.

En el caso del dispositivo FocalOne, éste no ha sido validado aún y no se han publicado los resultados de sus primeros estudios³².

En el caso de ablación prostática mediante terapia con láser, en el año 2001 el dispositivo Modified Lumenis VersaPulse® POWERSUITE® recibió de la FDA la indicación para urología (ablación, resección y enucleación de la próstata, FDA 510(k) n°: k011703). En Europa este dispositivo cuenta también con el marcado CE⁴⁸.

Justificación y Objetivos

Este informe de evaluación ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía bajo petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación, dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

El tratamiento focal del cáncer de próstata como opción terapéutica se presenta como un procedimiento mínimamente invasivo, asociado a una morbilidad menor que la de los tratamientos estándares actuales (cirugía, radioterapia o vigilancia activa, según el riesgo asociado de la enfermedad) y generando menor ansiedad en aquellos pacientes en los que la alternativa consistiría en realizar una vigilancia activa 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.

El objetivo del presente informe es el de dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Qué efectividad y seguridad ofrecen los tratamientos focales —electroporación irreversible, ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) y láser— para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado de riesgo bajo e intermedio?

Los objetivos específicos se centran en valorar la efectividad -en términos de supervivencia, progresión bioquímica, recidiva del tumor, presencia de cáncer clínicamente significativo con necesidad de tratamiento adicional- y seguridad -en términos de aparición de complicaciones- de diferentes modalidades de tratamiento focal del cáncer de próstata órgano-confinado de riesgo bajo-intermedio, como son la electroporación irreversible, la ablación con HIFUs y la termoterapia intersticial con láser.

Metodología

1. Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA^A.

2. Búsqueda

La búsqueda se centró en localizar informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, metanálisis y guías de práctica clínica. En caso de no recuperar ninguno de estos diseños se incluirían ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales con/sin comparador. Las siguientes bases de datos fueron consultadas hasta marzo de 2015: MedLine (a través de OVID), Embase, *Web of Science* y *Cochrane Library*. Para cada una de ellas se elaboraron estrategias específicas, utilizando lenguaje controlado y natural siempre que fue posible. También se buscó en la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA), en la base de datos del *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), en el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), en la plataforma de Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AUnETS), en la página web de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y en el registro de ensayos clínicos *ClinicalTrials.gov* (<http://clinicaltrial.gov>).

Las estrategias de búsqueda se muestran en el Anexo 1.

3. 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 focal de la glándula prostática mediante HIFUs, termoterapia intersticial con láser y electroporación irreversible.
- **Comparación:** con o sin comparador (prostatectomía radical y/o vigilancia activa).

^A Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:507-11.

- **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, metanálisis, ensayos clínicos, estudios de cohortes, casos y controles, series de casos y estudios de coste-efectividad.

Criterios de exclusión:

- Estudios sobre pacientes con cáncer de próstata que ya han recibido tratamiento.
- Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas.
- *Abstracts* de congresos y protocolos de estudios.
- Estudios preclínicos realizados sobre animales, *ex vivo* o *in vitro*.

4. Extracción de los datos

La selección de los artículos se llevó a cabo por dos revisores. Para medir la concordancia entre ambos revisores se calculó el índice kappa (κ), utilizando la siguiente escala de valores:

Tabla 2. Valoración del índice Kappa	
Valor de K	Fuerza de la concordancia
< 0,20	Pobre
0,21 — 0,40	Débil
0,41 — 0,60	Moderada
0,61 — 0,80	Buena
0,81 — 1	Muy buena

El valor obtenido de este índice fue $\kappa = 0,832$, con un error estándar de 0,059 y un intervalo de confianza al 95 % de 0,717 — 0,947, siendo la fuerza de la concordancia muy buena. Las discrepancias fueron discutidas hasta llegar a un consenso.

La extracción de los datos se realizó de forma independiente por dos revisores a partir de formularios previamente diseñados. Las variables recogidas para cada estudio seleccionado durante la extracción de datos

incluyeron 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 (electroporación irreversible, HIFU o láser), 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.

5. Evaluación de la calidad metodológica

Se realizó un análisis crítico de la calidad metodológica de los estudios incluidos en la presente revisión. Para ello se utilizó la herramienta AMSTAR^{B-C} para evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas y metanálisis, las recomendaciones del grupo SIGN^D para estudios primarios y la herramienta diseñada por OSTEBA^E para las series de casos. Para la evaluación del riesgo de sesgo se emplearon las recomendaciones de la Colaboración Cochrane^F y las del grupo SIGN^G para establecer el nivel de evidencia.

^B Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, *et al.* AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009;62:1013-20.

^C Shea B, Bouter LM, Peterson J, Boers M, Andersson N, Ortiz Z, *et al.* External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). *PLoS One.* 2007;2:e1350.

^D Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Checklists [Internet]. Edinburg: Healthcare Improvement Scotland; 2014 [acceso junio 2015]. URL: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>

^E Plataforma Web 2.0 para plantillas de lectura crítica. Fichas de lectura crítica Osteba [Internet]. Vizcaya: Departamento de Salud y Osakidetza; 2011 [acceso junio 2015]. URL: <http://www.lecturacritica.com/es/acceder-a-las-fichas.php>

^F Higgins JPT, Green S (ed). Assessing risk of bias in included studies. En: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [Internet]. London: The Cochrane Collaboration; 2011 [acceso junio 2015]. URL: <http://www.cochrane-handbook.org>

^G Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Annex B: Key to evidence statements and grades of recommendations. EN: SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburg:SIGN; 2014. SIGN publication no. 50.

Resultados

Resultado de la búsqueda

Entre un total de 353 referencias, se localizaron 323 documentos sin duplicados (Anexo 2). Se realizó una primera selección sobre título y resumen, descartándose 266 documentos.

De los 57 estudios que fueron leídos a texto completo, la información procedente de informes de síntesis, revisiones sistemáticas y metanálisis resultaba insuficiente para establecer la efectividad y seguridad del tratamiento focal en cáncer de próstata, ya que no se encontró ningún documento que presentara comparación directa entre tratamiento focal y prostatectomía. Por ello, se decidió seleccionar la revisión sistemática con mayor calidad y fecha de publicación más reciente, que incluyese entre las técnicas a estudio el tratamiento focal de cáncer de próstata con HIFU, IRE y láser, y actualizar sus resultados mediante la inclusión de estudios observacionales sin comparador publicados posteriormente.

Finalmente se seleccionaron 4 artículos para su análisis.

Descripción y calidad de los artículos

De los 4 documentos analizados, 1 fue una revisión sistemática³³ (HIFUs) y 3 estudios primarios, todos ellos series de casos⁴⁹⁻⁵¹ (uno sobre ablación focal prostática mediante electroporación irreversible⁴⁹ y los otros dos sobre aplicación focal de HIFUs^{50,51}).

No se encontró ningún estudio específico sobre ablación focal con láser de holmio en cáncer de próstata.

1. Electroporación irreversible

Serie de casos

Descripción de la población

Valerio *et al.*⁴⁹ elaboraron un estudio de series de casos retrospectivo cuyo objetivo fue la evaluación de la seguridad y la factibilidad del uso de la electroporación irreversible como tratamiento focal del cáncer de próstata.

Para ello se incluyeron 34 pacientes, que presentaron una media de edad de 65 años (desviación estándar, DE, ± 6).

Como requisito para su inclusión en el estudio, los pacientes debían presentar al menos una lesión visible por RM, cuyo resultado concordase con un hallazgo histológico clínicamente significativo de cáncer de próstata. Se consideró clínicamente significativo un valor de Gleason mayor o igual

a 4 y una lesión de 4 milímetros (mm). Entre los datos de los pacientes no se recogió la posible presencia de comorbilidades, pero sí su riesgo según la escala de D'Amico, siendo éste el siguiente:

- 26 % de los pacientes presentaban un riesgo bajo,
- 71 % un riesgo intermedio y
- 3 % un riesgo alto.

En relación a la escala de Gleason, el 26 % presentó valores iguales a 3+3, el 56 % valores de 3+4, el 15 % de 4+3 y el 3 % iguales a 4+4.

La medición de los valores séricos de PSA obtuvo una mediana de 6,1 ng/mL y un rango que osciló entre 4,3 – 7,7 ng/mL.

Descripción de la intervención

La intervención se desarrolló con el empleo del sistema Nanoknife (Angio-Dynamics, Queensbury, NY, EEUU) y con la colocación de electrodos en los márgenes de la lesión utilizando para ello la ayuda de ultrasonidos transrectales.

Los pacientes intervenidos al comienzo del estudio presentaron lesiones con volúmenes pequeños, siendo tratados utilizando 2 electrodos. Conforme los investigadores fueron aumentando su experiencia en el desarrollo de este tratamiento, la IRE focal se fue administrando a pacientes con mayores volúmenes de cáncer prostático, los cuales necesitaron entre 4 y 6 agujas. El volumen a tratar se definió mediante RM e histopatología, con un margen de seguridad entre los 3 – 5 mm. La media de agujas empleadas en esta serie fue de 4, con un rango que osciló entre las 2 – 6 agujas.

Todos los pacientes recibieron profilaxis antibiótica (cefuroxima y gentamicina). La intervención se llevó a cabo bajo anestesia general con bloqueo muscular profundo, por lo que fue necesario mantener una monitorización electrocardiográfica durante todo el proceso.

En 20 pacientes se colocaron dos catéteres, uno uretral y otro suprapúbico, permaneciendo colocados hasta el 3° o 5° día de la intervención. En los otros 14 pacientes sólo se colocó un catéter uretral durante la intervención, retirándolo en el momento de su finalización. El tiempo medio de permanencia con el catéter fue de 3 días, con un rango entre los 0 y los 9 días.

La duración media de la intervención fue de 27 minutos (rango 11 – 55 minutos), siendo el 94 % de los pacientes dados de alta el mismo día de la intervención (solo 2 pacientes permanecieron ingresados una noche).

El periodo de seguimiento tuvo una media de 6 meses, con un rango que osciló entre 1 y 24 meses. Las visitas de seguimiento se sucedieron a la semana, para evaluar los efectos locales del tratamiento, y cada 3 meses con

el fin de medir los niveles séricos de PSA. Para completar el seguimiento se les realizó una RM a los 6 y 24 meses. Los autores no desarrollaron de forma sistemática una verificación histológica de la ablación completa de la lesión para el estudio de la eficacia de la técnica en evaluación.

La enfermedad residual se evaluó comparando las imágenes de la RM postratamiento con las adquiridas antes de su administración. Para definir la enfermedad residual, un radiólogo con experiencia en cada uno de los dos centros, utilizó la escala Likert. Se sospechó de cáncer residual en caso de acumulación rápida de contraste y difusión residual en el área tratada.

Las complicaciones presentadas tras el tratamiento se recogieron por tipos y se clasificaron posteriormente utilizando el *NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* versión 4.0.

Descripción de la calidad

Los estudios con diseño de series de casos presentan el grado más bajo de evidencia científica por no poseer grupo de control con el que poder determinar su efectividad. En este sentido, el estudio analizado⁴⁹ presenta un bajo nivel de evidencia científica que además se ve afectado por otros factores.

En primer lugar, el número de pacientes incluidos en esta serie fue bajo, contando con un total de 34 varones tratados en dos centros médicos diferentes. Posiblemente existieron diferencias en la aplicación de la modalidad terapéutica que no han sido recogidas o explotadas (uso de uno o dos catéteres) y que podrían afectar a los resultados, aunque en todos los pacientes se utilizase el mismo dispositivo. Así mismo, en la descripción de la intervención se ha especificado que los investigadores administraron la electroporación irreversible a volúmenes cada vez mayores, según aumentaba su experiencia en el desarrollo de la técnica, pasando a utilizar hasta 4 y 6 agujas. Esto también podría implicar que la técnica no se realizase de la misma forma en todos los pacientes.

En segundo lugar, el ya limitado tamaño muestral se vio disminuido a la hora de obtener resultados funcionales, midiendo la conservación de la continencia urinaria y de la potencia sexual sólo en aquellos pacientes que presentaban ambas capacidades de forma preoperatoria (70,6 % y 58,8 % del total de la muestra, respectivamente).

Y por último, los autores del estudio no establecieron la realización de una histología de forma sistemática a todos los casos intervenidos. Estos sesgos limitan la posibilidad de realizar conclusiones concluyentes respecto a la eficacia de la electroporación irreversible.

2. Ultrasonidos focalizados de alta intensidad

Revisión sistemática

Valerio *et al.*³³ publicaron una revisión sistemática de la literatura que tuvo como objetivo evaluar la evidencia e identificar las fortalezas, debilidades y puntos de incertidumbre del tratamiento focal del cáncer de próstata para poder servir como guía a futuros estudios de investigación.

Esta revisión se clasificó como de calidad alta, tras su evaluación con el cuestionario propuesto por AMSTAR para revisiones sistemáticas y meta-análisis (Anexo 3). Se le asignó un nivel de evidencia de 1+ (gran calidad metodológica pero inclusión de estudios observacionales sin comparador).

Para la búsqueda bibliográfica, los autores de la misma realizaron una exploración sistemática de la evidencia publicada hasta el 31 de octubre de 2012 a través de MedLine (PubMed), Embase, WOS y la base de datos de revisiones sistemáticas de Cochrane. Utilizaron los términos “*prostatic neoplasm*” OR, “*PCa*” AND “*focal treatment*” OR “*focal therapy*” OR “*tissue-preserving/-preservation*” OR “*subtotal*” OR “*cryosurgery*” OR “*cryotherapy*” OR “*cryoablation*” OR “*high-intensity focused ultrasound ablation*” OR “*HIFU*” OR “*photodynamic therapy*” OR “*PDT*” OR “*laser therapy*” OR “*brachytherapy*”.

Encontraron un total de 30 series de casos relacionadas con el empleo de tratamiento focal en cáncer de próstata localizado. De ellos, 13 emplearon HIFUs y 3 termoterapia intersticial con láser sin especificar que alguno de ellos fuese de holmio, correspondiendo los demás a técnicas de tratamiento focal no incluidas en el presente informe. No hallaron ningún ensayo clínico controlado y aleatorizado sobre el tema, así como ningún estudio publicado con resultados definitivos en el que se empleara la electroporación irreversible.

Para evaluar la calidad de los estudios, los autores de la revisión utilizaron los niveles de evidencia propuestos por el *Oxford Centre for Evidence-based Medicine* de 2009, que se encuentran disponibles en el Anexo 4.

Los resultados obtenidos fueron expresados en función a los siguientes apartados:

- Definición de los candidatos ideales para tratamiento focal.
- Localización de la enfermedad.
- Identificación de las lesiones a tratar.
- Definición de éxito y fracaso en tratamiento focal.
- Morbilidad y resultados relacionados con el control del cáncer tras tratamiento focal del mismo.

Las principales características de los estudios incluidos en esta revisión, así como los resultados obtenidos en la misma, se muestran en las tablas 3, 4 y 5.

Los autores concluyeron que, aunque el tratamiento focal del cáncer de próstata pudiera ser considerado por muchos médicos como una alternativa a la vigilancia activa, no se debería proponer a pacientes con cáncer de bajo riesgo y clínica no significativa, ya que presentan poca probabilidad de beneficio ante cualquier tipo de tratamiento y, en ellos, la terapia focal podría considerarse como un exceso de tratamiento. En el caso de pacientes con cáncer de próstata clínicamente significativo, se necesitarían estudios con mayor nivel de evidencia, en los que se comparase terapia focal y tratamientos radicales.

Tabla 3. Principales características de la población de los estudios incluidos en el estudio de Valerio et al. ³³														
Autor, año	Tecnología			Población					Criterios de selección					Tratamiento previo
	Tipo	Estadio desarrollo (IDEAL)	Ámbito de estudio	N	Edad (a)		DS (r)	Localización	PSA (ng/ml)	Escala Gleason	Nivel de riesgo*			
					M	Mediana								
Madersbacher, 1995	HIFU	1	Primario	29	64	ND	7,2	Unilateral	ND	ND	ND	ND		
Beerlage, 1999	HIFU	1	Primario	14	62		(55-69)	ND	ND	ND	ND	ND		
Souchon, 2003	HIFU	1	Primario	2	ND	ND	ND	Órgano-confinado	ND	ND	ND	ND		
Muto, 2008	HIFU	2a	Primario	29	ND	72	(62-80)	Unilateral	ND	ND	ND	24,1%: deprivación androgénica		
Murat, 2009	HIFU	2a	Primario	56	65,6	ND	ND	Unilateral	ND	ND	Bajo-intermedio	ND		
El Fegoun, 2011	HIFU	2a	Primario	12	70	ND	4,8	Unilateral	≤ 10	≤ 3 + 4	Bajo-intermedio	No		
Ahmed, 2011	HIFU	2a	Primario	20	60,4	ND	5,4	Unilateral	≤ 15	≤ 4 + 3	Bajo-intermedio	No		

N: tamaño muestral; a: años; M: media; DS: desviación estándar; r: rango; *: riesgo utilizando las clasificaciones de D'Amico o el National Comprehensive Cancer Network; ND: no descrito.

Tabla 3. Principales características de la población de los estudios incluidos en el estudio de Valerio et al.³³ Continuación.

Autor, año	Tecnología			Población						Criterios de selección				Tratamiento previo
	Tipo	Estadio desarrollo (IDEAL)	Ámbito de estudio	N	Edad (a)		DS (r)	Localización	PSA (ng/ml)	Escala Gleason	Nivel de riesgo*			
					M	Mediana								
Tay, 2011	HIFU	1	Primario	9	ND	ND	Unilateral	≤ 10	≤ 3 + 3	Bajo	No			
Chopra, 2012	HIFU	1	Primario	8	60	(49-70)	ND	≤ 15	≤ 4 + 3	Bajo-intermedio	No			
Ahmed, 2012	HIFU	2a	Primario	41	ND	(58-66)	Unilateral y bilateral	≤ 15	≤ 4+3	Bajo-intermedio	No			
Dickinson, 2012	HIFU	2a	Primario	88	ND	(48-75)	Unilateral y bilateral	<20	≤ 4+3	Bajo-intermedio	No			
Napoli, 2013	HIFU	1	Primario	5	ND	(50-75)	Unilateral y unifocal	ND	≤ 4+3	Bajo-intermedio	No			
Barret, 2013	HIFU	2b	Primario	21	66,5	ND	Unilateral	<10	≤ 3+3	Bajo	No			

N: tamaño muestral; a: años; M: media; DS: desviación estándar; r: rango; *: riesgo utilizando las clasificaciones de D'Amico o el *National Comprehensive Cancer Network*; ND: no descrito.

Tabla 4. Principales características de la intervención de los estudios incluidos en el estudio de Valerio <i>et al.</i> ³³												
Autor, año	Tecnología	Preintervención				Intervención					Seguimiento	
		Biopsia preoperatoria	Imagen	Criterios de supervivencia*	Tipo de ablación	Anestesia	Estancia hospitalaria; mediana	Media	Mediana	DS	rango	
Madersbacher, 1995	HIFU	ND	ND	ND	Unilateral o en la línea media en tumores localizados por ecografía transrectal	General	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Beerlage, 1999	HIFU	Biopsia transrectal ecodirigida	RM Gammagrafía ósea	ND	Hemiablación total o parcial	General o regional	2 días	ND	8,5 días	ND	7-12	ND
Souchon, 2003	HIFU	ND	RM	ND	Ablación focal de zona periférica	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Muto, 2008	HIFU	Biopsia transrectal ecodirigida	RM	Criterios ASTRO	Hemiablación + ablación focal de la zona periférica contralateral	ND	1 día	ND	34 meses	ND	8-45	ND
Murat, 2009	HIFU	ND	ND	Criterios Phoenix	Hemiablación	ND	ND	ND	42 meses	ND	ND	ND
El Fegoun, 2011	HIFU	ND	TC Gammagrafía ósea	Criterios Phoenix	Hemiablación	ND	ND	ND	10,6 años	ND	7,5-11,1	ND
Ahmed, 2011	HIFU	Mapeo prostático transperineal	RM	ND	Hemiablación	General	1 día	12 meses	ND	ND	ND	ND

*: criterios de supervivencia libre de recidiva bioquímica; ND: no descrito; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; ASTRO: American Society for therapeutic Radiology and Oncology.

Tabla 4. Principales características de la intervención de los estudios incluidos en el estudio de Valerio et al.³³ Continuación.

Autor, año	Tecnología	Preintervención				Intervención					
		Biopsia preoperatoria	Imagen	Criterios de supervivencia*	Tipo de ablación	Anestesia	Estancia hospitalaria; mediana	Seguimiento			
								Media	Mediana	DE	rango
Tay, 2011	HIFU	ND	RM	ND	Uni o multifocal	ND	ND	ND			
Chopra, 2012	HIFU	Biopsia transrectal	RM	ND	Zona periférica	Regional	ND	<2 horas			
Ahmed, 2012	HIFU	Mapeo prostático transperineal	RM	ND	Unilateral o en la línea media en tumores localizados por ecografía transrectal	General	1 día	12 meses			
Dickinson, 2012	HIFU	Mapeo prostático transperineal	RM	Criterios Phoenix y Stuttgart	Hemiablación total o parcial	General	1 día	32 meses			24-69
Napoli, 2013	HIFU	ND	RM	ND	Ablación focal de zona periférica	ND	1 día	9 meses	ND	ND	7-14
Barret, 2013	HIFU	Mapeo prostático transperineal 97 % Biopsia transrectal ecodirigida 100 %	RM	ND	Hemiablación + ablación focal de la zona periférica contralateral (en palo de hockey)	ND	ND	ND			

*: criterios de supervivencia libre de recidiva bioquímica; ND: no descrito; RM: resonancia magnética.

Tabla 5. Principales resultados de los estudios incluidos en el estudio de Valerio et al.³³

Autor, año	Histología posttratamiento, motivo	Presencia de cáncer (%)		Necesidad de Tratamiento secundario	Datos funcionales (%)			Supervivencia		Calidad de vida	Complicaciones (%)
		Cualquier tipo	Clinicamente significativo		Continencia urinaria	Función eréctil	Función intestinal	Global	Cáncer		
Madersbacher, 1995	PR	100 %	ND	ND	ND	ND	ND	100 %	ND	ND	ND
Beerlage, 1999	PR	93 % 29 % tumor residual en área tratada	ND	0 %	ND	ND	Dolor perineal: 100 %	100 %	ND	ND	ND
Souchon, 2003	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Muto, 2008	Protocolo	6 m: 10,7 % 12m: 23,5 %	ND	24 % deprivación hormonal	ND	ND	ND	100 %	ND	ND	ITU: 4 % Estenosis uretral: 4 %
Murat, 2009	ND	ND	ND	34 % reintervención con HIFU	ND	54 %	ND	ND	ND	ND	ND
El Fegoun, 2011	Protocolo	8 %	0 %	8 % reintervención con HIFU 33 % deprivación hormonal	100 %	ND	ND	83 %	100 %	ND	Retención urinaria: 8 % ITU: 16 %

PR: prostatectomía radical; ND: no descrito; m: meses; ITU: infección del tracto urinario

Tabla 5. Principales resultados de los estudios incluidos en el estudio de Valerio et al. ³³ Continuación.											
Autor, año	Histología posttratamiento, motivo	Presencia de cáncer (%)		Necesidad de Tratamiento secundario	Datos funcionales (%)			Supervivencia		Calidad de vida	Complicaciones (%)
		Cualquier tipo	Clinicamente significativo		Continencia urinaria	Función eréctil	Función intestinal	Global	Cáncer		
Ahmed, 2011	Protocolo	11 %	0 %	5 % reintervención con HIFU	95 %	100 %	100 %	100 %	100 %	Sin diferencias significativas pre-post	Estenosis uretral: 5 %
Tay, 2011	ND	0 %	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Chopra, 2012	PR	100 %	75 %	ND	ND	ND	100 %	100 %	100 %	ND	ND
Ahmed, 2012	Protocolo	23 %	8 %	10 % reintervención con HIFU	100 %	86 %	97,7 %	100 %	100 %	Pequeña deterioro	Retención urinaria: 2,4 %
Dickinson, 2012	Protocolo	28 %	14 %	20 % reintervención con HIFU 5 % tratamiento de rescate con RT	Sin pérdidas de orina: 85 %	89 %	Fístula 2,4 %	ND	ND	Pequeño deterioro	ND
Napoli, 2013	RP	100 %	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Barret, 2013	ND	ND	ND	ND	100 %	ND	ND	ND	ND	ND	ND

PR: prostatectomía radical; ND: no descrito; m: meses; RT: radioterapia; ITU: infección del tracto urinario

Ultrasonidos focalizados de alta intensidad

Descripción de la población

Las dos series de casos^{50,51} incluidas en las que se utilizó HIFU como tratamiento focal del cáncer de próstata fueron prospectivas, diferenciándose entre ellas en el tipo de ablación realizada. Por una parte, Van Velthoven *et al.*⁵⁰ pretendieron evaluar la factibilidad y seguridad de la hemiablación prostática con HIFU mientras que Ahmed *et al.*⁵¹ trataron únicamente la lesión índice.

Los criterios de inclusión de ambos estudios tuvieron presente que el cáncer de próstata no debía tener extensión extraprostática, pero presentaron diferencias entre sí relacionadas con la localización del tumor (unilateral⁵⁰ o no especificado⁵¹), el valor sérico de PSA ($< 15 \text{ ng/mL}^{50}$ y $\leq 20 \text{ ng/mL}^{51}$), el nivel de la escala Gleason (cualquier valor⁵⁰ o $\leq 4+3^{51}$) y el estadio clínico incluido (T1c – T2bN0M0⁵⁰ y \leq T3aN0M0⁵¹). Además para la inclusión, la serie de Van Velthoven *et al.*⁵⁰ se estableció la necesidad de que existiera concordancia entre los resultados de una biopsia y los obtenidos en una RM 3 Tesla, multiparamétrica y con contraste, realizada al menos 2 meses después de la toma de la biopsia y los siguientes criterios de exclusión:

- Cáncer bilateral.
- Extensión extraprostática comprobada mediante biopsia.
- Evidencia de metástasis en gammagrafía ósea.
- Intervención quirúrgica a nivel rectal realizada previamente, que impidiera la inserción transrectal de la sonda del HIFU.
- Existencia de una contraindicación para la realización de una RM pélvica.
- Existencia de cualquier contraindicación para la anestesia.
- Presencia de calcificación prostática o quiste, cuya localización interfiriera en el desarrollo efectivo de la terapia focal con HIFU.
- No existencia de concordancia entre los hallazgos en la biopsia y en la RM.
- Alergia al látex.

Finalmente se incluyeron 31 y 56 pacientes^{50,51}, presentando una edad media de 63,9 años (DE: $\pm 5,8$ y rango: 51 – 76)⁵¹ y 70,9 (DE: $\pm 6,2$; mediana 71 años y rango: 55 – 83)⁵⁰.

La medición de los valores séricos de PSA obtuvo una media que osciló entre 5,67 y 7,4 ng/ml. En una de las series⁵¹ también se aportaron datos del motivo para realizar la medición del PSA, resultando en un 12,5 % motivado por la presencia de síntomas de infección en el tracto urinario bajo y en un 87,5 % debido a petición realizada por los propios pacientes.

En relación al resto de características descriptivas de la población, como fueron escala de Gleason, estadio clínico, grupo de riesgo y número y localización de las lesiones, ambas series de casos no resultaron comparables entre sí debido a la presentación de los resultados (como medias globales⁵⁰ o estratificadas por subgrupos⁵¹) o al uso de diferentes escalas (D'Amico⁵⁰ y *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN⁵¹).

Para la escala de Gleason, cuyos datos se mostraron en la serie de Ahmed *et al.*⁵¹ en función al tipo de biopsia realizada a los pacientes, el mayor porcentaje de pacientes (55,9 % y 54,3 %) se obtuvo en el grupo correspondiente al valor de 3+4, tanto en aquellos con biopsia ecodirigida como en el caso de mapeo prostático transperineal, mientras los autores de la serie de Van Velthoven *et al.*⁵⁰ no hicieron estas distinciones, incluyendo el mayor porcentaje de población en el grupo que presentó en la escala un valor menor o igual a 6 (61,3 %).

Para el resto de variables, en la serie de Van Velthoven *et al.*⁵⁰ el número de pacientes en estadio clínico T1 fue de 7 (22,5 %) y en T2 de 24 (77,5 %), mientras que en Ahmed *et al.*⁵¹ el 28,6 % perteneció al estadio T1c, el 16,1 % al T2a, el 32,1 % al T2b, el 19,6 % al T2c y el 3,6 % al T3a. En relación al grupo de riesgo, esta última serie utilizó la escala de la *National Comprehensive Cancer Network*, obteniendo un 83,9 % de su población un riesgo intermedio, mientras que la serie de Van Velthoven *et al.*⁵⁰ emplearon la escala D'Amico con un 54,8 % de su muestra con riesgo bajo. En cuanto a localización de la lesión, Ahmed *et al.*⁵¹ encontraron 12 pacientes con lesión apical, 17 con lesión basal y 2 con lesión en zona de transición. Van Velthoven *et al.*⁵⁰ en lugar de emplear el término localización hablaron de distribución de la enfermedad, obteniendo un 69,6 % de la muestra con lesión bilateral y un 30,4 % con lesión unilateral. En cuanto al número de lesiones halladas en cada paciente, sólo una serie⁵¹ aportó datos al respecto, obteniendo los siguientes:

- 1 lesión en 15 pacientes (26,8 %).
- 2 lesiones en 19 pacientes (33,9 %).
- 3 lesiones en 16 pacientes (28,6 %).
- 4 lesiones en 3 pacientes (5,4 %).
- 5 lesiones en 2 pacientes (3,6 %).
- 6 lesiones en 1 paciente (1,8 %).

Descripción de la intervención

La ablación focal con HIFU se llevó a cabo con el empleo de diferentes aparatos, según la serie de casos analizada:

- Sonablate 500, Focus Surgery, Indianápolis, IN, EEUU⁵¹.
- Ablatherm System, EDAP-TMS, Vauls-en-velin, Francia⁵⁰.

La intervención se realizó bajo anestesia general o regional (epidural), no especificando en ninguna de las dos series el porcentaje de pacientes tratados con cada una de ellas. El estudio de Ahmed *et al.*⁵¹ indicó que la mediana de tiempo total que los pacientes permanecieron bajo los efectos de la anestesia fue de 144,5 minutos, con un rango intercuartílico de 115,5 – 162,25.

El resto de pasos seguidos durante la aplicación del procedimiento sólo fue descrito en una de las series⁵⁰. En ella se especificó que todos los tratamientos aplicados se llevaron a cabo por un único médico con una amplia experiencia previa en el tratamiento con HIFU de la glándula prostática completa. El procedimiento comenzó con la inserción de un catéter Foley de 18 Fr para vaciar la vejiga. A continuación se identificaron los límites del lóbulo prostático a tratar y se definieron los planos sagital y transversal utilizando para ello un sistema integrado de imagen por ultrasonidos. En esta intervención se mantuvo un margen de seguridad de 4 mm cuando las biopsias resultaron positivas en las zonas más altas y se utilizó como margen lateral la cápsula prostática. Al finalizar el procedimiento, se realizó una resección transuretral en el límite del lóbulo tratado para prevenir una posible retención urinaria, así como el desprendimiento de tejido necrótico que pudiese prolongar la necesidad de mantenimiento del catéter. De forma general, dicho catéter fue retirado al segundo día de la intervención y se dio de alta al paciente cuando presentó una función normal de eliminación de orina. El volumen medio de próstata tratado fue de 16,2 centímetros cúbicos (cc) (DE: +/-5,3; mediana: 16,2; rango: 6 – 28,3); lo que en porcentaje supuso una media del 58,4% de la próstata tratada (DE: 10,2; mediana: 58; rango: 39,2 – 75,1).

Aunque, como ya se ha comentado previamente, en la serie de Ahmed *et al.*⁵¹ no se especificaron los pasos seguidos durante la administración del tratamiento, sí que se indicaron una serie de datos relacionados con su desarrollo, algunos de ellos también recogidos en la serie de Van Velthoven *et al.*⁵⁰

- Duración del procedimiento, entendido como el tiempo transcurrido desde la inserción del catéter suprapúbico hasta la finalización del tratamiento focal con HIFU⁵¹: mediana de 114,5 minutos y rango intercuartílico de 90 – 130.
- Zona de aplicación del tratamiento⁵¹:
 - Unilateral en 43 pacientes (76,8 %).
 - Bilateral con extensión a través de la línea media en 13 pacientes (23,2 %).

- Tiempo de permanencia del catéter:
 - En la serie de Ahmed *et al.*⁵¹: mediana de 9 días y rango intercuartílico de 7 – 14.
- En la serie de Van Velthoven *et al.*⁵⁰: media de 2,8 días, con desviación estándar de +/-3,9, mediana de 2 y rango entre 2 – 21.
- Duración de la hospitalización, entendida como el tiempo desde la admisión hasta el alta:
 - En la serie de Ahmed *et al.*⁵¹: mediana de 16 horas y rango intercuartílico de 9 – 28,8.
 - En la serie de Van Velthoven *et al.*⁵⁰: media de 4 días, con desviación estándar de +/-0,8, mediana de 4 y rango entre 2 – 6.
- Tiempo desde la realización del procedimiento terapéutico hasta el alta⁵¹: mediana de 9,5 horas y rango intercuartílico de 5 – 21,8.

El periodo de seguimiento tuvo una duración total de 12 meses para el estudio de Ahmed *et al.*⁵¹, mientras que en la serie de Van Velthoven *et al.*⁵⁰ la duración media del mismo fue de 36,3 meses, con una mediana de 38 meses y un rango que osciló entre los 12 – 61 meses. Las pruebas realizadas durante el seguimiento fueron la revisión clínica y la determinación sérica del PSA a los 1, 3, 6, y 12 meses en ambos estudios, incluyendo además una visita a los 9 meses en el estudio de Ahmed *et al.*⁵¹ y visitas sucesivas cada 6 meses después del primer año de seguimiento en la serie de Van Velthoven *et al.*⁵⁰. En esta última serie⁵⁰, se determinó también el PSA nadir fundamentando este hecho en la presencia de tejido prostático sin tratar (hemiablación prostática). Cuando se obtenía un valor de PSA mayor a 2ng/mL del valor del nadir según los criterios de Phoenix, se procedía a la toma de una biopsia prostática. Por otro lado, en el estudio de Ahmed *et al.*⁵¹ se incluyeron además durante el seguimiento:

- RM con contraste a los 10 – 14 días de la intervención para evaluar el área de ablación mediante la observación del déficit de perfusión en la zona.
- RM seguida de biopsias dirigidas al área tratada a los 6 meses tras el tratamiento, tomando como mínimo una muestra por cada mL de tejido residual.
- Se permitieron biopsias de tejido no tratado si la RM mostraba áreas con sospecha de nueva lesión o bien áreas con signos de progresión.
- Si las biopsias resultaban positivas, se repitió el tratamiento focal con HIFU en el área ya tratada o en áreas no tratadas que mostrasen signos de progresión. En estos casos, la RM se volvía a repetir a los 12 meses.

Sólo una de las dos series de casos incluidas⁵¹ detalló la existencia de pérdidas durante el seguimiento y los motivos de las mismas. Concretamente, se dieron 4 pérdidas a los 6 meses de seguimiento, 2 de ellas por la negativa de los pacientes a realizarse la biopsia después del tratamiento y las otras 2 se debieron a motivos clínicos que impidieron la realización de la misma.

En relación a las variables resultado recogidas por ambos estudios^{50,51} se encontraron las relacionadas con las variables funcionales como función urinaria y eréctil, así como las complicaciones presentadas por la intervención. Para determinar el fallo del tratamiento, Van Velthoven *et al.*⁵⁰ lo definieron como la presencia de una biopsia positiva del área tratada o la necesidad de tratamiento de rescate u hormonal durante el seguimiento, mientras que Ahmed *et al.*⁵¹ no utilizaron esta definición de fallo aunque sí lo analizaron y presentaron entre sus resultados.

Para el resto de variables resultado existió mucha heterogeneidad entre ambas series. Así en una⁵⁰ se recogió supervivencia libre de progresión bioquímica, control local del cáncer y mortalidad, mientras que en la otra⁵¹ se definieron variables primarias y secundarias entre las que se encontraron las siguientes:

- Variables primarias:
 - Efectos adversos genitourinarios en forma de variable compuesta.
 - Calidad de vida (escala *Functional Assessment of cancer therapy-prostate*, FACT-P)
- Variables secundarias:
 - Parámetros histológicos mediante biopsia a los 6 meses.
 - Ausencia de enfermedad clínicamente significativa con RM a los 6 y 12 meses.
 - Descripción de la cinética del PSA seguida de la ablación de la lesión índice.

Descripción de la calidad

Igual que en la anterior intervención, lo primero que debemos tener en cuenta al evaluar la calidad de los estudios incluidos para tratamiento focal con HIFU es que se tratan de series de casos y, por lo tanto, presentan el grado más bajo de evidencia científica por no poseer grupo de control.

Además de este hecho, la calidad de los dos estudios analizados se ve afectada por otros factores. Entre ellos el pequeño tamaño muestral de ambas series^{50,51} (31 y 54 pacientes), las pérdidas durante el seguimiento⁵¹, la falta de enmascaramiento de los datos a la hora de analizarlos^{50,51} y la obtención de resultados que, por diseño de los estudios y falta de homogeneidad entre las variables estudiadas en cada uno de los trabajos, no permiten la generalización de los mismos a otras poblaciones^{50,51}.

Como sucedía con la electroporación irreversible, estos sesgos limitan la posibilidad de realizar conclusiones concluyentes respecto a la eficacia del tratamiento focal con HIFU.

En las tablas 6, y 7 se muestra detalladamente la información relacionada con las características de la población y de la intervención de las series de casos analizadas en la presente revisión.

Tabla 6. Principales características de la población de las series de casos.

Autor, año	Tecnología		Población						PSA (ng/ml)	Escala Gleason	Nivel de riesgo*	Tratamiento previo
	Tipo	Ámbito de estudio	N	Edad (a)		DS (r)	Localización					
				M	Mediana							
Valerio, 2014 ⁴⁹	IRE	Primario 2 centros	34	65	ND	+/-6	ND	Mediana: 6,1 Rango IQ: 4,3—7,7	≥4	Bajo 26 % Intermedio 71 % Alto 3 %	No	
Van Velthoven, 2014 ⁵⁰	HIFU	Primario 1 centro	31	70,9	71	6,2 (55 — 83)	Apical: 38,8 % Basal: 54,8 % Zona de transición: 6,4%	Medía: 5,6 DE: +/-3,1 Mediana: 5,3 Rango: 0,3—11	Medía: 6,3 DE: +/-1 Mediana: 6 Rango: 4-9	Bajo 54,8 % Intermedio 38,7 % Alto 6,5 %	Antiandrógenos Inhibidores de 5- α reductasa	
Ahmed, 2015 ⁵¹	HIFU	ND 1 centro	56	63,9	ND	5,8 (51 — 76)	Unilateral: 30,4 % Bilateral: 69,6 %	Mediana: 7,4 Rango IQ: 5,6—9,5	†	Bajo 12,5 % Intermedio 83,9 % Alto 3,6 %	Inhibidores de 5- α reductasa	

N: tamaño muestral; a: años; M: media; DS: desviación estándar; r: rango; Rango IQ: rango intercuartílico;

*: riesgo utilizando las clasificaciones de D'Amico o el *National Comprehensive Cancer Network*; IRE: electropropración irreversible; ND: no descrito.

†: se incluyeron dos clasificaciones en función a que se tratase de una biopsia guiada por ecografía transrectal o a mapeo transperineal, con los siguientes valores respectivamente: 3+3: 37% vs. 35,5 %; 3+4: 54,3 % vs. 55,9%; 4+3: 8,7 % vs. 8,8 %; 4+4: 0 %

Tabla 7. Principales características de la intervención de las series de casos.														
		Preintervención					Intervención				Seguimiento			
Autor, año	Tecnología	Biopsia preoperatoria	Imagen	Criterios de supervivencia*	Tipo de ablación	Anestesia	Estancia hospitalaria; mediana (r)	Media	Mediana	DE	rango			
Valerio, 2014 ⁴⁹	IRE	Mapeo prostático transperineal o biopsia dirigida con ecografía transrectal	RM multiparamétrica	ND	Unifocal	General	1 día (1-2 días)	6 m	ND	ND	1-24 m			
Van Velthoven, 2014 ⁵⁰	HIFU	Mapeo prostático transperineal o biopsia dirigida con ecografía transrectal	RM multiparamétrica	ND	Hemiablación	General o epidural	Media: 4 días DE: +/-0,8 Mediana: 4 (2-6)	36,3 m	38 m	ND	12-61 m			
Ahmed, 2015 ⁵¹	HIFU	Mapeo prostático transperineal o biopsia dirigida con ecografía transrectal	RM multiparamétrica	ND	Lesión índice	General o epidural	16 horas Rango IQ: 9-28,8	Duración total del seguimiento: 12 m						

IRE: electroporación irreversible; ND: no descrito; RM: resonancia magnética; r: rango; m: meses; DE: desviación estándar.

Principales resultados

Electroporación irreversible

El análisis de los datos funcionales obtenidos por Valerio *et al.*⁴⁹ mostró una preservación de la continencia urinaria del 100 % de los casos que la presentaban al inicio del estudio (24/24 de un total de 34 pacientes incluidos). En cuanto a la preservación de la potencia sexual, se consiguió en el 95 % de los pacientes que la presentaban de forma previa a la intervención (19/20 de un total de 34 pacientes). La función rectal no se investigó de forma sistemática en este estudio durante el seguimiento postratamiento, aún así no se informó de ninguna disfunción rectal.

Los resultados recogidos correspondientes a variables oncológicas fueron los siguientes:

- Volumen de ablación medido con RM: presentó una mediana de 12 mL, con un rango intercuartílico entre 5,6 y 14,5 mL.
- Valor de PSA a los 6 meses posintervención: mediana de 3,4 ng/mL, con rango intercuartílico entre 1,9 y 4,8 ng/mL.
- Necesidad de un tratamiento secundario: fue necesario en 4 pacientes (17 %).
 - 3 de ellos se sometieron a una segunda ablación focal:
 - 1 con electroporación irreversible,
 - 2 con ablación focal con HIFUs.
 - 1 obtuvo confirmación histológica de fallo de la intervención focal y se le practicó una prostatectomía radical.

Ultrasonidos focalizados de alta intensidad

El análisis de la función urinaria tras la intervención focal con HIFU mostró una conservación de la continencia urinaria que osciló entre el 92,6 % en la serie de Ahmed *et al.*⁵¹ a los 12 meses de seguimiento y el 100 % para Van Velthoven *et al.*⁵⁰ al finalizar completamente su estudio (61 meses de seguimiento máximo).

Los resultados del análisis de la función eréctil entre ambas series no resultaron comparables, ya que en una de ellas se administró inhibidores de 5 fosfodiesterasa tras el tratamiento para mejorarla⁵¹ y en otra se suprimió su posible administración al entrar en el estudio⁵⁰. Los datos para cada serie fueron los siguientes:

- Van Velthoven *et al.*⁵⁰ perdieron los datos referentes a la función sexual en 9 pacientes, de forma que realizaron el análisis de esta variable presentando los resultados de dos formas:
 - No teniendo en cuenta las pérdidas: 20 pacientes con capacidad eréctil antes de la intervención.
 - 4/20 pacientes con disfunción eréctil tras hemiablação (20 %).
 - 16/20 pacientes con erecciones satisfactorias para lograr la penetración. Mediana de tiempo para recuperar la erección normal de 4,5 meses y un rango que osciló entre 1 — 12 meses (80 %).
 - Considerando las pérdidas como pacientes con disfunción eréctil tras el tratamiento focal: 29 pacientes con capacidad eréctil antes de la intervención.
 - 13/29 pacientes con disfunción eréctil tras la intervención (44,8 %)
 - 16/29 pacientes con erecciones satisfactorias para lograr la penetración (55,2 %).
- Ahmed *et al.*⁵¹ pasaron de tener un 75,9 % (41/54 pacientes) de población con capacidad eréctil antes de la intervención a un 66,7 % (36/54 pacientes) postratamiento. También registraron un aumento en la administración de inhibidores de 5 fosfodiesterasa que pasó de un 12,7 % (7/54 pacientes) pretratamiento a un 42,6 % (23/54 pacientes) postratamiento.

Sólo una serie de casos⁵⁰ presentó datos sobre función intestinal tras tratamiento focal con HIFU, obteniendo un 0 % de toxicidad rectal a los 12 meses de seguimiento.

En relación a los resultados bioquímicos, de imagen e histológicos, los principales hallazgos fueron los siguientes:

- Disminución significativa ($p < 0,0001$) del nivel sérico de PSA a los 12 meses de seguimiento⁵¹, pasando de 7,4 ng/mL a 2,4 ng/mL.
- Disminución de un 74 % del valor del nadir de PSA⁵⁰, con un valor medio de 1,49 ng/mL (DE: +/-2; mediana: 0,93; rango: 0 — 8,9) y un tiempo medio para conseguir esa disminución de 15,3 semanas (DE: +/-9,6; mediana: 13; rango: 4 — 39).
- Supervivencia libre de progresión bioquímica⁵⁰, con un total de pacientes en riesgo de 29:

- Al año: 100 %
- A los 2 años: 89 %
- A los 3 años: 82,7 %
- Sin presencia histológica en el área tratada de⁵¹:
 - enfermedad clínicamente significativa (Gleason \leq 3+3) en el área tratada en el 84,6 % de la población (44/52 pacientes; intervalo de confianza al 95 % (IC 95%): 70 – 95.
 - cualquier tipo de cáncer en el 65,4 % (34/52 pacientes; IC 95 %: 52,5 – 78,3).
- Presencia de enfermedad clínicamente significativa en el área no tratada⁵¹, diagnosticada mediante biopsias realizadas tras visualización de áreas sospechosas en RM (2 pacientes, 3,8 %)
- Ausencia en ambos lados de la próstata⁵¹ de:
 - enfermedad clínicamente significativa en el 80,8 % de los casos (42/52 pacientes; IC 95 %: 67,5 – 90,4).
 - cualquier tipo de cáncer en el 57,7 % de los casos (30/52 pacientes; IC 95 %: 43,2 – 71,3).
- Ausencia de metástasis⁵⁰ en el 100 % de la muestra.

En cuanto a la necesidad de tratamiento de rescate con deprivación hormonal y/o radioterapia debido a la presencia de enfermedad residual, cada una de las series incluidas informó de 2 casos (4 casos en total), aunque tan sólo el estudio de Ahmed *et al.*⁵¹ aportó algún tipo de información sobre ellos, en este sentido relacionado con el nivel de la escala Gleason que presentaron (Gleason 4+3 y 4+4).

Por último, el tratamiento focal con HIFU mostró un impacto muy pequeño en la calidad de vida⁵¹ de los pacientes al comparar sus resultados antes y después de la intervención ($p = 0,52$).

En la tabla 8 se muestra detalladamente la información relacionada con los principales resultados de las series de casos analizadas en la presente revisión.

Tabla 8. Principales resultados de las series de casos

Autor, año	Histología posttratamiento, motivo	Presencia de cáncer posintervención (%)		Necesidad de Tratamiento secundario	Datos funcionales (%)			Supervivencia	Calidad de vida	Complicaciones (%)
		Cualquier tipo	Clínicamente significativo		Continencia Urinaria*	Función eréctil*	Función intestinal			
Valerio, 2014 ⁴⁹	No sistemática	17,6 %	17 %	4 pacientes (17 %) 2 pacientes ablación con HIFU. 1 paciente ablación con IRE. 1 paciente PR.	100 % (24/24)	95 % (19/20)	100 %	ND	ND	Retención urinaria: 6 % Bridas y/o hematuria: 18 % Disuria: 15 % ITU: 15 %
Van Velthoven, 2014 ⁵⁰	SI PSA > 2	ND	ND	2 pacientes	100 %	55,2 % ^s	0 %	100 % al año 89 % a los 2 años 82,7 % a los 3 años	ND	Retención urinaria: 3,2 % Hematuria: 16,1 % ITU: 9,7 %
Ahmed, 2015 ⁵¹	Por protocolo	57,7 % (30 pacientes)	En área no tratada: 3,8 % (2 pacientes) En ambos lados: 20,2 % (10 pacientes)	2 pacientes (Gleason 4+3 y 4+4)	92,6 %	66,7 %	ND	ND	Cambios estadísticamente no significativos (p = 0,52)	Hematuria inicial: 64,3 % Disuria: 16,1 % ITU: 17,9 %

*: datos referidos al total de pacientes que presentaron continencia y función eréctil al inicio del estudio; ^s datos referidos al análisis considerando las pérdidas como pacientes con disfunción eréctil tras el tratamiento focal; PR: prostatectomía radical; ND: no descrito; m: meses; RT: radioterapia; ITU: infección del tracto urinario.

Riesgos y Seguridad

Electroporación irreversible

Los pacientes tratados con electroporación irreversible⁴⁹ presentaron complicaciones leves (12 casos, 35 % de la muestra) y moderadas (10 casos, 29 % de la muestra) según la escala empleada por la *Common terminology criteria for adverse events* v 4.0 (CTCAE). Las principales complicaciones identificadas fueron:

- Bridas o hematuria: 6 pacientes (18 %).
- Infección del tracto urinario: 5 pacientes (15 %).
- Disuria: 5 pacientes (15 %).
- Retención urinaria: 2 pacientes (6 %).

Ultrasonidos focalizados de alta intensidad

Entre las complicaciones descritas, se hallaron las siguientes:

- Disuria (con cultivo de orina negativo)⁵¹: 9 pacientes (9/56), lo que supuso el 16,1 % de la muestra, con un IC al 95 % de 7,6 — 28,3. La mediana del tiempo de duración de la disuria fue de 31,5 días, con un rango intercuartílico entre 23,8 — 52,8.
- Hematuria:
 - Inicial (sólo el comienzo de la micción presenta hematuria)⁵¹: 36 pacientes (36/56), lo que supuso el 64,3 % de la muestra, con un IC al 95 % de 50,4 — 76,6. La mediana de tiempo de la duración de la hematuria inicial fue de 32 días, con un rango intercuartílico entre 14 — 42.
 - Sin especificar⁵⁰: 5 pacientes que fueron tratados con hidratación oral.
- Sedimento urinario⁵¹: 24 pacientes (24/56), lo que equivaldría al 42,9 % de la muestra, con un IC al 95 % de 29,7 — 55,8, La mediana de tiempo de la persistencia de sedimento urinario fue de 14 días, con un rango intercuartílico entre 7 — 27.
- Infección del tracto urinario (con cultivo de orina positivo): osciló entre los 10 casos de la serie en la que sólo se trató la lesión índice⁵¹ (17,9 % del total, IC 95 %: 8,9 — 30,4) y los 3 de la que realizó hemiablação prostática⁵⁰ (2 de ellos por prostatitis y 1 por balanitis, todos tratados con antibioterapia).
- Retención aguda de orina⁵⁰: 1 caso tratado mediante sondaje.

- Molestias en tracto urinario inferior⁵⁰ en 5 pacientes.
- Estenosis uretral⁵⁰ en 1 paciente.
- Incontinencia urinaria: osciló entre los 2 casos en hemiablação prostática⁵⁰ y los 5 casos en tratamiento de la lesión índice⁵¹.
- Disfunción eréctil: presente en 4 pacientes tratados con hemiablação prostática⁵⁰ y en 5 en el estudio desarrollado por Ahmed *et al.*⁵¹.

Aspectos económicos

Los costes estimados para cada una de las tecnologías evaluadas en este documento han sido extraídos de la literatura analizada. En ninguno de los estudios identificados se han descrito los costes asociados a la necesidad de uso de técnicas de imagen para precisar la caracterización y localización del cáncer con la mayor precisión posible. Así, los valores identificados han sido:

1. Electroporación irreversible. Los precios en dólares con valor del año 2011 para su comercialización en EEUU fueron²⁶:

- Generador Nanoknife: 200.530 dólares.
- Un electrodo de 15 cm: 1.888 dólares.
- Un electrodo de 25 cm: 1.984 dólares.
- Gastos de envío a un determinado lugar: 1.155 dólares.

Los precios en euros con valor del año 2013 para su comercialización en España²², incluyendo cesión del generador Nanoknife, electrodo activador, tres electrodos monopolares, dispositivo de sincronización AccuSync® y asistencia presencial de un experto en el manejo del dispositivo durante la intervención fueron de 13.000 euros más IVA.

2. Ultrasonidos focales de alta intensidad⁴. Según el *Nacional Health Service*⁵² para el año 2006 y aplicando el tipo de cambio oficial a euros en mayo de 2015 (extraído del Banco de España, siendo 1 euro = 0,87335£), el coste unitario del HIFU fue de 6.550,1 euros.

3. Láser de holmio. Al no identificarse ningún estudio en el que esta técnica fuese empleada sobre la población a estudio, no pudo determinarse su coste.

Estudios en marcha

Electroporación irreversible

Multi-center randomized clinical two arm intervention study evaluating irreversible electroporation for the ablation of localized prostate cancer.
NCT01835977.

Estudio fase II sobre la electroporación irreversible en hombres con cáncer de próstata unilateral de riesgo bajo o intermedio para la comparación de la ablación focal con la extendida. Las variables de resultado son calidad de vida, experiencia de los pacientes y eficacia oncológica de la electroporación irreversible como método de ablación a los 5 años de seguimiento.

Fecha de comienzo del estudio: noviembre de 2014.

Fecha estimada de finalización del estudio: enero de 2019.

Estado actual: reclutando pacientes.

The safety and efficacy of irreversible electroporation for the ablation of prostate cancer assessed by procedural related side effects and post prostatectomy histology: a prospective human in-vivo study.
NCT01790451.

Estudio sobre la seguridad y eficacia de la electroporación irreversible como tratamiento focal de cáncer de próstata. Además de su eficacia y seguridad al año de seguimiento, también se pretenden estudiar las complicaciones, calidad de vida y la detección de la zona de ablación mediante RM.

Fecha de comienzo del estudio: agosto 2013.

Fecha estimada de finalización del estudio: octubre 2014.

Estado actual: completado. Pendiente de publicación.

A prospective development study evaluating focal therapy using irreversible electroporation (Nanoknife®) in men with localised prostate cancer.
NCT01726894.

Estudio sobre la seguridad de la electroporación irreversible como tratamiento focal de cáncer de próstata. Además del número de pacientes con aparición de eventos adversos, entre las variables resultado se encontrarán efectos adversos sexuales, de continencia urinaria, rectales, control del cáncer, papel de la RM en el seguimiento de estos pacientes y nivel de ansiedad de los mismos.

Fecha de comienzo del estudio: octubre de 2013.

Fecha estimada de finalización del estudio: agosto de 2015.

Estado actual: activo sin reclutar más pacientes.

Registry of irreversible electroporation for the ablation of prostate cancer with use of Nanoknife device; a multi-center, international registry to evaluate the treatment of prostate cancer in terms of recurrence, functional outcomes and safety.

NCT02255890.

Estudio observacional de la electroporación irreversible como tratamiento focal de cáncer de próstata. Entre sus variables de resultado se encontrarán la recurrencia del cáncer al año y a los 5 años de la intervención, se intentarán establecer las indicaciones para el uso de la electroporación con Nanoknife en el tratamiento del cáncer de próstata y se evaluará la seguridad del procedimiento a través del número de complicaciones y eventos adversos que aparezcan.

Fecha de comienzo del estudio: noviembre de 2014.

Fecha estimada de finalización del estudio: diciembre de 2024.

Estado actual: reclutando pacientes.

A pilot study in human subjects evaluating the use of the Nanoknife System for ablation of prostate cancer in a low risk patient population.

NCT01972867.

Estudio observacional de la electroporación irreversible como tratamiento focal de cáncer de próstata. Entre sus variables de resultado se analizará la aplicabilidad del dispositivo Nanoknife y su efectividad y seguridad a corto plazo (3 meses).

Fecha de comienzo del estudio: noviembre de 2014.

Fecha estimada de finalización del estudio: agosto 2016.

Estado actual: reclutando pacientes.

Ultrasonidos focales de alta intensidad

Intervention trail evaluating focal therapy using high intensity focused ultrasound for the treatment of prostate cancer.

NCT02265159.

Estudio sobre eficacia y seguridad fase II/III de los HIFUs como tratamiento localizado de cáncer de próstata con un seguimiento de 36 meses.

Fecha de comienzo del estudio: mayo de 2014.

Fecha estimada de finalización del estudio: mayo de 2020.

Estado actual: reclutando pacientes.

Focal therapy using high intensity focus ultrasound (Ablatherm®) for localised prostate cancer.

NCT02016040.

Estudio fase II con el objetivo de evaluar la tasa de pacientes sin detección por biopsia de cáncer de próstata localizado 6 meses después de su tratamiento con hemiablación prostática con HIFUs.

Fecha de comienzo del estudio: septiembre 2013.

Fecha estimada de finalización del estudio: septiembre de 2016.

Estado actual: reclutando pacientes.

Terapia inducida por láser de holmio

No se identificó ningún registro que correspondiese a estudios en los que se evaluase el tratamiento focal con láser de holmio del cáncer de próstata localizado de riesgo bajo-intermedio.

Discusión

Actualmente, el tratamiento focal se presenta como una opción intermedia entre el tratamiento radical y la vigilancia activa en el manejo de pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo-moderado. Se empezó a utilizar con el objetivo de reducir la morbilidad asociada con el tratamiento estándar, basado en su aplicación a la totalidad de la glándula prostática (prostatectomía radical y radioterapia)⁷. En este campo se están desarrollando numerosas fuentes de energía diferentes, cuyo objetivo es tratar de mejorar la tasa trifecta compuesta por continencia urinaria, potencia sexual y eficacia oncológica.

Las bases en las que asienta el tratamiento focal parecen sencillas pero hemos visto que su aplicación al cáncer de próstata plantea dificultades relacionadas con la visualización y caracterización de lo que se entiende por cáncer significativo, la determinación de los criterios de selección de los pacientes, la precisión a la hora de localizar el tumor, la necesidad de generar un método exacto de guía para la aplicación de la energía ablativa en el área que se desea tratar, la ausencia de estándares para la evaluación de la eficacia oncológica y finalmente, la necesidad de desarrollar modalidades de vigilancia postratamiento¹².

Cada modalidad energética empleada para la ablación focal del cáncer de próstata tiene sus propias ventajas y desventajas, pero actualmente no se ha probado la superioridad de ninguna de ellas frente a las otras, ni tampoco frente a los tratamientos estándar.

La evidencia obtenida en la presente revisión no recogió ningún dato sobre resultados en salud del tratamiento de estos pacientes con ablación prostática mediante tratamiento focal con láser de holmio. Todos los estudios encontrados sobre esta técnica, en los que se especificaba que se trataba de láser de holmio, hacían referencia a otras patologías, principalmente a hipertrofia benigna de próstata o bien al tratamiento de complicaciones del aparato urinario en tumores malignos de próstata, por lo que no pudo ser incluida entre sus resultados. Durante la búsqueda bibliográfica del presente informe se intentó localizar algún tipo de información sobre el tratamiento focal de este tipo de pacientes utilizando ablación con láser, sin especificar el tipo de láser concreto que se utilizaba para ello. El objetivo de esta exploración no fue la de incluir estos estudios en el análisis de nuestra revisión, sino poder enriquecer la discusión de la misma aportando algo de luz sobre esta fuente de energía. Los trabajos clínicos relacionados con el tratamiento focal mediante láser que se identificaron fueron pocos y consistieron en estudios observacionales, con pequeños tamaños muestrales y aportación

de resultados sólo a corto plazo^{34-36,53-55}. En ellos se detectó una importante variabilidad clínica, fundamentalmente porque la técnica no se encuentra estandarizada y tanto la temperatura alcanzada como la utilización de sondas para limitarla eran dispares entre los distintos estudios⁶. La efectividad y seguridad de esta técnica ha sido publicada en estudios de fase I, en los que no se presentó ningún cambio significativo en la potencia y continencia de los hombres que las presentaban antes de la intervención^{34,36}.

Para las otras dos técnicas terapéuticas (electroporación irreversible e HIFUs), la evidencia científica se obtuvo de series de casos en su totalidad, ya que no se encontró ningún estudio aleatorizado, controlado, cegado y que estableciese comparaciones directas con alguna de las modalidades consideradas como estándares de tratamiento.

Independientemente de la fuente de energía a estudio, los estudios eran de fase II (a-b) — III, presentando por tanto unas características específicas, ya que su diseño trata de responder al objetivo de determinar la seguridad, perfil tóxico y eficacia a corto plazo de la tecnología a estudio^{33,56}.

En el caso de la electroporación irreversible, solo se identificó una serie de casos⁴⁹ que cumplía los criterios de inclusión en el presente trabajo. En ella, los resultados ofrecidos presentaron una media de seguimiento de 6 meses y un rango que osciló entre 1 y 24 meses. Como resultados a corto plazo, la electroporación presentó un 17 % de presencia de cáncer clínicamente significativo con necesidad de tratamiento secundario, un 100 % de pacientes con continencia urinaria y función intestinal y un 95 % con conservación de función eréctil.

En relación al tratamiento focal con HIFUs, la revisión sistemática publicada en 2014 por Valerio *et al.*³³, utilizó como fuente de evidencia científica series de casos para evaluar esta modalidad terapéutica. En ella, los autores llegaron a la conclusión de que se trata de una tecnología cuyo uso no puede ser recomendado hasta que no se realicen estudios con mayor nivel de evidencia, donde se utilicen comparadores con eficacia y seguridad ya establecida y conocida. Las otras dos series de casos^{50,51} analizadas en la presente revisión no modificaron esta conclusión, ya que presentaron las mismas limitaciones metodológicas y unos resultados muy similares a los estudios incluidos en Valerio *et al.*³³. Se observó una necesidad de tratamiento secundario que osciló entre el 3,6 — 34 % de los casos, con una preservación de la continencia urinaria entre el 54 — 100 % y de la función eréctil entre el 55,2 — 89 %. En cuanto a toxicidad intestinal sólo se documentó la aparición de fístulas en el 1 — 2,4 % de los casos. Estos resultados siguen la misma línea que los hallados en trabajos anteriores, donde la disfunción eréctil y la incontinencia urinaria tras el tratamiento focal con HIFUs podían variar entre el 20 — 55 % y el 0 — 10 %, respectivamente¹².

Con respecto a los resultados sobre la seguridad de la terapia focal, tanto electroporación irreversible como HIFUs han presentado un número muy limitado de efectos adversos graves o complicaciones, junto a un bajo porcentaje de efectos colaterales genitourinarios y rectales. Sin embargo, es necesario conocer los resultados a largo plazo en periodos más amplios de seguimiento para poder emplear dichos resultados en la toma de decisiones sobre la efectividad y seguridad de dichas técnicas terapéuticas.

A pesar de la falta de evidencia científica encontrada, cabe señalar la existencia de estudios en marcha sobre HIFUs y electroporación, identificados al explorar la base de datos *clinicaltrial.gov*. Sin embargo, siguen siendo pocos los estudios que establecen comparación con los tratamientos habituales, tales como prostatectomía radical abierta o laparoscópica, radioterapia, vigilancia activa, etc. Los estudios que están desarrollándose actualmente sobre esta modalidad terapéutica deberán ser evaluados en el futuro para obtener más información sobre su efectividad y seguridad.

Finalmente, debemos señalar que en la presente revisión, además de las limitaciones debidas a la calidad de los artículos incluidos, es posible haber incluido un sesgo de publicación, así como un sesgo de selección, aunque para tratar de evitar este último, todo el proceso de elaboración ha sido realizado por dos evaluadores, se ha sistematizado el trabajo y se han utilizado criterios de selección bien establecidos desde la elaboración del protocolo de la misma.

Aspectos éticos, organizativos y sociales

El cáncer de próstata está cada vez más ligado al sobrediagnóstico y sobretratamiento en pacientes que nunca desarrollarían una enfermedad clínicamente significativa durante el resto de su vida. Actualmente, se están utilizando múltiples estrategias para mitigar estas sobreutilizaciones, como nuevas técnicas diagnósticas que permitan la detección de los tumores de grado intermedio y/o alto, y limiten tanto el diagnóstico como el tratamiento de los de riesgo bajo⁸. Además, no hay que olvidar que el objetivo principal del tratamiento ha de ser la erradicación de la enfermedad. Sin embargo, aunque la intención habitual es que el tratamiento sea único, los pacientes han de saber que quizá sea necesario un nuevo tratamiento en el futuro y que han de realizarse biopsias prostáticas durante todo el seguimiento²⁰.

En cuanto a los aspectos económicos y organizativos, no se encontraron datos de costes de tratamiento total ni costes relacionados con el seguimiento. Estos gastos no deberían ser obviados, ya que los potenciales costes asociados al tratamiento focal podrían ser elevados al incluir RM multiparamétrica inicial, mapeo prostático con biopsia y posteriores RM multiparamétricas necesarias para planear, desarrollar y dirigir el tratamien-

to. Todo esto hace probable que el tratamiento focal del cáncer de próstata tuviese un impacto significativo en los sistemas sanitarios de la mayoría de los países⁷.

Futuras líneas de investigaciones

Los resultados a largo plazo de la radioterapia y la prostatectomía radical sí son conocidos pero no podemos decir lo mismo del tratamiento focal³³. Son muchos los estudios previos a esta revisión que ya sugieren la necesidad de mayor investigación en relación al tratamiento focal, en forma de estudios controlados en los que se compare este procedimiento con otras formas de manejo⁵⁷. En ellos se deberían definir claramente los criterios de selección de los pacientes junto a una detallada descripción de los resultados, incluyendo la recurrencia local a largo plazo. También consideran que para valorar la supervivencia a largo plazo se debería contar con periodos de seguimiento de al menos 15 años para mostrar cualquier diferencia entre ambos tratamientos³³.

Hasta que no se demuestre la eficacia de las terapias focales en el cáncer de próstata a través de estudios longitudinales y se determine su tasa trifecta (efectividad del tratamiento, control urinario y preservación de la función eréctil), seguirán existiendo dudas sobre la elección de tratamiento para los pacientes⁵⁸.

Conclusiones

Se incluyeron 4 estudios que analizaban la efectividad y seguridad del tratamiento focal con electroporación irreversible e HIFU en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo-intermedio. No se encontró ningún estudio en el que se realizara ablación focal inducida por láser de holmio en cáncer de próstata. Tampoco se identificó ningún estudio que comparase de forma directa y prospectiva estos tratamientos alternativos con prostatectomía abierta, ni con ningún otro tipo de tratamiento. Tanto la revisión sistemática incluida como los estudios primarios consistieron en series de casos sin comparador.

El tratamiento focal del cáncer de próstata mediante electroporación irreversible e HIFU es una opción terapéutica que se encuentra aún en fase de estudio y que, por cuestiones metodológicas y de diseño, no permite elaborar recomendaciones sobre su utilización en la práctica clínica.

Resulta necesaria la elaboración de nuevos estudios prospectivos, controlados, aleatorizados y que establezcan comparaciones directas con otros tratamientos para poder determinar la relevancia de la ablación prostática mediante electroporación irreversible, HIFUs y terapia con láser de holmio en el tratamiento del cáncer localizado de próstata.

Referencias

1. 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.* 2014;14:1359-67.
2. American Cancer Society (ACS). Cancer facts and figures 2012. Atlanta (GA): ACS; 2012.
3. Siegle R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:10-29.
4. Baños E, Martín JE, Romero A, Beltrán C. Nuevos tratamientos para el cáncer de próstata localizado versus prostatectomía. Revisión sistemática. Ablación por crioterapia, HIFU y láser. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2013.
5. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Cruijsen IW, Damhuis RA, Schröder FH, *et al.* Lead times and overdetection due to prostate specific antigen screening: estimates from the European randomized study of screening for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:868-78.
6. Gómez-Veiga F, Martínez-Breijo S, Solsona-Narbón E, Hernández C, Ciudin A, Risbal MJ, *et al.* Terapia focal en cáncer de próstata. Alternativas de tratamiento. *Actas Urol Esp.* 2014;38:465-75.
7. Giannarini G, Gandaglia G. Will focal therapy remain only an attractive illusion for the primary treatment of prostate cancer? *J Clin Oncol.* 2014;13:1299-301.
8. Wenger H, Yousuf A, Oto A, Eggener S. Laser ablation as focal therapy for prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2014;24:236-40.
9. Van den Bos W, Muller BG, Ehdaie B, Scardino P, De la Rosette JJMCH. What is still needed to make focal therapy an accepted segment of standard therapy? *Curr Opin Urol.* 2014;24:247-55.
10. Naghumi 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.* 2003;170:459-63.
11. 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.* 2013;14:11816-29.

12. Marien A, Gill I, Ukimura O, Betrouni N, Villers A. Target ablation—Image-guided therapy in prostate cancer. *Urol Oncol.* 2014;32:912-23.
13. 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.* 2011;185:869-75.
14. Ahmed HU, Arya M, Freeman A, Emberton M. Do low-grade and low-volume prostate cancers bear the hallmarks of malignancy? *Lancet Oncol.* 2012;13:e509-17.
15. Karavitakis M, Winkler M, Abel P, Livni N, Beckley I, Ahmed HU. Histological characteristic of the index lesion in whole-mount radical prostatectomy specimens: implications for focal therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2011;14:46-52.
16. Lee T, Mendhiratta N, Sperling D, Lepor H. Focal laser ablation for localized prostate cancer: principles, clinical trials and our initial experience. *Rev Urol.* 2014;16:55-66.
17. Lecornet E, Ahmed HU, Moore C, Emberton M. Terapia focal en cáncer de próstata: una estrategia para solucionar el problema del sobretratamiento. *Arch Esp Urol.* 2010;63:845-52.
18. 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? *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6:197-206.
19. Polascik TJ, Mouraviev V. Focal therapy for prostate cancer is a reasonable treatment option in properly selected patients. *Urology.* 2009;74:726-30.
20. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, *et al.* Guía clínica sobre el cancer de prostate. European Association of Urology; 2010.
21. Ayres BE, Montgomery BS, Barber NJ, Pereira N, Langley SE, Denham P, *et al.* The role of transperineal template prostate biopsies in restaging men with prostate cancer management by active surveillance. *BJU Int.* 2012;109:1170-6.
22. Turbey B, Pinto PA, Mani H, Bernardo M, Pang Y, McKinney YL, *et al.* Prostate cancer value of multiparametric MR imaging at 3T for detection-histological correlation. *Radiology.* 2010;255:89-99.
23. Pinto PA, Chung PH, Rastinehad AR, Baccala Jr AA, Kruecker J, Benjamien CJ, *et al.* Magnetic resonance imaging/ultrasounds fusion guided

- prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlate with multiparametric magnetic resonance imaging. *J Urol*. 2011;186:1281-5.
24. Langley S, Ahmed HU, Al-Qaisieh B, Bostwick D, Dickinson L, Gómez Veiga F, *et al*. Report of a consensus meeting of focal low dose rate brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int*. 2012;109:7-16.
 25. Villamarín B, Atienza G. Efectividad y seguridad de la electroporación irreversible en el tratamiento de los cánceres de páncreas e hígado. Revisión sistemática. Santiago de Compostela: Conselleria de Sanidade, Axencia de Avaliacion de Tecnoloxias Sanitarias de Galicia, Avalia-t: 2014. Serie Avaliacion de Tecnoloxias. Consultas Técnicas; CT2014/01.
 26. ECRI Institute. Irreversible electroporation (Nanoknife System) for treating malignant solid primary tumors and metastases to the liver. Plymouth Meeting, PA: ECRI Institute; 2013. Emerging technology evidence report.
 27. Kasivisvanathan V, Thapar A, Oskrochi Y, Picard J, Leen EL. Irreversible electroporation for focal ablation at the porta hepatis. *Cardiovas Intervent Radiol*. 2012;35:1531-4.
 28. Li W, Fan Q, Ji Z, *et al*. The effects of irreversible electroporation (IRE) on nerves. *PLoS One*. 2011;6:e18831-38.
 29. Nomura T, Mimata H. Focal therapy in the management of prostate cancer: an emerging approach for localized prostate cancer [Internet]. *Adv Urol*. 2012 [acceso julio 2015]: 391437. URL: <http://www.hindawi.com/journals/au/2012/391437/>
 30. Bozzini G, Colin P, Nevoux P, Villers A, Mordon S, Betrouni N. Focal therapy of prostate cancer: energies and procedures. *Urol Oncol*. 2013;31:155-67.
 31. Ter Haar G. Therapeutic applications of ultrasound. *Prog Biophys Mol Biol*. 2007;93:111-29.
 32. Crouzet S, Rouviere O, Martin X, Gelet A. High-intensity focused ultrasound as focal therapy of prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2014;24:225-30.
 33. 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 Urol*. 2014;66:732-51.

34. Lindner U, Weersink RA, Haider MA, Gertner MR, Davidson SR, Atri M, *et al.* Image guided photothermal focal therapy for localized prostate cancer: phase I trial. *J Urol.* 2009;182:1371-7.
35. Lindner U, Lawrentschuk N, Weersink RA, Davidson SR, Raz O, Hlasny E, *et al.* Focal laser ablation for prostate cancer followed by radical prostatectomy: validation of focal therapy and imaging accuracy. *Eur Urol.* 2010;57:1111-4.
36. Oto A, Sethi I, Karczmar G, McNichols R, Ivancevic MK, Stadler WM, *et al.* MR imaging-guided focal laser ablation for prostate cancer: phase I trial. *Radiology.* 2013;267:932-40.
37. Lindner U, Davidson SRH, Fleshner NE, Finelli A, Zlotta AR, Jewett MAS, *et al.* Initial results of MR guided laser focal therapy for prostate cancer. *J Urol.* 2013;189:e227-8.
38. Marga MF, Colin P, Nevoux P, Mordon SR, Betrouni N. Focal laser ablation of prostate cancer: numerical simulation of temperature and damage distribution. *Biomed Eng Online.* 2011;10:45-67.
39. Colin P, Nevoux P, Marga M, Auger F, Leroy X, Villers A, *et al.* Focal laser interstitial thermotherapy (LITT) at 980 nm for prostate cancer: treatment feasibility in Dunning R3327-AT2 rat prostate tumour. *BJU Int.* 2012;109:452-8.
40. Bahn DK, Silverman PD. Focal cryoablation of prostate: a review. *SCI WORLD J.* 2008;8:486-91.
41. Babaian RJ, Donnelly B, Bahn D, Baust JG, Dineen M, Ellis D, *et al.* Best practice statement on cryosurgery for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol.* 2008;180:1993-2004.
42. Onik G, Vaughan D, Lotenfoe R, Dineen K, Brady J. The male lumpectomy: focal therapy for prostate cancer using cryoablation results in 48 patients with at least 2-year follow-up. *Urol Oncol.* 2008;26:500-5.
43. Ritch CR, Katz AE. Prostate criotherapy: current status. *Curr Opin Urol.* 2009;19:177-81.
44. Kasivisvanathan V, Emberton M, Ahmed HU. Focal therapy for prostate cancer: rationale and treatment opportunities. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2013;25:461-73.
45. Betrouni N, Lopes R, Puech P, Colin P, Mordon S. A model to estimate the outcome of prostate cancer photodynamic therapy with TOOKAD Soluble WST11. *Phys Med Biol.* 2011;56:4771-83.

46. Preise D, Scherz A, Salomon Y. Antitumor immunity promoted by vascular occluding therapy: lessons from vascular-targeted photodynamic therapy (VTP). *Photochem Photobiol Sci*. 2011;10:681-8.
47. Azzouzi AR, Barret E, Moore CM, Villers A, Allen C, Scherz A, *et al*. TOOKAD® soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer. *BJU Int*. 2013;112:766-74.
48. Paz L, Atienza G. Tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata mediante enucleación con láser holmio. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliacion de Tecnoloxias Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2009. Serie de Avaliacion de tecnoloxias. Consultas Técnicas. CT2009/01.
49. Valerio M, Stricker PD, Ahmed HU, Dickinson L, Ponsky L, Shnier R, *et al*. Initial assessment of safety and clinical feasibility of irreversible electroporation in the focal treatment of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2014;17:343-7.
50. Van Velthoven R, Aoun F, Limani K, Narahari K, Lemort M, Peltier A. Primary zonal high intensity focused ultrasound for prostate cancer: results of a prospective phase IIa feasibility study [Internet]. *Prostate cancer*. 2014 [acceso julio 2015]: 756189. URL: <http://www.hindawi.com/journals/pc/2014/756189/>
51. Ahmed HU, Dickinson L, Charman S, Weir S, McCartan N, Hindley RG, *et al*. Focal ablation targeted to the index lesion in multifocal localised prostate cancer: a prospective development study [Internet]. *Eur Urol*. 2015 [acceso julio 2015]. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283815000731>.
52. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Prostate Cancer: diagnosis and treatment*. Londres: NICE; 2008.
53. Atri M, Gertner MR, Haider MA, Weersink RA, Trachtenberg J. Contrast-enhanced ultrasonography for real-time monitoring of interstitial laser thermal therapy in the focal treatment of prostate cancer. *Can Urol Assoc J*. 2009;3:125-30.
54. Raz O, Haider MA, Davidson SRH, Linder U, Hlasny E, Weersink R, *et al*. Real-time magnetic resonance imaging-guided focal laser therapy in patients with low-risk prostate cancer. *Eur Urol*. 2010;58:173-7.

55. Woodrum DA, Mynderse LA, Gorny KR, Amrami KK, McNichols RJ, Callstrom MR. 3.0 T MR-guided laser ablation of a prostate cancer recurrence in the postsurgical prostate bed. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22:929-34.
56. McCulloch P, Cook JA, Altman DG, IDEAL Group. IDEAL framework for surgical innovation 1: the idea and development stages. *BMJ.* 2013;346:e3012.
57. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Focal therapy using high intensity focused ultrasound for localised prostate cancer. London: NICE; 2012. NICE interventional procedure guidance 424.
58. Sankineni S, Wood BJ, Rais-Bahrami S, Walton A, Hoang AN, Pinto PA, *et al.* Image guided focal therapy for prostate cancer. *Diagn Interv Radiol.* 2014;20:492-7.

Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda

Medline

Database: Ovid MEDLINE(R) without Revisions <1996 to March Week 2 2015>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <March 12, 2015>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <March 12, 2015>

- 1 Prostatic Neoplasms/
- 2 (prostat\$ adj5 (carcinoma or cancer or malignant or tumor?r)).ti,ab.
- 3 1 or 2
- 4 Prostate/
- 5 (prostate? or prostatic).ti,ab.
- 6 4 or 5
- 7 Neoplasms/di, dt, rt, su, th [Diagnosis, Drug Therapy, Radiotherapy, Surgery, Therapy]
- 8 (carcinoma or cancer or malignant or tumor?r).ti,ab.
- 9 7 or 8
- 10 6 and 9
- 11 3 or 10
- 12 focal.ti,ab.
- 13 ((laser adj2 therapy) or (ultrasound or HIFU) or electroporation or IRE).mp.
- 14 12 and 13
- 15 11 and 14

EMBASE

- #1. 'prostate tumor'/de OR 'prostate cancer'/exp
- #2. (prostat* NEAR/5 (carcinoma OR cancer OR malignant OR tumor OR tumour)):ab,ti
- #3. #1 OR #2
- #4. 'prostate'/exp OR prostate\$:ab,ti OR prostatic:ab,ti
- #5. 'neoplasm'/de OR carcinoma:ab,ti OR cancer:ab,ti OR malignant:ab,ti OR tumor:ab,ti OR tumour:ab,ti
- #6. #4 OR #5
- #7. #3 OR #6

- #8. laser NEAR/2 therapy OR laser NEAR/2 treatment OR 'ultrasound'/exp OR ultrasound OR 'hifu'/exp OR hifu OR 'electroporation'/exp OR electroporation OR ire
- #9. focal:ab,ti
- #10. #8 AND #9
- #11. #7 AND #10
- #12. #11 NOT [medline]/lim
- #13. #12 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'short survey'/it)

Cochrane

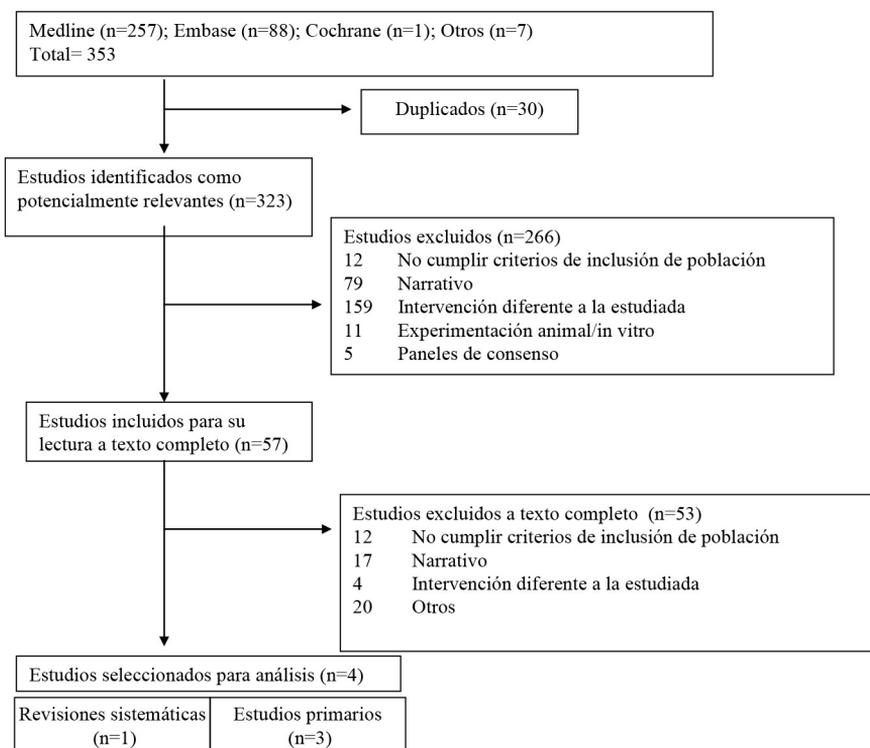
- #1 MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees
- #2 carcinoma or cancer or malignant or tumor or tumour:ti,ab,kw and prostat*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #3 #1 or #2
- #4 MeSH descriptor: [Prostate] explode all trees
- #5 (prostate* or prostatic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #6 #4 or #5
- #7 MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnosis - DI, Drug therapy - DT, Radiotherapy - RT, Surgery - SU, Therapy - TH]
- #8 carcinoma or cancer or malignant or tumor or tumour:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #9 #7 or #8
- #10 #6 and #9
- #11 #3 or #10
- #12 ((laser adj2 therapy) or (laser adj2 treatment) or (ultrasound or HIFU) or electroporation or IRE):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #13 "focal":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #14 #12 and #13
- #15 #11 and #14

Términos de búsqueda en el resto de fuentes consultadas.

Introducción de los siguientes descriptores y lenguaje libre

- Prostatic Neoplasms
- Prostate cancer
- Focal treatment
- Focal therapy
- Irreversible electroporation
- Laser Therapy
- Thermal Therapy
- High-Intensity Focused Ultrasound ablation OR HIFU

Anexo 2. Diagrama de flujo



Anexo 3. Evaluación de calidad de la revisión sistemática incluida.

Tabla 9. Evaluación de la revisión sistemática con AMSTAR³³

1.	¿Se brindó un diseño a priori?	No
2.	¿Hubo selección de estudios y extracción de datos por duplicado?	Sí
3.	¿Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura?	Sí
4.	¿Se usó el estado de publicación (ej. literatura gris) como un criterio de inclusión?	Sí
5.	¿Se proporcionó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?	Parcialmente
6.	¿Fueron suministradas las características de los estudios incluidos?	Sí
7.	¿Fue valorada y documentada la calidad científica de los estudios incluidos?	Sí
8.	¿Fue usada apropiadamente la calidad científica de los estudios incluidos para formular las conclusiones?	Sí
9.	¿Fueron apropiados los métodos utilizados para combinar los resultados de los estudios?	Sí
10.	¿Fue valorada la probabilidad de sesgo de publicación?	Sí
11.	¿Fue incluido el conflicto de intereses?	Sí

Anexo 4. Niveles de evidencia según el *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*.

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity*) of RCTs.	SR (with homogeneity* of inception cohort studies; CDR** validated in different populations.	SR (with homogeneity* of Level 1 diagnostic studies; CDR** with 1b studies from different clinical centres.	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies.	SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies.
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval [†])	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR** validated in a single population.	Validating** cohort study with good**** reference standards; or CDR** tested within one clinical centre.	Prospective cohort study with good follow-up****	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses.
1c	All or none§	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts***	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses ^(****)
2a	SR (with homogeneity*) of cohort studies	SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity*) of Level > 2 diagnostic studies.	SR (with homogeneity*) of 2b and better studies	SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., < 80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; derivation of CDR** validated on split-sample\$\$\$ only	Exploratory** cohort study with good**** reference standards; CDR** after derivation, or validated only on split-samples\$\$\$ or databases.	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses.

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study	Economic and decision analyses
2c	"Outcomes" research; ecological studies.	"Outcomes" research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity*) of case-control studies		SR (with homogeneity*) of 3b and better studies.	SR (with homogeneity* of 3b and better studies.	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies.
3b	Individual case-control study.		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies\$\$)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis.
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal on economic theory or "first principles".

Fuente: 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 Urol. 2014;66:732-51.

Anexo 5. Plantillas de lectura crítica de OSTEBA para series de casos.

Electroporación irreversible.

1. REFERENCIA

Título del artículo.

Initial assessment of safety and clinical feasibility of irreversible electroporation in the focal treatment of prostate cancer.

Cita bibliográfica.

Valerio M, Stricker PD, Ahmed HU, Dickinson L, Ponsky L, Shnier R. Initial assessment of safety and clinical feasibility of irreversible electroporation in the focal treatment of prostate cancer. Prostate Cancer P D. 2014; e1-5.

Fecha: 10-04-2015

PREGUNTA INVESTIGACIÓN (sí, no, no sé).

¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio?

Sí

¿Se indica la enfermedad/intervención objeto de estudio?

Sí

¿Se indican los efectos que se quieren estudiar?

Sí

El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida (muy bien, bien, regular, mal).

Muy bien

2. MÉTODO.

2.1. PARTICIPANTES (sí, no, no sé).

¿Se describe el método de selección de los participantes?

Sí

¿Se especifican los criterios de inclusión?

Sí

¿Se especifican los criterios de exclusión?

No

¿El procedimiento de selección fue idéntico en todos los grupos?

No procede

¿Se incluyeron en el estudio todos los casos seleccionados?. Anotar el número de pacientes no incluidos.

Sí

¿Se indican las causas por las que no se incluyó a estos pacientes?

No procede

¿Se indican las características de los pacientes no incluidos?

No procede

¿Se indica el número de participantes/grupo?

Sí

¿Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra?

No

¿Están bien descritas las características de los participantes?

Sí

¿Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés?

Sí

Resumen: Los participantes seleccionados son adecuados.

Sí

2.2. INTERVENCIÓN (sí, no, no sé).

¿Está bien descrita la intervención a estudio?

Sí

¿A todos los participantes se les midieron las mismas variables?

Sí

¿Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida?

Sí

Resumen: ¿la intervención se aplica de forma rigurosa?

Sí

2.3. SEGUIMIENTO (sí, no, no sé).

¿Se indica el periodo de seguimiento?

Sí

¿Se produjeron pérdidas? Anotar el número.

No

¿Se indican las características de las pérdidas?

No procede

¿Las pérdidas fueron similares en todos los grupos?

No procede

¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información?

No

¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos?

No

Resumen: ¿El seguimiento es adecuado?

Sí

La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio (muy bien, bien, regular, mal)

Bien

3. RESULTADOS (sí, no, no sé).

¿Hay una descripción detallada de los resultados?

Sí

¿Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales?

Sí

¿Se realiza un análisis estadístico adecuado?

Sí

Los resultados del estudio están claramente descritos (muy bien, bien, regular, mal).

Muy bien

4. CONCLUSIONES (sí, no, no sé)

¿Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio?

Sí

Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio (muy bien, bien, regular, mal).

Muy bien

5. CONFLICTO DE INTERÉS (sí, no, no sé)

¿Se menciona la fuente de financiación?

No

¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés?

Sí

Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio? (muy bien, bien, regular, mal)

Bien

6. VALIDEZ EXTERNA

Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa (muy bien, bien, regular, mal).

Regular

7. CALIDAD DE LA EVIDENCIA (muy bien, bien, regular, mal)

Este es un resumen de lo que has contestado hasta ahora:

PREGUNTA: el estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida.

Muy bien

MÉTODO: la metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.

Muy bien

RESULTADOS: los resultados del estudio están claramente descritos.

Muy bien

CONCLUSIONES: las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.

Muy bien

CONFLICTOS DE INTERÉS: los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?

Bien

VALIDEZ EXTERNA: los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa.

Regular

CALIDAD DE LA EVIDENCIA: la mayoría de los criterios se cumplen muy bien o bien, por lo que su calidad como serie de casos es alta.

Ultrasonidos focalizados de alta intensidad:

1. REFERENCIA

Título del artículo.

Primary zonal high intensity focused ultrasound for prostate cancer: results of a prospective phase IIa feasibility study.

Cita bibliográfica.

Van Velthoven R, Aoun F, Limani K, Narahari K, Lemort M, Peltier A. Primary zonal high intensity focused ultrasound for prostate cancer: results of a prospective phase IIa feasibility study. Prostate Cancer. 2014;e1-6.

Fecha: 07-04-2015

PREGUNTA INVESTIGACIÓN (sí, no, no sé).

¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio?

Sí

¿Se indica la enfermedad/intervención objeto de estudio?

Sí

¿Se indican los efectos que se quieren estudiar?

Sí

El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida (muy bien, bien, regular, mal).

Muy bien

2. MÉTODO.

2.1. PARTICIPANTES (sí, no, no sé).

¿Se describe el método de selección de los participantes?

Sí

¿Se especifican los criterios de inclusión?

Sí

¿Se especifican los criterios de exclusión?

Sí

¿El procedimiento de selección fue idéntico en todos los grupos?

Sí

¿Se incluyeron en el estudio todos los casos seleccionados?. Anotar el número de pacientes no incluidos.

Sí

¿Se indican las causas por las que no se incluyó a estos pacientes?

No procede

¿Se indican las características de los pacientes no incluidos?

No procede

¿Se indica el número de participantes/grupo?

Sí

¿Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra?

No

¿Están bien descritas las características de los participantes?

Sí

¿Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés?

Sí

Resumen: Los participantes seleccionados son adecuados.

Sí

2.2. INTERVENCIÓN (sí, no, no sé).

¿Está bien descrita la intervención a estudio?

Sí

¿A todos los participantes se les midieron las mismas variables?

Sí

¿Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida?

Sí

Resumen: ¿la intervención se aplica de forma rigurosa?

Sí

2.3. SEGUIMIENTO (sí, no, no sé).

¿Se indica el periodo de seguimiento?

Sí

¿Se produjeron pérdidas? Anotar el número.

Sí, 4 pacientes

¿Se indican las características de las pérdidas?

Sí

¿Las pérdidas fueron similares en todos los grupos?

No procede

¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información?

No

¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos?

No

Resumen: ¿El seguimiento es adecuado?

Sí

La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio (muy bien, bien, regular, mal)

Bien

3. RESULTADOS (sí, no, no sé).

¿Hay una descripción detallada de los resultados?

Sí

¿Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales?

Sí

¿Se realiza un análisis estadístico adecuado?

Sí

Los resultados del estudio están claramente descritos (muy bien, bien, regular, mal).

Muy bien

4. CONCLUSIONES (sí, no, no sé)

¿Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio?

Sí

Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio (muy bien, bien, regular, mal).

Muy bien

5. CONFLICTO DE INTERÉS (sí, no, no sé)

¿Se menciona la fuente de financiación?

No

¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés?

Sí

Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio? (muy bien, bien, regular, mal)

Muy bien

6. VALIDEZ EXTERNA

Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa (muy bien, bien, regular, mal).

Regular

7. CALIDAD DE LA EVIDENCIA (muy bien, bien, regular, mal)

Este es un resumen de lo que has contestado hasta ahora:

PREGUNTA: el estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida.

Muy bien

MÉTODO: la metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.

Muy bien

RESULTADOS: los resultados del estudio están claramente descritos.

Muy bien.

CONCLUSIONES: las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.

Muy bien

CONFLICTOS DE INTERÉS: los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?

Bien

VALIDEZ EXTERNA: los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa.

Regular

CALIDAD DE LA EVIDENCIA: la mayoría de los criterios se cumplen muy bien o bien, por lo que su calidad como serie de casos es alta.

1. REFERENCIA

Título del artículo.

Focal ablation targeted to the index lesion in multifocal localised prostate cancer: a prospective development study.

Cita bibliográfica.

Ahmed HU, Dickinson L, Charman S, Weir S, McCartan N, Hindley RG, *et al.* Focal ablation targeted to the index lesion in multifocal localised prostate cancer: a prospective development study [Internet]. *Eur Urol.* 2015 [acceso julio 2015]. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283815000731>

Fecha: 08-04-2015

PREGUNTA INVESTIGACIÓN (sí, no, no sé).

¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio?

Sí

¿Se indica la enfermedad/intervención objeto de estudio?

Sí

¿Se indican los efectos que se quieren estudiar?

Sí

El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida (muy bien, bien, regular, mal).

Muy bien

2. MÉTODO.

2.1. PARTICIPANTES (sí, no, no sé).

¿Se describe el método de selección de los participantes?

Sí

¿Se especifican los criterios de inclusión?

Sí

¿Se especifican los criterios de exclusión?

No

¿El procedimiento de selección fue idéntico en todos los grupos?

Sí

¿Se incluyeron en el estudio todos los casos seleccionados? Anotar el número de pacientes no incluidos.

Sí

¿Se indican las causas por las que no se incluyó a estos pacientes?

No procede

¿Se indican las características de los pacientes no incluidos?

No procede

¿Se indica el número de participantes/grupo?

Sí

¿Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra?

Sí

¿Están bien descritas las características de los participantes?

Sí

¿Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés?

Sí

Resumen: Los participantes seleccionados son adecuados.

Sí

2.2. INTERVENCIÓN (sí, no, no sé).

¿Está bien descrita la intervención a estudio?

Sí

¿A todos los participantes se les midieron las mismas variables?

Sí

¿Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida?

Sí

Resumen: ¿la intervención se aplica de forma rigurosa?

Sí

2.3. SEGUIMIENTO (sí, no, no sé).

¿Se indica el periodo de seguimiento?

Sí

¿Se produjeron pérdidas? Anotar el número.

Sí, 4 pacientes

¿Se indican las características de las pérdidas?

No

¿Las pérdidas fueron similares en todos los grupos?

No procede

¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información?

Sí

¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos?

No sé

Resumen: ¿El seguimiento es adecuado?

Sí

La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio (muy bien, bien, regular, mal)

Bien

3. RESULTADOS (sí, no, no sé).

¿Hay una descripción detallada de los resultados?

Sí

¿Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales?

Sí

¿Se realiza un análisis estadístico adecuado?

Sí

Los resultados del estudio están claramente descritos (muy bien, bien, regular, mal).

Muy bien

4. CONCLUSIONES (sí, no, no sé)

¿Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio?

Sí

Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio (muy bien, bien, regular, mal).

Muy bien

5. CONFLICTO DE INTERÉS (sí, no, no sé)

¿Se menciona la fuente de financiación?

Sí

¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés?

Sí

Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio? (muy bien, bien, regular, mal)

Muy bien

6. VALIDEZ EXTERNA

Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa (muy bien, bien, regular, mal).

Regular

7. CALIDAD DE LA EVIDENCIA (muy bien, bien, regular, mal)

Este es un resumen de lo que has contestado hasta ahora:

PREGUNTA: el estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida.

Muy bien

MÉTODO: la metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.

Muy bien

RESULTADOS: los resultados del estudio están claramente descritos.

Muy bien

CONCLUSIONES: las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.

Muy bien

CONFLICTOS DE INTERÉS: los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?

Bien

VALIDEZ EXTERNA: los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa.

Regular

CALIDAD DE LA EVIDENCIA: la mayoría de los criterios se cumplen muy bien o bien, por lo que su calidad como serie de casos es alta.

