

Nuevos tratamientos para el cáncer de próstata localizado *versus* prostatectomía. Revisión sistemática

Ablación por crioterapia, HIFU y láser

New treatments in organ-confined
cancer vs. prostatectomy. Systematic
review. Ablation with cryotherapy,
HIFU and laser-therapy. Executive
summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Nuevos tratamientos
para el cáncer de
próstata localizado
versus prostatectomía.
Revisión sistemática

Ablación por crioterapia, HIFU y láser

New treatments in organ-confined
cancer vs. prostatectomy. Systematic
review. Ablation with cryotherapy,
HIFU and laser-therapy. *Executive
summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Baños Álvarez, Elena

Nuevos tratamientos para el cáncer de próstata localizado versus prostatectomía. Revisión sistemática
Ablación por crioterapia, HIFU y láser. Elena Baños Álvarez, Juliana Ester Martín López, Antonio Romero Tabares, Carmen Beltrán Calvo — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2013.

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

1. Ultrasonidos / uso terapéutico 2. Láser / uso terapéutico 3. Neoplasias de la próstata / terapia I. Martín López, Juliana Ester II Romero Tabares, Antonio III. Beltrán Calvo, Carmen IV. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias V. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad VI. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Elena Baños Álvarez, Juliana Ester Martín López, Antonio Romero Tabares, Carmen Beltrán Calvo.

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 Fundación Progreso y Salud, de Andalucía, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías 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 Igualdad, Salud y Políticas Sociales
JUNTA DE ANDALUCÍA
Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja.
41020 Sevilla
España – Spain

ISBN: 978-84-15600-23-7

NIPO: 680-13-066-8

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

Nuevos tratamientos para el cáncer de próstata localizado *versus* prostatectomía. Revisión sistemática

Ablación por crioterapia, HIFU y láser

New treatments in organ-confined
cancer *vs.* prostatectomy. Systematic
review. Ablation with cryotherapy,
HIFU and laser-therapy. *Executive
summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



Conflicto de Interés

Los autores y revisores del informe 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: Elena Baños Álvarez, Juliana Ester Martín López, Rafael Antonio Medina López, Carmen Beltrán Calvo, Antonio Romero Tabares.
- Búsqueda bibliográfica y documentación: Antonio Romero Tabares.
- Obtención de los datos: Elena Baños Álvarez, Juliana Ester Martín López.
- Análisis y presentación de resultados: Elena Baños Álvarez, Juliana Ester Martín López.
- Elaboración del manuscrito: Elena Baños Álvarez, Juliana Ester Martín López, Antonio Romero Tabares, Carmen Beltrán Calvo.

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

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 los autores, procediendo al eximente habitual en el caso del revisor.

Índice

Resumen ejecutivo	11
Executive summary	15
Introducción	17
Diagnóstico.....	19
Estadaje.....	19
Tratamiento estándar	23
Nuevas técnicas de tratamiento	24
Crioterapia	25
Ultrasonidos localizados de alta intensidad (<i>High intensity focus ultrasound</i> , HIFU).....	27
Termoterapia intersticial inducida por láser.....	29
Estado de desarrollo de la tecnología y difusión (aspectos legales)	30
Justificación y Objetivos	31
Metodología.....	33
Tipo de estudio	33
Búsqueda	33
Criterios de selección de los artículos recuperados	34
Criterios de inclusión.....	34
Criterios de exclusión.....	34
Extracción de los datos	34
Evaluación de la calidad metodológica.....	35
Resultados.....	37
Resultado de la búsqueda.....	37
Descripción y calidad de los artículos.....	37
Informe de evaluación de tecnologías sanitarias	37
Revisión sistemática	38
Estudios primarios	41
Principales resultados	46
Principales resultados sobre calidad de vida	46
Principales resultados oncológicos	47
Principales resultados sobre supervivencia	48
Riesgos y Seguridad	55
Aspectos económicos.....	57
Coste por unidad y precio.....	57
Estudios de evaluación económica	57
Estudios en marcha.....	61
Crioterapia	61
Ultrasonidos focales de alta intensidad	62
Terapia inducida por laser	63
Discusión	65

Aspectos económicos y necesidades futuras	67
Conclusiones	69
Futuras líneas de investigación	71
Referencias	73
Anexos	79
Anexo 1. Estrategias de búsqueda.....	79
Estrategia de búsqueda en el resto de fuentes consultadas.....	83
Anexo 2. Diagrama de flujo	84
Anexo 3. Evaluación de calidad de las revisiones sistemáticas incluidas ..	85

Índice de tablas

Tabla 1. Clasificación TNM.....	20
Tabla 2. Puntuación de Gleason y probabilidad de progresión	21
Tabla 3. Clasificación según estadio clínico o patológico.....	21
Tabla 4. Clasificación ampliada de D'Amico según el riesgo	22
Tabla 5. Clasificación de Whitmore-Jewett.....	22
Tabla 7. Descripción de las revisiones sistemáticas I.....	39
Tabla 7. Descripción de las revisiones sistemáticas II.....	40
Tabla 8. Características demográficas y clínicas de las series de Malcolm <i>et al.</i> para crioterapia	50
Tabla 9. Características de las series de casos para HIFU.....	51
Tabla 10. Principales resultados de las series de Malcolm <i>et al.</i> para crioterapia.....	52
Tabla 11. Principales resultados de las series sobre HIFU I	53
Tabla 11. Principales resultados de las series sobre HIFU II	54
Tabla 12. Complicaciones descritas en los estudios incluidos	56
Tabla 13. Costes unitarios estimados.....	57
Tabla 14. Análisis incremental de coste-efectividad	58
Tabla 15. Análisis de umbrales comparado con “ver y esperar”.....	59

Resumen ejecutivo

INTRODUCCIÓN

Con el fin de conseguir disminuir la comorbilidad de los tratamientos establecidos para el cáncer de próstata localizado, se han desarrollado nuevas opciones terapéuticas menos invasivas basadas en ablación local, bien por generación de frío (crioterapia) o por generación de calor (HIFU, del inglés *High-intensity focused ultrasound*, y termoterapia intersticial mediante láser). Estas técnicas parecen aportar la ventaja de poder ser aplicadas a pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado en los que la cirugía convencional no se puede utilizar, bien por su edad avanzada o por la presencia de comorbilidades, ya que puede desarrollarse bajo anestesia general o epidural. Además hay estudios que demuestran que disminuyen el sangrado intraoperatorio y acortan el periodo de convalecencia.

OBJETIVOS

Se realizó una revisión sistemática de la evidencia científica con el objetivo de valorar la efectividad y seguridad de la ablación prostática con crioterapia, ultrasonidos focalizados de alta intensidad y termoterapia intersticial con láser como tratamiento del cáncer de próstata órgano-confinado, comparado con la prostatectomía radical abierta y/o laparoscópica (convencional o robótica).

METODOLOGÍA

Para la búsqueda se consultaron las siguientes bases de datos referenciales: MedLine, EMBASE y Web of Science. También se exploraron INAHTA a través de la base de datos del CRD, la Cochrane Library, NICE, la plataforma de AUnETS y la web de CADTH.

Los criterios de selección fueron estudios publicados hasta diciembre de 2012 sobre tratamiento de cáncer de próstata órgano-confinado, mediante ablación con crioterapia, HIFU o láser comparado con prostatectomía convencional o robótica. Los diseños incluidos fueron informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos, casos y controles, series de casos y estudios de coste-efectividad.

Dos investigadores realizaron la selección de estudios, obteniendo un índice κ de 0,527. Entre las variables recogidas se incluyó información general, características de la población, de la intervención, seguimiento, calidad de vida, supervivencia y aparición de complicaciones. La síntesis de

los resultados se realizó de forma cualitativa. La calidad de los estudios fue evaluada mediante las herramientas AMSTAR (para revisiones sistemáticas y metanálisis) y CASPe (para los estudios primarios).

RESULTADOS

Se seleccionó un informe de evaluación de tecnologías sanitarias, una revisión sistemática, 4 series de casos y un estudio de coste-efectividad. De los estudios observacionales, tan solo uno incluía la prostatectomía como tratamiento para establecer comparaciones. El informe de tecnologías sanitarias fue considerado de calidad alta, la revisión de calidad moderada y las series de casos fueron de calidad baja. Ninguno de los estudios identificados contenía información sobre termoablación intersticial inducida por láser. Según los resultados, la crioterapia como tratamiento del cáncer de próstata localizado consiguió una supervivencia a los 5 años mayor al 90%, algo más elevada que la obtenida por HIFU con más del 80%, sin progresión bioquímica o recidiva de la enfermedad. La calidad de vida postratamiento, en relación a función urinaria e intestinal, obtuvo mejores resultados con la crioterapia que con la prostatectomía, pero sin diferencias clínicamente significativas en relación a la función sexual. La ablación por HIFU no consiguió mejoras postratamiento en relación a la calidad de vida. Las dos modalidades de tratamiento presentaron complicaciones. Entre las más frecuentes se encontraron las infecciones del tracto urinario (2,2-33% en crioterapia *versus* 1,8-47,9% en HIFU), la incontinencia urinaria (2-27% en crioterapia *versus* 1,4-38% en HIFU) y la impotencia, ésta última especialmente presente en crioterapia con un porcentaje de aparición que osciló entre el 40-100% de los casos (20-81,6% en HIFU).

LIMITACIONES

Todos los estudios primarios incluidos en la revisión fueron series de casos retrospectivas salvo uno, e incluso el informe de síntesis y la revisión sistemática estaban formados por estudios con este mismo diseño. No se encontró ningún estudio aleatorizado, controlado y que estableciera comparaciones entre las técnicas a estudio y los métodos de tratamiento estándar. La comparación indirecta entre series se vio limitada por la heterogeneidad de los criterios de inclusión de los pacientes, las escalas de medida utilizadas y en la presentación de sus resultados.

CONCLUSIONES

La evidencia científica sobre el tratamiento del cáncer de próstata órgano-confinado mediante ablación con crioterapia, HIFU y/o láser es limitada. El diseño de los estudios encontrados limita la posibilidad de valorar de forma correcta estas intervenciones por no establecer comparaciones directas con prostatectomía abierta y/o laparoscópica. Resulta necesaria la

elaboración de nuevos estudios prospectivos, controlados, aleatorizados y que establezcan comparaciones directas con la prostatectomía abierta y robótica para poder determinar la relevancia de los mismos.

Executive summary

INTRODUCTION

In order to reduce the co-morbidity of established therapies for localized prostate cancer, new less invasive therapeutic options have been developed based on local ablation, by generation of cold (cryotherapy) or heat (high-intensity focused ultrasound and laser induced interstitial thermal therapy). These techniques seem to provide the advantage of be applied to patients with organ-confined prostate cancer whom conventional surgery may not be, because of their advanced age or the presence of co-morbidities, since it can be developed under epidural or general anesthesia. In addition, there are studies that show a reduction intraoperative bleeding and a short period of convalescence.

OBJECTIVES

A systematic review of scientific evidence was carried out to study the effectiveness and safety of prostate ablation with cryotherapy, HIFU and laser therapy in organ-confined prostate cancer compared with open radical prostatectomy and/or laparoscopic prostatectomy (conventional or robotic).

MATERIALS AND METHODS

The following sources of data were consulted: MedLine, EMBASE and Web of knowledge. Also were explored INAHTA through CRD, Cochrane Library, NICE, AUnETS and CADTH web.

The inclusion criteria were published studies until December 2012 about organ-confined prostate cancer treatment with cryotherapy, HIFU or laser induced interstitial thermal therapy compared with open, conventional or robotic prostatectomy. The included designs were evaluation technologies reports, systematic reviews, meta-analysis, randomized clinical trials, case-controls, case-series and cost-effectiveness studies.

Two investigators made the studies selection and obtained a 0,527 k rate. Between the collected results they included general information, population characteristic, intervention, follow, quality of life, survival and complications. The synthesis of the results was conducted in a qualitative way. The quality of studies was assessed by AMSTAR (for systematic reviews and meta-analyses) and CASPe (for the primary studies) tools.

RESULTS

One synthesis report, 1 systematic review, 4 case-series and 1 cost-effectiveness study were selected. Only one of the observational studies included prostatectomy as compared treatment. The synthesis report was considered of high quality, the systematic review moderated and the case-series low. None of the identified studies showed information about laser induced interstitial thermal therapy. Cryotherapy as a treatment for prostate cancer was greater than 90% five-year survival, somewhat higher than HIFU with 80%, free of biochemical progression or recurrence.

The quality of life after treatment obtained greater results in urinary function and intestinal function with cryotherapy than the prostatectomy but with non-significant clinical differences in the sexual function. The HIFU ablation did not obtain better results in the quality of life. Both therapeutic modalities presented complications. Between them, the most frequent were the urinary infections (2,2-33% in cryotherapy versus 1,8-47,9% in HIFU), urinary incontinence (2-27% in cryotherapy versus 1,4-38% in HIFU) and impotence, the last one especially present in cryotherapy with a percentage of appearance between 40-100% of the cases (20-81,6% with HIFU).

LIMITATIONS

All the primary studies included in the present review were retrospective case-series except one, and even the synthesis report and the systematic review were formed by studies with the same design. No randomized, controlled study was found with comparison between techniques to study and standard treatment methods. Indirect comparison between series was limited by the heterogeneity of the inclusion criteria of patients, the measurement scales used and the presentation of its results.

CONCLUSIONS

The scientific evidence about organ-confined prostate cancer treatment with cryotherapy, HIFU and/or laser induced interstitial thermal therapy is not enough. The design of the studies found limits the possibility to assess correctly these interventions because it do not establish direct comparisons with open prostatectomy or laparoscopic. It is necessary the elaboration of new prospective studies, controlled and randomized that establish comparisons with the open and robotic prostatectomy in order to determine their relevance.

Introducción

El cáncer de próstata es una patología que se desarrolla en las células glandulares productoras de fluido seminal situadas en la glándula prostática^{1,2}.

En estadios precoces no presenta síntomas, o bien, son muy similares a los de la hipertrofia benigna de próstata, tales como interrupción del flujo de orina, flujo débil, aumento de la frecuencia de micción (especialmente por la noche), sensación de quemazón o dolor durante la micción e impotencia. En estadios más avanzados puede llegar a aparecer sangre en orina y/o sensación de rigidez lumbar o pélvica^{1,2}.

La etiología y los agentes que condicionan la evolución hacia un tumor clínicamente manifiesto son poco conocidos, si bien se considera un proceso multifactorial relacionado con ciertas exposiciones ambientales, estilos de vida, antecedentes familiares y factores genéticos³⁻⁵. No se conocen con precisión los factores de riesgo del cáncer de próstata, aunque se han identificado tres de forma bien definida: edad avanzada, etnia y factores hereditarios⁵⁻⁷.

Se trata del segundo tipo más común de cáncer que aparece en el hombre en todo el mundo, con una estimación de prevalencia de 900.000 casos y 258.000 muertes en 2008⁸.

Según la *American Cancer Society*, el cáncer de próstata es el tipo de cáncer no cutáneo más frecuente y la mayor causa de muerte por cáncer en el hombre en Estados Unidos (EEUU). Se estima que en 2013 se diagnosticarán unos 241.740 casos nuevos y que unos 28.710 hombres morirán a causa de esta enfermedad, padeciéndola actualmente unos 2,5 millones (1 de cada 6 varones) en los EEUU^{1,2,9}.

En Europa, es la neoplasia sólida más común, con una tasa de incidencia de 214 casos por cada 1.000 varones, lo que supera al cáncer de pulmón y colorrectal^{6,10,11}. Existen grandes diferencias regionales en las tasas de incidencia del cáncer de próstata, que varía de los 68,8 de Malta a 182 en Bélgica⁶.

En España, para el periodo 1997-2000 se estimó una incidencia anual de 13.212 casos nuevos al año (IC 95%: 6.245-24.524), con una tasa ajustada de 56,29 por 100.000 habitantes (población estándar europea). Se ha observado un incremento en la incidencia de cáncer de próstata en todos los registros españoles, llegando a mostrar en 2010 valores de incidencia estimada¹² de 70,75 (intervalo de confianza entre 68,71-73,17). Este aumento de incidencia se ha debido a tres hechos⁵:

- Aumento de la esperanza de vida (con el consiguiente aumento de la edad poblacional).
- Utilización del antígeno prostático específico (*prostate specific antigen*, PSA) desde finales de los años 80, que permite el diagnóstico en fase preclínica aumentando así el número de casos diagnosticados.
- Mejora y extensión de los métodos diagnósticos de imagen.

La Asociación Española contra el Cáncer (www.aec.es) afirma que cada año se diagnostican en España más de 25.000 casos de cáncer de próstata, el más frecuente entre los hombres. Suele aparecer a partir de los 50 años, si bien la mayoría se diagnostican entre los 60-80 años. Se trata de un cáncer cuyos índices de mortalidad son relativamente bajos y cuya tasa de curación se halla entre el 70-80% en diagnósticos tempranos, de ahí que los expertos insistan en la importancia de las revisiones periódicas, sobre todo a partir de los 50 años.

Desde 1990 la mortalidad del cáncer de próstata ha descendido, en parte por la detección precoz y por los tratamientos más efectivos^{1,2}. Según EUROCARE-3 (proyectos europeos destinados a conocer la supervivencia de los pacientes con cáncer en Europa), la supervivencia de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España es del 86% al año de diagnóstico (IC 95%: 84,7-87,4) y del 65,5% a los 5 años (IC95%: 63-68)^{1,2,5}.

Diagnóstico

Para su diagnóstico se emplea una combinación de técnicas entre las que cabe señalar: niveles de PSA, exploración mediante tacto rectal y/o pruebas de imagen. Pero el diagnóstico definitivo sólo se consigue a través de una biopsia prostática. Las técnicas de imagen tales como tomografía computerizada (TC), resonancia magnética (RM) y radiografía de tórax, ayudan al estadiaje de la enfermedad.

El PSA es una proteína sintetizada por las células prostáticas, de forma que es muy específico de la glándula prostática pero no lo es del cáncer de próstata, ya que otras condiciones de dicha glándula pueden afectar a sus niveles, por ejemplo la hipertrofia benigna de próstata (HBP). Sus niveles generalmente aumentan con la edad y con el tamaño prostático.

La exploración rectal tiene un importante papel en la detección de casi el 20% de los casos. Con el tacto rectal pueden detectarse tumores situados en las caras posteriores y laterales de la glándula pero hasta un 25-35% de los tumores pueden pasar desapercibidos, como ocurre con los de pequeño tamaño y que se encuentran en estadio T1.

Casi el 80% de los hombres diagnosticados de cáncer de próstata a nivel mundial han sido sometidos a una biopsia ecodirigida⁶ para diagnóstico histológico. Por esto se recomienda de forma general que los pacientes que presenten anomalías en los exámenes de próstata sean derivados al servicio de urología para su realización.

Estadiaje

Existen distintas formas de clasificar el estadio tumoral del paciente con cáncer de próstata: según la extensión del tumor, (TNM⁶), el grado histopatológico, la escala Gleason, su estadio clínico o histopatológico y su pronóstico⁸⁻¹⁵.

La tabla 1 muestra la clasificación de los tumores según su extensión.

Tabla 1. Clasificación TNM¹⁴⁻¹⁶

T: Tumor primario^a	
Tx	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No hay evidencia del tumor primario.
T1	Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen.
	T1a Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor o igual al 5% del tejido resecaado.
	T1b Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor del 5% del tejido resecaado.
	T1c Tumor identificado mediante punción biópsica.
T2	Tumor confinado en la próstata.
	T2a Abarca la mitad de un lóbulo o menos.
	T2b Abarca más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos.
	T2c Abarca ambos lóbulos.
T3	Tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática.
	T3a Extensión extracapsular unilateral o bilateral.
	T3b Tumor que invade la/s vesícula/s seminal/es.
T4	Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica.
N: Ganglios linfáticos regionales^b	
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No se demuestran metástasis ganglionares regionales.
N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales.
M: Metástasis a distancia	
Mx	No se pueden evaluar las metástasis a distancia.
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.
M1a	Ganglio/s linfático/s no regional/es.
M1b	Hueso/s.
M1c	Otra/s localización/es.
<p>^a: Adenocarcinoma de próstata.</p> <p>^b: Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios de la pelvis menor (fundamentalmente, ganglios iliopélvicos localizados por debajo de la bifurcación de las arterias ilíacas primitivas).</p>	

El sistema de gradación propuesto por Gleason *et al.*^{14,15} se basa en la realización de un examen de tejido prostático obtenido por biopsia. El resultado es un índice de anormalidad media del tejido, que puede adoptar valores entre 2 y 10. La puntuación según Gleason se muestra en la tabla 2.

Puntuación de Gleason	Características histológicas	Probabilidad de progresión local a los 10 años
<4	Bien diferenciado.	25%
5-7	Moderadamente diferenciado.	50%
>7	Pobremente diferenciado.	75%

La clasificación según el estadio clínico o patológico hace referencia a la fase de la enfermedad en la que se encuentra el paciente de forma^{14,15,18} (ver tabla 3):

- Clínica: Estadio que se sospecha antes de extraer la próstata, teniendo en cuenta la información clínica, analítica y procedente de las pruebas de imagen disponible en ese momento.
- Patológica: Estadio que se define a partir de la información que proporciona el análisis de la pieza quirúrgica extraída con la prostatectomía radical.

Cáncer de próstata localizado
cT1-cT2, N0-Nx, M0-Mx
Adenocarcinoma de próstata sin extensión fuera de cápsula prostática (pT1-pT2), sin invasión linfática (N0) y sin metástasis (M0)
Cáncer de próstata localmente avanzado
cT3-cT4, N0-Nx, M0-Mx
Adenocarcinoma de próstata con invasión extracapsular (pT3a) o de vesículas seminales (pT3b) o T4, sin invasión linfática (N0) y sin metástasis (M0)
Cáncer de próstata en progresión bioquímica
Cáncer de próstata que ha recibido tratamiento primario con intención curativa y tiene un aumento de PSA.
Cáncer de próstata diseminado
Cualquier T con N1 o M1
Adenocarcinoma de próstata con invasión linfática (N1) y/o con metástasis (M1)

La clasificación según el pronóstico^{14,15,19} hace referencia a la creación de subgrupos de riesgo dentro de los tumores localizados, localmente avanzados y metastásicos, en función de los factores de riesgo conocidos (tacto rectal, PSA y Gleason) (ver tabla 4).

La clasificación por estadios de Whitmore-Jewett¹⁷ se muestra en la tabla 5.

Tabla 4. Clasificación ampliada de D'Amico según el riesgo^{14,15,19-21}					
Tipo	Tipo de riesgo de los pacientes				
	Muy bajo riesgo	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo	Muy alto riesgo
Localizado cT1-cT2, N0-Nx,M0-Mx	T1c, Gleason≤6 (3+3), PSA<10, un máximo de 3 cilindros positivos, ninguno de ellos con más del 50% de afectación, PSA<0,15ng/ml	T1-T2 PSA≤10ng/ml Gleason≤6	T2b-T2c PSA 10-20 Gleason 7	T3a PSA>20 ng/ml Gleason≤8	
Localmente avanzado cT3-cT4, N0-Nx, M0-Mx					T3b-T4 N0-Nx M0-Mx
Metastásico					Cualquier T con N1 Cualquier T, cualquier N con M1

Tabla 5. Clasificación de Whitmore-Jewett¹⁷
Estadio A: carcinoma incidental, hallazgo no sospechado previamente
A.1: en 3 o menos chips de resección. En 5% o menos del peso total resecado, de 1 cc o menos de volumen, bien diferenciado.
A.2: multifocal o grado alto de indiferenciación.
A.3: sospechoso por elevación de marcadores (PSA).
Estadio B: confinado a glándula prostática
B.1: afectación de un solo lóbulo < 1,5 cm.
B.2: afectación de un solo lóbulo > 1,5 cm.
B.3: afectación de ambos lóbulos.
Estadio C: localizado, pero extracapsular
C.1: infiltración a través de la cápsula.
C.2: infiltración de cuello, trigono, vesículas seminales.
C.3: infiltración de órganos adyacentes.
Estadio D: carcinoma diseminado
D.0: elevación de marcadores sugiriendo diseminación sin evidencia de metástasis.
D.1: afectación ganglionar limitada, por debajo del nivel de ilíacos.
D.2: afectación ganglionar masiva, por encima de ilíacos, o diseminación.
D.3: metástasis hormonorresistentes.

Tratamiento estándar

El tratamiento habitual del cáncer de próstata es muy variable e individualizado según las características de cada paciente. Estará basado en la salud general, edad, expectativas de vida, grado de la enfermedad, escala Gleason, preferencias personales y otros factores.

Las opciones de tratamiento que se consideran habitualmente en los pacientes con cáncer de próstata localizado son¹⁴:

- **Observación del paciente o tratamiento expectante**^{14,16,22}:
 - **“Ver y esperar”** es una opción de manejo del paciente que consiste en la decisión consciente de evitar aplicar cualquier tipo de tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de síntomas. Suele proponerse en hombres muy ancianos o con comorbilidades relevantes, con baja probabilidad de que el cáncer progrese de forma significativa durante su expectativa de vida^{14,22}.
 - Existe otra opción, la **“vigilancia activa”**, en la que se evitan tratamientos innecesarios a pacientes con tumores de progresión muy lenta (con baja probabilidad de tener progresión clínica durante su vida), tratando solamente aquellos cánceres que muestren signos precoces de progresión, en los que un tratamiento con intención curativa podría proporcionarle beneficios al paciente. En esta opción de manejo, los pacientes son seguidos de forma estrecha para ofrecerles un tratamiento radical cuando aparezca progresión de la enfermedad^{14,22}.
- **Tratamiento con intención curativa**^{14,16,22}: Puede hacerse con prostatectomía radical o radioterapia, ya sea externa o intersticial (braquiterapia). Se aplica con el objetivo de eliminar completamente el tumor.
 - **Radioterapia**: Consiste en la irradiación del tumor prostático mediante uso de fuentes externas o implantadas en la próstata a través de una técnica transperineal guiada por ultrasonidos¹⁰.
 - **Prostatectomía radical**: Las técnicas quirúrgicas más ampliamente utilizadas son la prostatectomía radical abierta con vía de abordaje retropúbica y la prostatectomía radical menos invasiva (robotizada).
 - **Prostatectomía radical abierta**: Es la opción establecida para tratamiento del cáncer de próstata localizado, en estadios

T1-T2^{15,19}, basándose en altas tasas de control del cáncer a largo plazo, con una morbilidad y mortalidad perioperatorias aceptables y un perfil de efectos colaterales conocidos.

- **Prostatectomía radical laparoscópica**^{14,23-26}:

- **Laparoscópica convencional:** Modalidad terapéutica menos invasiva con el fin de minimizar la pérdida de sangre, el dolor y la estancia hospitalaria, entre otros posibles beneficios. Permite también realizar linfadenectomía y conservación de heces
- **Asistida por robot:** Técnica similar a la laparoscópica convencional pero realizada mediante brazos robóticos teledirigidos con el fin de aumentar la precisión de los movimientos del cirujano.

Durante la prostatectomía radical, en cualquiera de sus modalidades, se elimina todo el tejido prostático. De forma posquirúrgica, el nivel de PSA se utiliza para indicar la existencia o no de tejido prostático residual. Entre las complicaciones más frecuentes de esta opción de tratamiento se encuentran:

- **Incontinencia urinaria:** Es más común en el posoperatorio inmediato y suele existir un retorno a función normal. Las medidas conservadoras (entrenamiento de la musculatura del suelo pélvico) son las más utilizadas en los meses siguientes a esta intervención, para intentar controlar los síntomas mientras se recupera la función del esfínter. En los casos de incontinencia persistente, las opciones incluyen la creación de un esfínter artificial.
- **Disfunción eréctil:** Se produce de forma universal si no se conservan los paquetes neurovasculares durante la intervención. El retorno de la potencia eréctil es gradual y estos pacientes pueden beneficiarse del uso regular de inhibidores de fosfodiesterasa-5.

Nuevas técnicas de tratamiento

La ablación de tumores guiada por técnicas de imagen se refiere a un grupo de modalidades de tratamiento que han surgido durante las últimas dos décadas. Aparecen como una herramienta importante en el manejo de un amplio número de tumores localizados a lo largo de todo el cuerpo humano. Entre ellos se encuentran los de próstata²⁷.

Estas técnicas están divididas en dos modalidades:

- Las basadas en la aplicación de frío: la crioterapia.
- Las basadas en aplicación de calor: entre ellas la ablación por aplicación de ultrasonidos localizados de alta intensidad y la termoterapia intersticial por láser.

La modalidad empleada en cada ocasión normalmente está determinada por los requerimientos específicos de cada caso y el nivel de experiencia en la aplicación de la técnica del profesional que las maneje^{27,28}.

Crioterapia

La crioterapia también recibe los nombres de criocirugía, crioablación o terapia de crioablación dirigida. Se presenta como alternativa para el cáncer de próstata localizado, en pacientes no susceptibles de cirugía y con una esperanza de vida menor a 10 años^{16,29}. Los candidatos ideales para este tratamiento parecen ser: pacientes con carcinoma de próstata órgano-confinado, tamaño de próstata <40 mL, PSA <20ng/mL y escala de Gleason <7^{16,29,30}.

Se trata de un tratamiento mínimamente invasivo que utiliza frío intenso para congelar y destruir un tejido enfermo, incluyendo las células cancerosas.

La preparación perioperatoria requiere la administración de un enema previo, de antibióticos profilácticos de forma intravenosa el día de la intervención y orales (fluorquinolonas) durante la semana siguiente a la crioterapia. Se puede realizar tanto bajo anestesia epidural como general, con el paciente colocado en “posición ginecológica o de litotomía” (paciente en decúbito supino con las caderas y rodillas flexionadas y los muslos en abducción y rotación externa). Se hace una inspección de uretra, vejiga, próstata y orificios ureterales antes de comenzar el procedimiento. Se colocan catéteres uretrales y suprapúbicos para permitir una irrigación continua y cálida de la uretra, con el objetivo de proteger la mucosa uretral de la congelación y el desprendimiento³¹.

La congelación de la próstata se logra con la colocación de 12-15 criosondas. Para guiar su colocación se emplean técnicas de imagen de alta precisión, tales como ultrasonidos, TC o RM. La ecografía transrectal también permite monitorizar la congelación a tiempo real, ya que la apariencia de los tejidos prostáticos en las imágenes ecográficas cambia con la congelación²⁹⁻³². El proceso se consigue haciendo fluir helio o gas argón dentro de las criosondas, creando un frío intenso que se pone en

contacto con el tejido enfermo^{27,29-32}. Esto induce la muerte celular por una gran variedad de mecanismos^{16,29-34}:

- Deshidratación que provoca la desnaturalización de las proteínas.
- Ruptura directa de las membranas celulares por cristales de hielo.
- Estasis vascular y microtrombos que provocan isquemias consecutivas.
- Apoptosis celular.

El rápido desarrollo de los cristales de hielo intracelulares produce la ruptura de las membranas celulares, las organelas y el citoesqueleto³⁵. El daño tisular también se produce porque la cristalización del hielo extrae el agua libre de los solutos intracelulares, provocando la desnaturalización de las proteínas. Estos complejos mecanismos de muerte celular están reforzados por la lesión de la microvascularización que produce anoxia secundaria y necrosis hemorrágica^{27,36}. Los dos parámetros que se relacionan mejor con la magnitud de destrucción celular son la temperatura más baja alcanzada y el nivel de enfriamiento durante la congelación (temperatura máxima alcanzada durante el proceso). La congelación rápida es crucial para asegurar la destrucción celular porque, con el tiempo, las células inician cambios osmóticos tornándose criorresistentes³⁷⁻³⁹. De forma general se administran dos ciclos de congelación-descongelación para optimizar la muerte celular¹⁶.

Sus potenciales ventajas comparadas con otras opciones terapéuticas son:

- Habilidad para destruir células cancerosas usando un procedimiento poco invasivo. Se asocia a mínima pérdida de sangre y dolor.
- Se puede desarrollar bien bajo anestesia epidural o general y por lo tanto se puede ofertar a pacientes que no son candidatos para cirugía, por su avanzada edad o por la presencia de comorbilidades.
- Puede utilizarse como tratamiento primario del cáncer localizado o como tratamiento de cáncer recurrente tras la aplicación de radioterapia inicial.
- Se puede aplicar más de una vez, y si fuera necesario, puede complementarse tanto con radioterapia como con una prostatectomía radical posterior.

Entre sus contraindicaciones podemos encontrar:

- Hombres con una sección a nivel perineal, ya sea por un cáncer rectal o cualquier otra razón.
- Imposibilidad de visualizar la próstata mediante ecografía transrectal.
- Existencia de un tumor local tan extenso que no pueda ser tratado de forma adecuada con crioterapia sin un riesgo excesivo de lesionar las estructuras adyacentes⁴⁰.

Como complicaciones, la de aparición más frecuente suele ser la disfunción eréctil, que sucede en el 80% de los casos^{11,29}. No se ha informado de ninguna muerte por crioterapia hasta el momento y la incidencia de complicaciones serias es baja:

- Dolor e inflamación: inflamación escrotal, parestesias del pene y dolor pélvico. En la mayoría de los casos los síntomas se resuelven espontáneamente a los 3 meses⁴¹. El uso rutinario de catéter uretral durante la crioablación parece reducir la posibilidad de aparición de dolor perineal en el posoperatorio.
- Incontinencia y obstrucción urinaria⁴².
- Fístulas y estenosis: Ambas poco frecuentes después de crioablación⁴².
- Impotencia⁴².

Ultrasonidos localizados de alta intensidad (*High intensity focus ultrasound*, HIFU)

Se trata de una opción mínimamente invasiva para el cáncer de próstata localizado. Los ultrasonidos localizados de alta intensidad son dirigidos a un punto específico del cuerpo donde dañan el tejido seleccionado con efectos mecánicos y térmicos, a la vez que por cavitación²⁷. El objetivo es calentar el tejido maligno hasta más de 65°C para conseguir la destrucción por necrosis coagulativa^{16,27,29,43-7}. Con esta técnica aproximadamente se consumen unos 10g de tejido por hora.

Los HIFUs tienen ventajas diferentes a otras técnicas de ablación. Son no-invasivos y no-ionizantes, lo que significa que esta modalidad terapéutica se puede repetir de forma segura ya que no tiene efecto acumulativo.

Para su aplicación, el transductor se inserta vía rectal. A través de él circula agua fría para tratar de enfriar las paredes rectales mientras se toman múltiples imágenes de la glándula. Debido a la proximidad de la

próstata, se pueden utilizar frecuencias de ultrasonidos de entre 3-4 Megahercios (MHZ). Los ultrasonidos producen lesiones pequeñas pero muy precisas, con el objetivo de tratar la glándula, de forma total o parcial, por yuxtaposición de lesiones. La ablación de las áreas más grandes se consigue moviendo el transductor electrónicamente y añadiendo una lesión a otra. Los parámetros principales son la intensidad de los mismos, la duración de la exposición, la distancia entre dos lesiones y el desplazamiento durante la realización de múltiples lesiones.

Esta técnica ofrece tratamiento vía transrectal, con destrucción de la próstata manteniendo el recto intacto. Combinando un control preciso de la posición del transductor en el recto y un enfriamiento activo de su mucosa, el riesgo de lesión rectal se minimiza^{46,51}.

Las lesiones generadas son visibles como zonas hiperecoicas pero su extensión no siempre está definida. La resonancia magnética es el *gold standard* para evaluar la eficacia del tratamiento con HIFU. Las imágenes T1 muestran claramente la extensión de la necrosis⁴⁶. La RM también puede utilizarse para guiar la ablación con HIFU mientras monitoriza los cambios de temperatura producidos^{46,49}. La elastografía puede también permitir la evaluación de los cambios físicos en los tejidos, siendo una técnica que está en desarrollo al igual que la RM y los ultrasonidos^{46,50-52}.

Actualmente existen dos dispositivos disponibles para el tratamiento de cáncer de próstata mediante HIFU:

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

El tratamiento se puede realizar bajo anestesia epidural o general colocando a los pacientes en posición ginecológica o de litotomía⁴⁶.

De forma general, las indicaciones de HIFU incluyen a pacientes con cáncer de próstata en estadio T1c-T3, que no sean candidatos a prostatectomía radical debido a su edad o a enfermedades asociadas, o bien en pacientes que prefieren esta alternativa antes que la cirugía. Se puede utilizar tanto como tratamiento primario, como terapia de rescate después de una recidiva local, después de radioterapia externa o bien de braquiterapia que no ha funcionado. Además, puede repetirse tras un tratamiento de HIFU previo que haya fracasado o bien como tratamiento paliativo en tumores que están causando dolor, sangrado y obstrucción^{46,53}.

Entre las contraindicaciones para la aplicación de esta técnica se encuentran:

- La existencia de fístula rectal.

- Tejido dañado con menor reserva vascular de forma que puede resultar más susceptible a la lesión que el tejido sano.
- Estenosis rectal que no permita la inserción de la sonda en el lugar indicado.

Entre las complicaciones que pueden aparecer con su aplicación se encuentra:

- Necesidad de interrupción de medicación anticoagulante: Para evitar un gran sangrado rectal durante el procedimiento, se suele recomendar la interrupción de cualquier tratamiento con anticoagulantes unos 10 días antes de la aplicación^{46,54}.
- Impotencia.
- Obstrucción infravesical.
- Inflamación uretral.
- Incontinencia urinaria⁴³.
- Fístulas rectouretrales: Son raras pero pueden constituir una complicación particularmente severa que requiere cirugía mayor para la reparación definitiva⁵⁵.

Además de la posible aparición de las complicaciones citadas anteriormente, hay que tener en cuenta que esta técnica requiere su desarrollo bajo anestesia (general o epidural) y que conlleva un tiempo de aplicación prolongado, especialmente en tumores grandes.

Termoterapia intersticial inducida por láser

Se trata de un procedimiento de ablación fototermal en el que la fibra láser, colocada en la próstata, genera calor produciendo la ablación del tejido deseado^{16,29}.

El mecanismo de acción de este tratamiento se basa en la reacción química generada en las células tumorales, previamente sensibilizadas mediante la administración de una sustancia fotosensible, que causa una destrucción celular selectiva de células neoplásicas^{56,57}. La reacción química intracelular que se genera es del tipo radical libre de oxígeno, la cual resulta nociva para las células. Son especialmente sensibles a este proceso los endotelios de los vasos, por lo que la radiación provocará una destrucción de la microcirculación y por lo tanto del tumor.

Este tipo de terapia se ha utilizado por vía intersticial para el tratamiento de tumores de órganos sólidos, especialmente en cáncer de próstata, aunque no hay todavía resultados publicados al respecto. El

desafío para esta terapia, hoy en día, consiste en conocer el grado de aplicación de la energía láser que conseguirá desencadenar la reacción química y en determinar cuáles son las sustancias fotosensibilizantes con menos efectos colaterales^{16,27,29,56,58,59}.

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

La crioterapia como tratamiento del cáncer de próstata es una de las técnicas de ablación más estudiada y más difundida, sobre todo en Europa.

Los dispositivos de HIFU están aprobados en Europa para el tratamiento de enfermedades prostáticas, habiendo recibido la marca CE (*Conformité Européene*) y apareciendo en la lista de dispositivos médicos con licencia de Canadá (*Health Canada's Medical Devices Active Licence Listing*). En EEUU son de uso solo para investigación^{57,58}. Están siendo evaluados bajo la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) sólo con fines investigadores (*premarket approval*) los siguientes dispositivos:

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

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 de ablación prostática mediante termoterapia intersticial inducida por láser, la bibliografía es muy escasa y casi toda referida a hipertrofia benigna de próstata, por lo que la difusión de su uso en el tratamiento de tumores malignos es desconocida.

Justificación y Objetivos

Este informe ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía bajo petición del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Las técnicas de ablación, entre las que se incluyen la crioterapia, los HIFUs y el láser han sido utilizadas para destrucción de tejidos, ya sea por congelación o generando energía termal de forma local. Estas técnicas podrían ser aplicadas a toda la glándula prostática o bien sólo a la parte de la glándula en la que se localiza el cáncer.

Parecen ser procedimientos asociados a una mínima pérdida de sangre y a menor dolor que en la cirugía, por lo que también conllevan un proceso de convalecencia más corto. Sin embargo, sus resultados a largo plazo son inciertos.

Con este trabajo se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Qué efectividad y seguridad tienen la ablación prostática mediante crioterapia, ultrasonidos focalizados de alta intensidad y termoterapia intersticial por láser frente a la prostatectomía laparoscópica (convencional y dirigida por robot) en pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado?

Los objetivos específicos se centran en valorar la efectividad -en términos de supervivencia, progresión bioquímica, recidiva del tumor, necesidad de tratamiento adicional- y seguridad -en términos de aparición de complicaciones- de las nuevas opciones de tratamiento del cáncer de próstata órgano-confinado, concretamente de la ablación con crioterapia, ultrasonidos de alta intensidad y termoterapia intersticial con láser.

Metodología

Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA^a. Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los artículos originales se siguieron los criterios recomendados por *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) adaptadas por CASP España (CASPe)^b. La síntesis de los resultados se realizó de forma cualitativa. El método seguido para establecer el nivel de evidencia fue el descrito por NICE^c.

Búsqueda

La búsqueda se centró en localizar informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y metanálisis. En caso de no recuperar ninguno de estos diseños se incluirían ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales. Las siguientes bases de datos referenciales fueron consultadas hasta diciembre 2012: MedLine, EMBASE y *Web of Science*. También se buscó en la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través de la base de datos del *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), en *La Cochrane Library*, el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), en la plataforma de Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AUnETS) y en la página web de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH).

En un inicio, la búsqueda no tuvo limitación de fecha pero los resultados mostraron una revisión sistemática (AHQR) publicada en 2008, de buena calidad metodológica y con los mismos objetivos que se persiguen en el presente trabajo. En los contenidos analizados se incluían

^a Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507-511.

^b Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura [Internet]. Alicante: CASPe España, Coordinación General, 2005. [consultado 13/03/2013]. URL: <http://www.redcaspe.org/que-hacemos/herramientas/>

^c National Institute for Health and Clinical Excellence (April 2006) 'The guidelines manual'. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. Available from: www.nice.org.uk

estudios hasta septiembre de 2007, por lo que se procedió a establecer como límite dicha fecha hasta diciembre de 2012.

Las estrategias de búsqueda se muestran en el Anexo 1.

Criterios de selección de los artículos recuperados

Criterios de inclusión

- Población: Pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado.
- Intervención: Ablación por crioterapia, ultrasonidos localizados de alta intensidad y termoterapia intersticial con láser.
- Comparación: Prostatectomía radical abierta y/o laparoscópica (convencional y/o robotizada).
- Resultados: Supervivencia, calidad de vida, continencia urinaria, función sexual, función intestinal, efectos secundarios, complicaciones y resultados oncológicos.
- 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 no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas.
- *Abstracts* de congresos.
- Estudios preclínicos realizados sobre animales, *ex vivo* o *in vitro*.

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 6. 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 – 1.00	Muy buena

El valor obtenido de este índice fue $\kappa=0,527$, con un error estándar de 0,135 y un intervalo de confianza al 95% de 0,263-0,791. Ante estos datos, la fuerza de la concordancia fue moderada. Las discrepancias se revisaron hasta llegar a un consenso.

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 (crioterapia y/o HIFU y/o láser) y sus comparadores (prostatectomía abierta, laparoscópica convencional y/o robotizada) y el tipo y duración del seguimiento. Variables específicas incluyeron indicadores de respuesta clínica como calidad de vida de los pacientes, con especial atención a la relacionada con la función sexual, intestinal y la continencia urinaria, supervivencia, aparición y severidad de reacciones adversas o complicaciones para la evaluación de la seguridad de las técnicas terapéuticas a estudio.

En los casos en que no se encontraron documentos en los que se presentasen las comparaciones establecidas en la pregunta de investigación, se aceptaron estudios sin comparadores con el fin de poder obtener la información descrita.

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 utilizaron las recomendaciones de la *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) adaptadas por CASP España (CASPe)^b para estudios primarios y la herramienta AMSTAR^{d-e} para evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas y metanálisis.

^b Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura [Internet]. Alicante: CASPe España, Coordinación General, 2005. [consultado 13/03/2013]. URL: <http://www.redcaspe.org/que-hacemos/herramientas/>

^d 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(10):1013-20.

^e Shea B y col. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). *PLoS One.* 2007;2(12):e1350.

Resultados

Resultado de la búsqueda

Entre un total de 494 referencias, se localizaron 477 documentos sin duplicados procedentes de todas las fuentes empleadas (Anexo 2). Se realizó una primera selección sobre título y resumen, descartándose 464 documentos. De los 13 estudios que fueron leídos a texto completo, finalmente se seleccionaron 7 de ellos para su análisis.

Descripción y calidad de los artículos

De 7 documentos analizados, 1 fue un informe de evaluación de tecnologías⁶⁰, otro una revisión sistemática⁴⁶, 4 estudios primarios (todos ellos series de casos⁶¹⁻⁶⁴) y un estudio de coste-efectividad²³.

No se identificó ningún estudio sobre ablación prostática mediante termoterapia intersticial con láser que cumpliera los criterios de inclusión, especialmente los relacionados con la población, tratándose de varones con hiperplasia benigna de próstata en la totalidad de la bibliografía consultada.

En el caso de ablación prostática a través de aplicación de HIFUs, la información procedente de revisiones sistemáticas, metanálisis y estudios primarios con uso de comparadores resultó insuficiente para establecer la efectividad y seguridad de esta prueba. No se encontró ninguno que presentara comparación directa con prostatectomía, por tanto, se aceptaron estudios observacionales sin comparador, explicando así la inclusión en la presente revisión de 3 de las series de casos⁶¹⁻⁶³ mencionadas anteriormente.

Para la crioterapia se identificó un estudio prospectivo⁶¹ en el que se comparaban varias series de pacientes con diferente tratamiento, entre ellos prostatectomía abierta y robotizada, que constituye la 4ª serie de casos incluida en el presente trabajo.

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias

En 2008, *The Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) publicó una revisión sistemática⁶⁰ de la literatura que tuvo como objetivo estudiar de forma comparativa los riesgos, beneficios y resultados en salud, a corto y largo plazo, de las distintas opciones de tratamiento para el cáncer localizado de próstata.

Esta revisión se clasificó como de calidad alta tras su evaluación, mediante el cuestionario propuesto por AMSTAR para revisiones sistemáticas y metanálisis (la evaluación de la calidad metodológica está disponible en el Anexo 3).

Para la búsqueda bibliográfica realizó una primera exploración sistemática de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, publicados hasta septiembre de 2007 a través de *Cochrane Library* y el registro especializado en enfermedades de la próstata de la Cochrane (*Cochrane Review Group in Prostate Disease*). Para estados de salud y calidad de vida, realizaron una búsqueda en MedLine utilizando los términos *prostatic neoplasms*, *quality of life*, *QOL*, *HRQOL* y *health status*. La búsqueda se limitó a ensayos clínicos y estudios prospectivos publicados en inglés entre los años 2000 y 2007. Como se identificaron muy pocos ensayos clínicos que comparasen las distintas opciones de tratamiento, se hizo otra nueva búsqueda ampliando a estudios no aleatorizados. Encontraron un total de 23 documentos relacionados con el tratamiento de carcinoma de próstata localizado mediante crioterapia y ultrasonidos. No hallaron ningún tipo de referencia sobre el tratamiento con termoterapia intersticial mediante láser.

Concluyeron que la falta de resultados clínicamente relevantes, por no encontrar ensayos clínicos aleatorizados de buena calidad que comparasen las terapias emergentes, imposibilitaba la toma de decisiones sobre el empleo de los nuevos tratamientos. Identificaron la existencia de una laguna de conocimiento sobre la efectividad de su empleo frente a otras opciones terapéuticas, consideradas como estándares.

Las características y resultados de esta revisión se exponen de forma detallada en la tabla 7.

Revisión sistemática

Cordeiro *et al.*⁴⁶ publicaron una revisión sistemática de la literatura que tuvo como objetivo revisar la evidencia disponible sobre aplicación de HIFUs para tratamiento definitivo contra el cáncer de próstata.

Esta revisión se clasificó como de calidad moderada, tras su evaluación mediante el cuestionario propuesto por AMSTAR para revisiones sistemáticas y metanálisis (Anexo 3).

Para la búsqueda bibliográfica realizó una exploración sistemática de la evidencia publicada hasta diciembre de 2011 a través de MedLine, Embase y la base de datos del *National Cancer Institute Clinical trials*. Utilizaron los términos *prostatic neoplasms*, *ultrasound*, *high-intensity focused*, *transrectal* y *high-intensity focused ultrasound ablation*. Encontraron un total de 31 series de casos relacionadas con el empleo de

ultrasonidos como tratamiento primario del cáncer de próstata localizado. De ellos, 17 emplearon el Ablatherm y 14 el Sonablate como dispositivos de aplicación. No hallaron ningún ensayo clínico controlado y aleatorizado, ni ningún metanálisis sobre el tema.

Concluyeron que los HIFUs parecían dar un buen resultado a corto-medio plazo, con una baja tasa de complicaciones comparable a otras terapias ya establecidas. Aun así, la falta de estudios con largos periodos de seguimiento no permitió valorar de forma específica la supervivencia de este tratamiento.

Las características y resultados de esta revisión se exponen de forma detallada en la tabla 7.

Tabla 7. Descripción de las revisiones sistemáticas I			
Autor, año		AHRQ, 2008⁶⁰	Cordeiro, 2012⁴⁶
Estudios incluidos		Totales: 23	Totales: 31
Nº de estudios	Crioterapia	21	0
	HIFU	10	31
	Láser	0	0
Diseños	Crioterapia	Series de casos	-
	HIFU	Series de casos	Series de casos
	Láser	-	-
Nivel evidencia (GRADE)	Crioterapia	Baja	-
	HIFU	Baja	Baja
	Láser	-	-
Población			
N (rango)	Crioterapia	54-1467 hombres	-
	HIFU	ND	70-530 hombres
	Láser	0	-
Estadaje del cáncer (% de pacientes)	Crioterapia	Inicial: 43-92,6%	-
		Avanzado: 7,4-57%	-
	HIFU	ND	T1-T2:97,8% T3:2,2%
Edad media en años	Láser	-	-
	Crioterapia	ND	-
	HIFU	>66 años	64-72 años
Escala de Gleason	Láser	-	-
	Crioterapia	≥7: 14->50% del total de la muestra	-
	HIFU	ND	2-10
Nivel inicial de PSA (ng/mL)	Láser	-	-
	Crioterapia	6,5-26	-
	HIFU	6,99-11,2	4,6-12,7
Volumen de la próstata (cm³)	Láser	-	-
	Crioterapia	ND	-
	HIFU	21,7-34,9	18-36,6

Tabla 7. Descripción de las revisiones sistemáticas I. Continuación

Autor, año		AHRQ, 2008 ⁶⁰	Cordeiro, 2012 ⁴⁶
Estudios incluidos		Totales: 23	Totales: 31
Intervención			
Crioterapia	Con comparador	0 estudios	-
	Sin comparador	21 estudios	
HIFU	Con comparador	2 estudios	0 estudios
	Sin comparador	8 estudios	31 estudios
Seguimiento (rango)	Crioterapia	3-68,6 meses	-
	HIFU	6-27 meses	6,4-76,8 meses
	Láser	-	-

ND: no descrito.

Tabla 7. Descripción de las revisiones sistemáticas II

Autor, año		AHRQ, 2008 ⁶⁰	Cordeiro, 2012 ⁴⁶		
Resultados					
Supervivencia	Crioterapia		39-100%	-	
	HIFU		66-87%	61,2-95%*	
	Láser		-	-	
Biopsia postratamiento	Positiva	Crioterapia	11-38%	-	
		HIFU	7-33%	5-65%	
		Láser	-	-	
	Negativa	Crioterapia	62-89%	-	
		HIFU	66-93%	35-95%	
		Láser	-	-	
Calidad de vida	Escala de medición	Crioterapia	Tipo de escala	FACT-G	-
			Bienestar físico (M, DE)	26±2,9	
			Bienestar social/familiar (M, DE)	23,5±4,6	
			Bienestar funcional (M, DE)	24,3±4	
			Bienestar emocional (M, DE)	17,9±2,9	
			HIFU	Tipo de escala	
	Seguimiento	Láser	Crioterapia	12-36 meses	-
			HIFU	ND	-
			Láser	-	-
			Láser	-	-

M: media; DE: Desviación estándar; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy - General
 *: Sólo se describió la supervivencia en 20/31 estudios y en 11/20 no estaba bien definida.
 °: International Prostate Symptom Scores (no se ofrecen datos numéricos, sólo que no mejoró después de la intervención)

Estudios primarios

Descripción de la población

Crioterapia

Malcolm *et al.*⁶¹ elaboraron un estudio de series de casos en el que se incluyeron 785 pacientes con edades comprendidas entre los 52 y 78 años. No se recogió la posible presencia de comorbilidades en los pacientes pero sí los datos para diagnóstico y estadiaje tumoral. El 77,2% de los pacientes presentaban un estadio T1c o menor, el 13,5% T2a y el 7,25% T2b. En el 1,75% de los pacientes no se dispuso de este dato. En relación a la escala de Gleason, el 62,7% presentaron valores menores o iguales a 6, el 30,7% valores de 7 y el 6,25% >8. La medición de los valores de PSA obtuvo una media de 5,77 ng/mL y un rango que osciló entre 3,9 y 8,6 ng/mL.

HIFU:

Las 3 series de casos⁶²⁻⁶⁴ que utilizaron ultrasonidos localizados de alta intensidad como tratamiento del cáncer de próstata incluyeron entre 126 y 356 participantes.

Los pacientes tuvieron edades comprendidas entre los 69 y los 71 años, con rangos de medianas que oscilaron entre los 51 y los 82. Tan sólo un estudio⁶² recogió el índice de masa corporal de sus participantes con una mediana de 24,3 kg/m² y un rango entre 22-26,4 kg/m².

Los criterios de inclusión se explicitaron en los 3 artículos⁶²⁻⁶⁴, teniendo en común entre ellos que, para ser incluidos, los pacientes debían padecer un carcinoma de próstata⁶²⁻⁶⁴. Blana *et al.*⁶⁴ establecieron que el carcinoma debía ser localizado, en estadios T1-T2, y con un tamaño ≤ 24 milímetros (mm). Los pacientes fueron excluidos si habían sido tratados previamente con antiandrógenos, agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante, radioterapia o crioterapia. En cambio, se incluyeron los pacientes que hubiesen sido sometidos a una resección prostática transuretral hasta 2 días antes de recibir tratamiento con HIFU, con el fin de reducir el tamaño glandular. Pfeiffer *et al.*⁶³ y Sung *et al.*⁶² incluyeron pacientes con carcinoma de próstata que no fuesen candidatos a cirugía mediante prostatectomía radical y que hubiesen rechazado la opción de radioterapia. Pfeiffer *et al.*⁶³ también establecieron la necesidad de que se tratase de pacientes que presentasen otro tipo de comorbilidades, sin especificar cuales. Además, en esta serie se excluyeron los pacientes que presentaron tumores con extensión a nódulos linfáticos o metástasis.

Dos de las series^{62,63} recogieron la clasificación que utiliza la *American Society of Anesthesiologist* (ASA) para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente. Sung *et al.*⁶² tuvieron el

73,8% de su muestra en el grupo II (paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante), mientras que Peiffer *et al.*⁶³ agruparon al mayor porcentaje, 60,7%, en el grupo I (paciente saludable no sometido a cirugía electiva).

En relación a la administración de tratamiento previo también existieron diferencias. Mientras que para una de las series⁶⁴ la existencia de tratamiento previo era criterio de exclusión, las otras dos^{62,63} presentaron entre un 40% y un 42,4% de sus pacientes con tratamiento hormonal⁶³, un 48% con resección transuretral⁶³ previa y un 1,04% con adenectomía⁶³. Pfeiffer *et al.*⁶³ recogieron la mediana de la duración de estos tratamientos en más de 10 semanas, con un rango comprendido entre 1 y 26 semanas, presentando 7 casos con duración superior a un año. La duración del tratamiento hormonal adyuvante en Sung *et al.*⁶² obtuvo una mediana de 3 meses (3-4 meses).

Sobre las características observadas para el estadiaje tumoral, los trabajos analizados presentaron una mediana para el valor de PSA pretratamiento de entre 6,83 y 8,7 ng/mL, con un rango que osciló entre 0,12-77 ng/mL.

El volumen prostático presentó una mediana que osciló entre 24 y 31,2 mL, con un rango de 4 a 144 mL.

Entre el 40,5% y el 66% de la población presentó valores menores o iguales a 6 en la escala Gleason, entre el 22,5-41,3% iguales a 7 y con valores mayores o iguales a 8 existió un 1,4-25% de la muestra.

La clasificación TNM presentó mayor porcentaje de participantes en los estadios T1c y T2a, con rangos de 20,6-39,9% y 18,9-23,3% respectivamente.

Todos los estudios⁶²⁻⁶⁴ clasificaron a sus pacientes en grupos de riesgos siguiendo la clasificación de D'Amico^{14,15,19-21}, con los siguientes resultados:

- Riesgo bajo: Del 15,1% al 44,9%.
- Riesgo intermedio: Entre el 34,6 y el 51,6%.
- Riesgo alto: Del 14,6-33,3%.

Sólo un estudio⁶⁴ presentó 3 pacientes (0,8%) sin datos sobre este punto, por pérdidas de información.

Descripción de la intervención

Crioterapia:

En el estudio de Malcolm *et al.*⁶¹ los pacientes se agruparon por el tipo de tratamiento recibido durante un periodo de 8 años, comprendido entre febrero de 2000 y diciembre de 2008, en un centro médico de Virginia,

The Virginia Prostate Center en el Eastern Virginia Medical School. De esta forma se crearon 4 series en función a la modalidad terapéutica: prostatectomía abierta, prostatectomía robotizada, braquiterapia o crioterapia. La intervención consistió en la obtención de datos sobre calidad de vida mediante la escala autoadministrada UCLA-PCI⁶⁵ antes del tratamiento y a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses postratamiento, recogidos de forma prospectiva. Con ella se valoraron la función urinaria, la sexual y la intestinal y la existencia de molestias urinarias, sexuales e intestinales. El periodo de seguimiento tuvo una media de 23,8 meses de forma general, con un rango que osciló entre los 3 y 36 meses. Por tipos de tratamiento la duración del seguimiento varió, de forma que la media para la prostatectomía abierta fue de 31,5 meses, para la robotizada de 20, para la braquiterapia de 30 meses y para la crioterapia de 23,8 meses. En la tabla 8 se muestran las características principales del estudio de crioterapia.

HIFU:

Sung *et al.*⁶² fueron los únicos que especificaron todas las pruebas realizadas a los pacientes para conocer el estadiaje del tumor. Entre ellas se encontraron:

- Resonancia magnética.
- Historia previa de resección transuretral prostática.
- PSA prequirúrgico.
- Tacto rectal.
- Ecografía transrectal.

Todas las intervenciones de ablación con HIFU se llevaron a cabo con el dispositivo Ablatherm HIFU⁶²⁻⁶⁴ (EDAP SA, Lión, Francia). En relación a la duración de la intervención, tan solo Pfeiffer *et al.*⁶³ recogieron su mediana con un valor de 115 minutos y un amplio rango de 40 a 275 minutos. El volumen de glándula tratado obtuvo una mediana de 33-39 mL, con un rango entre 9 y 75 mL. Este mismo estudio recogió la mediana de disparos realizados durante las intervenciones, obteniendo un valor de 625 que osciló entre 174 y 1.086 disparos, así como la duración del tiempo de hospitalización requerido tras la aplicación de HIFU, la cual tuvo una mediana de 3 días (3-4 días).

En dos estudios^{62,64} se observó la realización de otro tipo de intervención de forma simultánea a la aplicación de HIFU, concretamente se realizaron resecciones prostáticas transuretrales en gran parte de la población, con porcentajes que variaron entre un 57,6-88,9%. El tamaño

de extracción vino determinado sólo en una de las series⁶¹, con tamaños entre 3-10 gramos.

La duración del seguimiento posintervención obtuvo una mediana de entre 52,8 y 61,1 meses, y un rango de 0,2-81. Dicho seguimiento consistió en:

- Medición de valores de PSA^{63,64} a los dos, tres y seis⁶³ meses postratamiento. Después de los 6 meses se repitió cada 3 meses hasta la finalización del proceso en uno de los estudios⁶³.
- Obtención de biopsias a los tres⁶⁴ y seis^{63,64} meses. En caso de presentar aumento de los niveles de PSA, se obtenían en cualquier momento del seguimiento^{63,64}.
- Estado de las comorbilidades⁶³ presentes previamente en los pacientes. Para su medición se dispuso de cuestionarios autoadministrados por los propios pacientes durante los 12 primeros meses del seguimiento.

La serie de Sung *et al.*⁶² basaron su seguimiento en revisiones cada 3-4 meses durante el primer año postratamiento, cada 6 meses entre el primer y tercer año y 1 vez de forma anual desde el tercer año de seguimiento hasta finalizar el proceso. Cada una de estas revisiones incluía tacto rectal y nivel de PSA. Si existía clínica sugestiva de reaparición del carcinoma, se realizaban pruebas de imagen y biopsias.

Se consideró fracaso del tratamiento por progresión de la enfermedad cuando existiese confirmación de persistencia de tejido neoplásico mediante:

- Biopsias confirmatorias^{62,64}.
- Estudios de imagen confirmatorios⁶² realizados con tomografía computerizada o resonancia magnética.
- Necesidad de administración de tratamiento adicional, ya fuese radioterapia, hormonoterapia, repetición del tratamiento con HIFU etc...^{62,64}.

Para la definición de progresión bioquímica del cáncer o recidiva bioquímica, se emplearon diferentes valores de nadir del PSA^{63,64} entre +1,2ng/mL y +2ng/mL o bien aumentos de PSA iguales o mayores a 0,5ng/mL con un tiempo de duplicación de su valor menor o igual a 6 meses⁶³.

La recidiva oncológica se definió como progresión bioquímica y/o biopsia positiva confirmatoria^{62,63}, lo que sucediese primero.

Con todos estos datos, las variables resultado estudiadas en las tres series de casos analizadas en la presente revisión, fueron:

- Supervivencia a los 5 años⁶²⁻⁶⁴ y a los 7⁶⁴, tanto en relación a ausencia de progresión bioquímica⁶²⁻⁶⁴ como ausencia de recidiva tumoral⁶²⁻⁶⁴.
- Factores predictores de progresión de la enfermedad^{62,64}, como el nadir del PSA, el tiempo de nadir del PSA y los grupos de riesgos.
- Aparición de complicaciones.

En la tabla 9 se muestran las principales características de las series de pacientes sobre tratamiento con HIFU.

Descripción de la calidad

Las 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 la presente revisión, el 100% de los artículos fueron series de casos, 1 de ellos con carácter prospectivo⁶¹ y el resto con carácter retrospectivo^{62,63,64}.

Los criterios de exclusión empleados en cada uno de los trabajos para seleccionar sus respectivas poblaciones, fueron descritos en todos ellos⁶¹⁻⁶⁴ pero resultaron heterogéneos entre sí y eso pudo dificultar su comparación.

En relación al número de pacientes, Malcolm *et al.*⁶¹ incluyeron una buena representación muestral pero al dividir por diferentes tipos de tratamiento recibido, la crioterapia sólo contó con 81 pacientes frente a los 447 incluidos en la serie de prostatectomía robotizada. En el resto de series, el tamaño muestral fue reducido, oscilando entre 126 y 356 pacientes.

Tan solo uno de los estudios⁶³ describió el número de clínicos que participaron en el desarrollo de la terapia, la duración de la misma y el número de disparos que fueron necesarios. Sin embargo, no se dieron datos sobre el número de personas implicadas en la recogida y análisis de los datos obtenidos. Posiblemente existieron diferencias en la aplicación de la modalidad terapéutica que no han sido recogidas o explotadas y que podrían afectar a los resultados de las mismas, aunque en todas las series se utilizase el mismo dispositivo para mismas modalidades de tratamiento.

No existieron diferencias en la recogida de datos. Todos los estudios⁶¹⁻⁶⁴ emplearon las mismas escalas, aunque los resultados de las series sobre HIFU están expresados en medianas⁶²⁻⁶⁴ mientras que las series que comparan crioterapia con prostatectomía lo hacen mediante medias⁶¹.

El establecimiento de periodicidad en las visitas del seguimiento fue otro punto importante en la obtención de resultados. Con diferencia en su establecimiento, todos salvo una de las series⁶⁴, lo detallaron y describieron tanto su duración como las pruebas en las que se basaban. Hay que destacar que si bien las pruebas utilizadas durante el seguimiento resultaron homogéneas entre los estudios⁶¹⁻⁶³, la periodicidad de las visitas no lo fue y en un caso⁶¹ se basó, únicamente, en cuestionarios autoadministrados que no requerían visitas presenciales de los pacientes.

En todos los trabajos⁶¹⁻⁶⁴ se recoge la existencia de pérdidas y sus causas. En ninguno se incluyó a estos participantes en el análisis de los resultados, salvo en uno⁶³ en el que sí se incluyeron en dicho análisis, de forma que los tamaños muestrales disminuyeron aún más y esto podría haber afectado a los resultados y por lo tanto a la validez interna de los estudios.

Principales resultados

Principales resultados sobre calidad de vida

Crioterapia:

El análisis de los datos obtenidos por Malcolm *et al.*⁶¹ mostró que todos los dominios de la escala empleada (UCLA-PCI) se vieron afectados de forma negativa por todas las modalidades terapéuticas (ver tabla 9).

En relación a la función y molestias urinarias, la crioterapia mostró los valores más altos en comparación con la prostatectomía, tanto abierta como robótica.

La función intestinal fue la que menor impacto negativo obtuvo con cualquiera de las modalidades terapéuticas.

Los peores resultados los mostró la función sexual, con diferencias de puntuaciones pre-posquirúrgicas en la escala UCLA-PCI de hasta 20 puntos. La crioterapia no presentó grandes mejoras en comparación con otras opciones, obteniendo resultados muy pobres y una limitada mejoría con la evolución temporal, presentando valores prequirúrgicos de 80 puntos en la escala de calidad y 50 en el momento final del seguimiento.

Posteriormente, utilizando el modelo de Cox para cálculo de riesgos proporcionales, los autores agruparon las técnicas terapéuticas a estudio en función al porcentaje de riesgo de alcanzar el 90% de los valores pretratamiento y así determinar comparaciones entre ellos, sin ajustar y ajustando por edad, raza, gleason y valores previos. De este modo obtuvieron los siguientes valores de riesgo proporcional (IC al 95%) para:

- **Función y molestias urinarias:** La crioterapia mostró casi tres veces mayor capacidad de recuperación de los niveles basales de función urinaria que la prostatectomía, tanto abierta como robotizada, con valores de 2,78 (IC: 2,28-3,41) con el modelo univariante y 2,98 con el modelo ajustado (IC: 2,33-3,82). En relación a la recuperación de las molestias urinarias mostraron la misma tendencia.
- **Función y molestias intestinales:** Es la que menos impacto negativo mostró y sólo se percibió una pequeña desventaja en la recuperación de la función para la braquiterapia y pequeña ventaja para la recuperación de las molestias en la prostatectomía robotizada (1,28 con IC: 1,08-1,51).
- **Función y molestias sexuales:** Es la que mayor impacto negativo sufrió con todas las técnicas terapéuticas. La recuperación de la función sexual se vio superada hasta 5 veces por la braquiterapia frente al resto de opciones, incluida la crioterapia. En la recuperación de las molestias sexuales, la crioterapia tuvo una ligera mejora con valores de 1,99 (IC: 0,99-1,55) pero que resultaron equiparables a los de la prostatectomía, abierta y robotizada.

Los principales resultados de las series de pacientes sobre tratamiento de cáncer de próstata mediante ablación por crioterapia se muestran en la tabla 10.

Principales resultados oncológicos

HIFU

Las series^{63,64} de pacientes mostraron medianas de nadir del PSA postratamiento de 0,09 y 0,11 ng/mL, con el 74,1% de los casos con valores menores de 0,3 en el trabajo de Pfeiffer *et al.*⁶³.

Sung *et al.*⁶² expresaron los valores de nadir estratificados en tres grupos con el 61,1% de los casos con menos de 0,2 ng/mL, el 24,6% entre el 0,2 y 1 ng/mL y el 14,3% con más de 1 ng/mL.

El tiempo de aparición del nadir tuvo una mediana de entre 57 días⁶² y 9,5 semanas⁶³ y una media de 14,4 semanas⁶⁴.

No todos los estudios recogieron datos de biopsia⁶² y en caso de ofrecerlos, no correspondieron al total de la población. Pfeiffer *et al.*⁶³ obtuvieron 110 biopsias de un total de 191 pacientes y Blana *et al.*⁶⁴ lo hicieron para 226 de 356 hombres. Sí resultaron comparables las estratificaciones según grupos de riesgo prequirúrgico para las biopsias con resultado negativo que oscilaron entre un 57,6% y un 80,5%. De ellas,

entre el 84,2-86% correspondieron a pacientes del grupo de bajo riesgo, entre el 63,6-73,5% a los del grupo de riesgo intermedio y entre el 67,5 y el 74,2% a los de riesgo alto.

Pfeiffer *et al.*⁶³ además de estos datos, también aportaron información sobre el tiempo transcurrido entre la ablación por HIFU y la obtención de la biopsia, con una mediana de 8,1 meses y un rango que osciló entre los 2 y los 72 meses. La mediana descrita para el volumen prostático, en el momento de la biopsia, fue de 5,5mL y su rango osciló entre 0,5-15 mL.

Apareció progresión bioquímica entre el 29,3% y el 59,5% de la población estudiada^{62,63}, con un tiempo de aparición sólo descrito en una de las series⁶¹, con una mediana de 13,8 meses (6,7-25 meses).

La recidiva del tumor se produjo entre el 36,6% y el 48,4% de la población, con un tiempo de aparición cuya mediana osciló entre 9,3 y 17,9 meses (rango de 1-70,7 meses).

Sólo un estudio⁶³ presentó datos de metástasis en 7 pacientes (3,7%), en el resto no se recoge esta información.

En cuanto al porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento adicional, se identificó a menos del 20% (entre un 16,4% y un 19,9%) de la población tratada con:

- HIFU^{62,63}: De 8-24 hombres (2,5-7,6%).
- Hormonoterapia^{62,63}: Entre 33-39 hombres (10,4-12,3%).
- Radioterapia^{62,63}: entre 6-27 hombres (1,9-8,5%).
- Prostatectomía radical⁶³: 5 hombres (1,6%).
- Quimioterapia⁶³: 1 paciente (0,3%).
- Vigilancia activa sin tratamiento⁶³: 17 pacientes (5,4%).

Principales resultados sobre supervivencia

HIFU

Las series^{63,64} de pacientes mostraron la supervivencia a los 5 años dividida en dos grupos: supervivencia en ausencia de progresión bioquímica y supervivencia en ausencia de recidiva tumoral.

En ausencia de progresión bioquímica, la supervivencia global^{62,63} osciló entre el 69,2% y el 89%. Por grupos de riesgo prequirúrgico^{62,64}, el grupo de pacientes de bajo riesgo obtuvo valores entre 66,3% y 88%, los de riesgo intermedio entre el 40,2% y 82% y los del riesgo alto entre el 21% y 78%.

En ausencia de recidiva, la supervivencia global^{63,64} fue más baja, con valores entre 62-64%. Por grupos de riesgo^{62,64}, los pacientes de riesgo bajo

mostraron valores entre 73,5% y 81,7%, los de riesgo intermedio entre 46% y 56% y los de riesgo alto mostraron los valores más bajos de supervivencia descritos, con un 29,2-52%.

Blana *et al.*⁶⁴ fueron los únicos que aportaron datos de supervivencia a los 7 años, con valores globales en ausencia de progresión bioquímica del 79% y con un 80% y 82% para los grupos de bajo y riesgo intermedio, respectivamente. En ausencia de recidiva, la supervivencia global fue del 54%, con un 56% para los grupos de riesgo bajo e intermedio. Esta serie no ofreció datos sobre progresión bioquímica, recidiva tumoral, metástasis o necesidad de tratamiento adicional de algún paciente.

Dos de los trabajos analizados^{62,63} estudiaron los posibles factores pronósticos de progresión y recidiva de la enfermedad. Vieron que los grupos de riesgo quirúrgicos y el nadir del PSA postratamiento se asociaban a riesgo de recidiva de la enfermedad^{62,63}, sobre todo los valores de nadir mayores de 0,3 ng/mL, que se asociaban a un mayor riesgo de progresión de la enfermedad con una $p < 0,001$ (*Hazard ratio*, 7,4, con intervalo de confianza de 4,4-12). El tratamiento previo a la ablación con HIFU empleando hormonoterapia no resultó estadísticamente significativo ($p > 0,05$) como factor pronóstico de progresión y recidiva de la enfermedad.

Los principales resultados de las series sobre tratamiento del cáncer de próstata con HIFU se muestran en la tabla 11.

Tabla 8. Características demográficas y clínicas de las series de Malcolm et al.⁶¹ para crioterapia

Tipo de tratamiento	N (hombres)	Edad media, años (DE)	Raza (%)			TNM (%)			Gleason (%)			PSA ng/mL (media y rango)	Preservación nerviosa		
			Blanca	Negra	Otra	≤T1c	T2a	T2b	Desconocido	≤6	7		≥8	Si	No
Prostatectomía abierta	135	59(7)	102(75)	32(24)	1(1)	112(83)	17(13)	6(4)	0	93(69)	34(25)	8(6)	5,7(4,7-7,3)	95(70)	40(30)
Prostatectomía robotizada	447	59(6)	341(76)	78(17)	28(7)	340(76)	68(15)	32(7)	7(2)	269(60)	154(34)	24(5)	5,2(3,9-6,8)	366(82)	81(18)
Braquiterapia	122	66(7)	89(73)	29(24)	4(3)	98(80)	16(13)	3(2)	5(4)	88(72)	28(23)	6(5)	6,0(4,5-8,2)	NA	NA
Crioterapia	81	71(7)	60(74)	19(23)	2(2)	57(70)	10(12)	13(16)	1(1)	40(50)	34(41)	7(9)	6,2(5-8,6)	NA	NA

N: Número total de la muestra; DE: Desviación estándar; NA: No aplicable.

Tabla 9. Características de las series de casos para HIFU

Autor, año			Sung, 2012 ⁶²	Pfeiffer, 2012 ⁶³	Blana, 2012 ⁶⁴	
Diseño, duración y número de centros implicados			Restrospectivo 6 años+ 6meses 1 centro	Retrospectivo 3años+10meses 1 centro	Retrospectivo 15años 9 centros	
N totales (hombres)			126	191	356	
*Edad en años(rango o DE)			71(66-76)	69,7(51-82)	69,6(7,2)	
*IMC (kg/m ²) (r)			24,3(22-26,4)	-	-	
ASA n (%)	I		30 (23,8)	116 (60,7)	-	
	II		93 (73,8)	75 (39,3)		
	III		3 (2,4)			
Tratamiento previo n(%)	Hormonal		51 (40,5)	81 (42,4)	No hubo	
	Adenectomía		-	2 (1,04)		
	RTP		-	92 (48,2)		
Características tumorales	*PSA ng/mL, m (%)	Total m (r)	8,7(5,9-15,1)	7,2(0,4-77)	6,83(0,12-58)	
		<10	60,3	128(67)	-	
		10-<20	24,6	43(22,5)		
		≥20	15,	20(10,5)		
	*Volumen prostático mL(r)		31,2 (24,2-38,7)	24(5,1-144)	18(4-38)	
		Gleason n (%),)	≤6	51 (40,5)	126 (66)	271 (76,1)
	TNM n (%)	7		52 (41,3)	40 (20,9)	80 (22,5)
			8-10	23 (18,2)	25 (13,1)	5 (1,4)
		T1a/b		-	37 (19,4)	-
			T1c	26 (20,6)	68 (35,6)	142 (39,9)
			T2a	27 (21,4)	36 (18,9)	83 (23,3)
			T2b	24 (19,1)	25 (13,1)	53 (14,9)
			T2c	29 (23)	15 (7,8)	37 (10,4)
T3a			12 (9,5)		-	
T3b	8 (6,4)	5,2(10)	-			
Clasificación del riesgo, N (%)	Bajo		19 (15,1)	72 (37,7)	160 (44,9)	
	Intermedio		65 (51,6)	66 (34,6)	141 (39,6)	
	Alto		42 (33,3)	53 (27,7)	52 (14,6)	
	Desconocido		-	-3 (0,8)	
Dispositivo			Ablatherm	Ablatherm	Ablatherm	
*Duración de la intervención, min(r)			-	155(40-275)	-	
*Volumen tratado mL, m (r)			33,4 (28,1-37,9)	39(9-75)	>120% del total de la próstata	
Otras intervenciones simultáneas	RTP	N (%)	112 (88,9)	-	205 (57,6)	
		Tamaño, gr (r)	6(3-10)		-	
		Extensión, %(r)	16,9 (11,8-31,4)		-	
*Duración hospitalización, d, m(r)			3(3-4)		-	
Duración del seguimiento, meses, m(r)			61,1(37,2-81)	52,8(0,2-79,8)	-	
Medidas de resultado			Supervivencia. Factores predictores. Complicaciones	Supervivencia Factores predictores. Complicaciones	Supervivencia.	

N: tamaño de la muestra (hombres);a: años; *: valores aportados con medianas, no medias; m: mediana; r: rango; DE: desviación estándar; RTP: Resección transuretral de la próstata; min: minutos; d: días.

Tabla 10. Principales resultados de las series de Malcolm et al.⁶¹ para crioterapia

Técnica quirúrgica	Prostatectomía abierta						Prostatectomía robotizada						Crioterapia						Braquioterapia					
	Tiempo de respuesta						Tiempo de respuesta						Tiempo de respuesta						Tiempo de respuesta					
	Pre M (DE)	3m	12m	24m	36m		Pre M (DE)	3m	12m	24m	36m		Pre M (DE)	3m	12m	24m	36m		Pre M (DE)	3m	12m	24m	36m	
Dominios	Función	89(18)	73	79	84	83	92(13)	71	74	76	78	93(19)	85	106	102	113	90(16)	78	94	90	88			
	Molestias	92(15)	68	84	87	88	93(14)	65	81	83	86	87(19)	73	97	98	103	89(17)	73	88	94	107			
Intestinal, M (DE)	Función	87(14)	98	102	104	101	88(14)	101	103	101	102	83(15)	106	110	108	108	84(16)	96	103	110	107			
	Molestias	92(15)	93	99	102	99	94(13)	98	100	97	94	87(17)	104	106	107	92	88(18)	90	99	101	99			
Sexual, M (DE)	Función	74(18)	24	43	46	48	73(17)	28	40	45	46	60(19)	23	30	36	27	64(19)	66	71	74	73			
	Molestias	86(20)	27	40	52	58	84(20)	41	47	48	45	80(21)	55	59	61	50	80(21)	69	63	78	85			
Urinario	F			1,0					1,0															
	M			1,0					1,0															
Cox univariante, HR (IC)	F			1,25(1,02-1,54)					1,25(1,02-1,54)															
	M			1,0					1,31(1,13-1,53)															
Sexual	F			1,0					1,0															
	M			1,0					1,0															
Urinario	F			1,0					1,0															
	M			1,0					1,0															
Cox multivariante, HR (IC)	F			1,0					1,28(1,08-1,51)															
	M			1,0					1,0															
Sexual	F			1,0					1,0															
	M			1,0					1,0															

M: Media; DE: Desviación estándar; Pre: Valores correspondientes a encuesta pretratamiento; HR: Hazard ratio (posibilidad de alcanzar el 90% de los valores basales), F: Función; M: Molestias; m: meses.

Variables		Sung, 2012 ⁶²	Pfeiffer, 2012 ⁶³	Blana, 2012 ⁶⁴	
Nadir PSA (ng/dL), n (%)	Mediana (r)	-	0,09(0,01-26,5)	0,11(±3,6)	
	<0,2	77 (61,1%)	ND	ND	
	<0,3		140 (74,1%)	ND	
Tiempo de nadir, días, m(r)	0,2-1,0	31 (24,6%)	ND	ND	
	≥1,0	18 (14,3%)	ND	ND	
		57 días (34-95)	9,5 semanas (1-40)	14,4* semanas (±11,6)	
Progresión bioquímica	N (%)	Total n (%)	56(29,3%)	ND	
	Tiempo aparición (meses), m(r)	13,8 (6,7-25)			
Recidiva oncológica	N (%)	Total n (%)	70 (36,6%)	ND	
	Tiempo aparición (meses), m(r)	17,9 (10,4-26)	9,3 (1-70,7)		
Biopsias	Negativas	Totales n (%)	110/191 pacientes (57,6%)	182/226 pacientes (80,5%)	
		Riesgo bajo n (%)	84,2%	86 (86%)	
		Riesgo medion (%)	ND	73 (73,5%)	
Metástasis, n (%)	Positivas	Riesgo alto n (%)	67,5%	23 (74,2%)	
			42/191 pacientes (21,9%)	44/226 pacientes (19,5%)	
Tratamiento adicional	Total (pacientes) HIFU		7 (3,7%)	ND	
			61 (16,7%)		
	Otro tratamiento	Hormonoterapia	24 (7,6%)	8 (2,5%)	
		Radioterapia	39 (12,3%)	33 (10,4%)	ND
		Prostatectomía	27 (8,5%)	6 (1,9%)	
Quimioterapia	-	5 (1,6%)			
		-	1 (0,3%)		

m: mediana; r: rango; n: población correspondiente; ND: no descrito; *: media de los valores, no mediana

Tabla 11. Principales resultados de las series sobre HIFU II						
Variables		Sung, 2012 ⁶²	Pfeiffer, 2012 ⁶³	Blana, 2012 ⁶⁴		
Supervivencia %(r)	5 años	Global	ND	69,2%	85%	
		Progresión bioquímica	Riesgo bajo	66,3% (41-91,5)	84,8%	88%
			Riesgo medio	40,2% (26,7-53,7)	64,9%	82%
			Riesgo alto	21% (5,5-38,4)	54,9%	78%
Supervivencia %(r)	7 años	Global	ND	62,8%	64%	
		Recidiva oncológica	Riesgo bajo	73,5% (50,2-96,8)	81,7%	77%
			Riesgo medio	46% (30,9-61,1)	53,2%	56%
			Riesgo alto	29,2% (11,8-46,6)	51,2%	52%
Supervivencia %(r)	7 años	Global	-	-	79%	
		Progresión bioquímica	Riesgo bajo	-	-	80%
			Riesgo medio	-	-	82%
			Riesgo alto	-	-	64%
Supervivencia %(r)	7 años	Global	-	-	54%	
		Recidiva oncológica	Riesgo bajo	-	-	56%
			Riesgo medio	-	-	56%
			Riesgo alto	-	-	14%

m: mediana; r: rango; n: población correspondiente;

Riegos y Seguridad

Todas las opciones de tratamiento estudiadas se acompañan de efectos adversos (principalmente urinarios, problemas vesicales y sexuales) aunque la severidad y frecuencia de los mismos varía entre las distintas técnicas.

Las principales complicaciones de HIFU y crioterapia identificadas en los estudios fueron impotencia, infección del tracto urinario e incontinencia. De ellas, la impotencia fue más frecuente en el grupo de pacientes sometidos a crioterapia (ver tabla 12). Los porcentajes de complicaciones identificados en estas series fueron:

- Impotencia: Se presentó entre el 40-100% de los pacientes tratados con crioterapia⁶⁰ y entre el 20-81,6% de los tratados con HIFU^{46,60,62}.
- Infección del tracto urinario: Entre un 2,2% y un 33% en crioterapia⁶⁰ y entre el 1,8-47,9% en HIFU^{46,60,62,63}.
- Incontinencia: Para crioterapia⁵⁹ presentó porcentajes de entre 2-27% y para HIFU^{46,62,63} 1,4-39%.
- Estenosis uretral: Para crioterapia⁶⁰ presentó un porcentaje de aparición entre el 1% y el 11% y para HIFU^{46,60} entre el 0,6% y el 27,1%.
- Obstrucción (de uretra, vejiga...): En crioterapia⁶⁰ con un porcentaje entre el 3% y el 29% y en HIFU⁶² de un 15,9%.
- Dolor perineal: Complicación poco frecuente, con porcentajes de aparición que oscilaron entre el 1-11% y entre <1-5,7% para crioterapia⁶⁰ e HIFU⁵⁰, respectivamente.

Las complicaciones que se describieron tan solo en las series que emplearon HIFU fueron:

- Retención urinaria^{46,62}: Apareció entre el <1% y el 20%.
- Epididimitis^{60,62}: Su aparición osciló entre el 2,4 y el 7,8%.

En las series de crioterapia también se recogió la siguiente complicación:

- Desprendimiento del tejido: En las series de crioterapia⁶⁰ aparece entre el 3,8 y 23% de los casos.

Tipos de complicaciones		AHRQ, 2008 ⁶⁰	Cordeiro, 2012 ⁴⁶	Sung, 2012 ⁶²	Pfeiffer, 2012 ⁶³
Retención urinaria	Crioterapia	ND	ND	-	-
	HIFU	ND	<1-20%	19,1%	ND
Fístula recto-uretral	Crioterapia	ND	ND	-	-
	HIFU	ND	<2%	ND	1,6%
Epididimitis	Crioterapia	ND	ND	-	-
	HIFU	ND	2,7-7,8%	2,4	ND
Desprendimiento del tejido	Crioterapia	3,8-23%	-	-	-
	HIFU	ND	1,8-40,3%	ND	ND
Estenosis uretral	Crioterapia	1-11%	-	-	-
	HIFU	3,6-27,1%	0,6-17%	ND	ND
Obstrucción vesical	Crioterapia	3-29%	-	-	-
	HIFU	ND	ND	15,9	ND
Dolor perineal	Crioterapia	1-11%	-	-	-
	HIFU	ND	<1-5,7%	ND	ND
Infección del tracto urinario	Crioterapia	2,2-33%	-	-	-
	HIFU	ND	1,8-47,9%	3,2%	26,5%
Incontinencia	Crioterapia	2-27%	-	-	-
	HIFU	5%	Cualquier grado: <1-34,3%	30,9%	39%
Impotencia	Crioterapia	40-100%	-	-	-
	HIFU	2-52,7%	20-81,6%	63,7%	ND

Aspectos económicos

Coste por unidad y precio

Los costes unitarios estimados en el año 2006 por el *National Health Service*²² para los distintos tratamientos del cáncer de próstata localizado se muestran a continuación en la tabla 13. Los costes vinieron expresados en libras con valor del año 2006. Para facilitar la comprensión se realizó el cambio a euros aplicando el tipo de cambio oficial en marzo de 2013, extraído del Banco de España, que fue de 1 EUR =0,87335 £.

Intervención	Coste estimado (en euros)
Prostatectomía radical	4.893,4 € (5.603 £)
Resección transuretral	1.754,6 € (2.009 £)
Terapia hormonal (anual)	2.281,2 € (2.612 £)
Radioterapia externa (30 fracciones)	3.144,1€ (3.600 £)
Radioterapia de intensidad modulada en dos fases	8.733,5 € (10.000 £)
Braquiterapia	5.505,6 € (6.304 £)
Crioterapia	6.936,1 € (7.942 £)
HIFU	6.550,1 € (7.500 £)
Láser	No recogida esta información

Estudios de evaluación económica

Como estudio de evaluación económica se identificó una revisión sistemática cuyo objetivo fue evaluar el coste-efectividad de diferentes opciones de tratamiento para el cáncer de próstata localizado²².

Inicialmente pretendían desarrollar una evaluación económica comparando la actuación conservadora de “ver y esperar” con la prostatectomía radical. Como no encontraron ensayos clínicos sobre el tema, se creó el objetivo secundario de tratar de estimar la efectividad necesaria de otros tratamientos (braquiterapia, radioterapia, radioterapia de intensidad modulada, HIFU y crioterapia) para ser considerados coste-efectivos.

La evaluación económica se basó en el modelo de decisión de Markov (permite seleccionar tratamientos o actuaciones a seguir para cada estado de salud). La estructura pensada de forma previa era un modelo de tres estados: enfermedad clínicamente localizada, enfermedad metastásica

y muerte. La ausencia de ensayos clínicos redujo el modelo a sólo dos estados: vivo (englobando enfermedad localizada y metástasis) y muerto.

El trabajo se valoró como de alta calidad según la herramienta CASPe para estudios de evaluación económica. La pregunta de investigación estaba bien definida, pretendiendo evaluar las implicaciones de coste y efectividad que suponen las distintas opciones de tratamiento del cáncer de próstata. Para ello realizaron un análisis con el que obtuvieron la relación incremental de los datos de coste-efectividad comparada entre la opción terapéutica de “ver y esperar” y la prostatectomía total. Una vez aplicada la reducción por las posibles complicaciones asociadas a cada procedimiento (a la opción conservadora no se le aplica reducción alguna mientras que a la prostatectomía se le considera la probabilidad de aparición de obstrucción urinaria e impotencia), la prostatectomía pierde ganancia en relación a los años de vida ajustados por calidad y es dominada por la opción “ver y esperar”.

En la siguiente tabla se ofrece el resumen de los resultados:

Tabla 14. Análisis incremental de coste-efectividad²²				
	Costes	Años de vida	AVAC[§]	AVAC[¶]
Ver y esperar	5.401,7 € (6.185 £)	9,69	6,96	6,63
Prostatectomía radical	9.274,1€ (10.619 £)	10,19	7,52	6,36
ICER		7.746,6 € (8.868 £)	6.915,5 € (7.918 £)	Dominada

AVAC[§]: Años de vida ganados ajustados por calidad de vida, con una 0 probabilidad aparición de complicaciones tras la aplicación del tratamiento.
 AVAC[¶]: Años de vida ganados ajustados por calidad de vida a los que se les ha aplicado una probabilidad de aparición de complicaciones distinta de 0.
 ICER: Dato de coste-efectividad incrementada, calculada como la diferencia entre costes dividida por la diferencia entre los efectos.
 Dominada: Estrategia dominada (prostatectomía radical) porque tiene los costes más altos y una efectividad menor que la otra alternativa (ver y esperar).

Para calcular cuántos años de vida ganados ajustados por calidad necesitaban producir el resto de tratamientos para resultar coste-efectivos, se realizó un análisis de umbrales tomando como horizonte temporal 20 años. En este análisis se asumieron los 30.000 € que establece el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (en su caso 30.000 £). La comparación de estos umbrales se hizo con el procedimiento que demostró dominancia. En este caso con “ver y esperar”. Sus resultados se muestran en la tabla 15.

Este estudio sugirió que el coste-efectividad de la prostatectomía radical estaba fuertemente ligado a la elección de resultados incluidos en el análisis. Si sólo se considera la supervivencia de los pacientes, la

prostatectomía resulta coste-efectiva, pero si se consideran aspectos de la calidad de vida asociados a la enfermedad y a su tratamiento, la decisión de “ver y esperar” se vuelve dominante. En relación con el resto de opciones terapéuticas contempladas, sólo necesitan pequeñas mejoras para resultar coste-efectivas y no superar el umbral establecido. En este sentido, tanto la crioterapia como el HIFU necesitan aumentar sus ganancias en 2,6 y 2,4 meses de vida, respectivamente.

Tabla 15. Análisis de umbrales comparado con “ver y esperar”²².

Tratamiento	Costes esperados	Aumento de AVAC requerido	Equivalencia en meses de los AVAC
Radioterapia externa	7.238,3 € (8.288 £)	0,07	1
Braquiterapia	9.599,9 € (10.992 £)	0,16	2
HIFU	10.644,4 € (12.188 £)	0,20	2,4
Crioterapia	11.030,4 € (12.630 £)	0,21	2,6
Radioterapia de intensidad modulada	12.827,8 € (14.688 £)	0,28	3,4

AVAC: Años de vida ganados ajustados por calidad de vida

Estudios en marcha

Crioterapia

A phase II study of focal cryoablation in low-risk prostate cancer. NCT00774436.

Estudio de eficacia sobre la crioablación focal en hombres con cáncer de próstata localizado. Las variables de resultado son biopsias, calidad de vida y cambios del tejido observados por ecografía (antes de la realización de biopsia y a los 6-8 meses de la visita).

Regional cryoablation for localized adenocarcinoma of the prostate. NCT00877682.

Estudio sobre la seguridad y eficacia de la crioterapia utilizada como tratamiento localizado de cáncer de próstata, aplicándolo sólo sobre la parte de la glándula afectada. Además de su eficacia y seguridad, también se pretende estudiar si esta aplicación tiene menos impacto en la calidad de vida del paciente que otro tipo de tratamientos. Las variables de resultado son biopsias a los 6 meses, 18 o 36 meses postratamiento.

A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with clinically localized prostate cancer. NCT00489060.

Estudio clínico aleatorizado que pretende determinar si la crioablación como tratamiento para el cáncer de próstata localizado es tan efectiva como la radioterapia. Las variables de resultado son biopsias a los 36 meses postratamiento.

Focal therapy for organ confined prostate cancer: an investigative prospective pilot study. NCT00928603.

Estudio piloto, no aleatorizado, de seguridad y eficacia en términos de calidad de vida y resultados oncológicos, con terapia focal en pacientes con cáncer de próstata localizado. Las variables resultado son viabilidad, seguridad, tolerancia (medida mediante quejas de los pacientes durante el seguimiento) y cambios en escalas de medida de la calidad de vida.

Ultrasonidos focales de alta intensidad

A multi-center prospective single arm intervention trial evaluating focal therapy using high intensity focused ultrasound (Sonablate 500) for localized prostate cancer. NCT01194648.

Ensayo clínico fase II con el que se pretende estudiar los ultrasonidos localizados de alta intensidad en el cáncer de próstata. Las variables de resultado son la proporción de hombres libres de cáncer en el área tratada y en la no tratada a los 36 meses postratamiento y la aparición de complicaciones tales como disfunción eréctil, capacidad de eyaculación...

Investigational study for the treatment of localized (T1c/T2a) prostate cancer with high intensity focused ultrasound (HIFU) using the Sonablate 500 System in Canada. NCT00573586.

Estudio no aleatorizado sobre efectividad y seguridad del HIFU en el manejo del cáncer de próstata localizado con nivel T1c/T2a. La variable resultado es el nivel de PSA a los 30 y 90 días postratamiento.

A multicenter clinical study of the Sonablate 500 for the treatment of localized (T1c/T2a) prostate with HIFU. NCT00770822.

Estudio no aleatorizado, con asignación en paralelo, sobre eficacia y seguridad del HIFU comparado con la braquiterapia en el tratamiento primario del cáncer prostático órgano-confinado. La variable resultado es la ausencia de fracasos bioquímicos definidos como un aumento de 2,0 ng/mL o más sobre los niveles de PSA considerados como negativos (no se especifican), medidos a los 24 meses posintervención.

Focal therapy with magnetic resonance guided focused ultrasound treatment of locally non-advanced prostate cancer: Phase 1 study. NCT01522118.

Estudio no aleatorizado sobre eficacia y seguridad de los ultrasonidos guiados con resonancia magnética en el tratamiento del cáncer de próstata localizado. Las variables de resultado son la seguridad, medida como la aparición de efectos adversos esperados y no esperados al año de la intervención, y la eficacia, medida como el área de ablación en términos de necrosis versus existencia de tumor residual a los 18 meses del tratamiento.

Feasibility study for organ confined prostate cancer treatment with HIFU using SONABLATE System. NCT00030290.

Ensayo clínico fase I con el objetivo de estudiar la efectividad de los ultrasonidos locales en el tratamiento de pacientes que han tenido cáncer de próstata no diseminado. Las variables de resultado son biopsias y

niveles de PSA medidos a los 2, 14, 30, 90 y 180 días después del tratamiento.

A prospective quality of life study in men with clinically localized prostate carcinoma treated with different treatment modalities. NCT00777452.

Estudio observacional que tiene por objetivo estudiar de forma prospectiva los cambios en la calidad de vida de los pacientes durante los primeros años después de recibir diferentes modalidades de tratamiento para el cáncer de próstata. Las variables resultado son cambios en la calidad de vida y síntomas urinarios o de función eréctil medidos todos a los 12 meses después del tratamiento.

Terapia inducida por laser

A pilot study to evaluate magnetic resonance thermal image-guided laser-induced interstitial thermal therapy for focal ablation of prostate cancer. NTC01192438.

Estudio no aleatorizado sobre seguridad y eficacia de la termoterapia con láser guiado por resonancia magnética en cáncer prostático de bajo riesgo confirmado por biopsia. La variable resultado es el número de pacientes con efectos adversos a los 6 meses del tratamiento.

Phase 1 study of MRI targeted focal laser thermal therapy of prostate cancer. NTC01094665.

Estudio para evaluar la seguridad y viabilidad de la ablación por láser guiado con resonancia magnética en hombres con edades comprendidas entre los 45-80 años, a los que se les haya diagnosticado un cáncer prostático en estadio T1c o T2a mediante biopsia, que tengan PSA<15ng/mL y que aún no hayan sido sometidos a radioterapia o bloqueo hormonal. La variable de resultado es una biopsia guiada por ecografía a los 4 meses después del tratamiento.

Phase 1 study of MRI targeted focal laser thermal therapy of biopsy confirmed prostate cancer. NTC00448695.

Estudio no aleatorizado sobre eficacia y seguridad de la termoterapia con láser guiado por resonancia magnética en hombres con cáncer de próstata de bajo grado, confirmado por biopsia. Las variables resultado son la aparición de efectos adversos sobre la función eréctil, urinaria y rectal, medidas a la semana, al mes, y a los 3 y 6 meses después del procedimiento. También se medirá el tamaño de la lesión a los 7 días del tratamiento por resonancia magnética y se realizará una biopsia de próstata a los 6 meses.

Phase II evaluation of MR-guided laser induced interstitial thermal therapy (LITT) for prostate cancer. NTC01792024.

Ensayo en fase 2 que trata de estudiar la eficacia de la termoterapia intersticial inducida con láser guiado por resonancia magnética en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata. Las variables resultado son biopsia de la zona tratada a los 3 y a los 12 meses después del tratamiento, tasas y grados de toxicidad debida al tratamiento y calidad de vida en términos de función sexual y urinaria a los 12 meses.

Efficacy and safety study of TOOKAD® Soluble for localised prostate cancer compared to active surveillance. (PCM301). NTC01310894.

Ensayo en fase 3 con comparador. Trata de estudiar la efectividad del tratamiento de cáncer localizado de próstata con TOOKAD® Soluble comparado con vigilancia activa. Las variables resultado, tanto para la opción terapéutica estudiada como para el comparador, son ausencia de recidiva estudiada mediante biopsia, fallos del tratamiento, necesidad de tratamiento adicional, presencia de complicaciones, de efectos adversos y calidad de vida de los pacientes incluidos.

Discusión

El cáncer de próstata es una de las patologías tumorales más frecuente en todo el mundo. Su tratamiento estándar consiste en deprivación hormonal, prostatectomía y radioterapia, métodos terapéuticos que han probado sobradamente su efectividad^{46,60-64} pero que suponen importantes complicaciones para el paciente, como incontinencia e impotencia.

Durante las últimas décadas, las técnicas de ablación mediante crioterapia, HIFU y termoterapia intersticial inducida por láser, han surgido como opciones terapéuticas alternativas en pacientes con cáncer de próstata localizado. Se presentan como procedimientos mínimamente invasivos asociados a una morbilidad menor.

Ante esta situación, surgió la necesidad de evaluar la efectividad y seguridad de los nuevos procedimientos para tratamiento de cáncer de próstata localizado, con el fin de determinar si sus resultados son realmente comparables a los obtenidos por el tratamiento establecido, ya fuese prostatectomía abierta o laparoscópica (convencional o robotizada).

La evidencia obtenida en la presente revisión no recogió ningún dato sobre resultados en salud del tratamiento de estos pacientes con ablación prostática mediante termoterapia intersticial inducida por láser. Todos los estudios encontrados sobre esta técnica hacían referencia a otras patologías, principalmente a hipertrofia benigna de próstata, por lo que no pudo ser incluida entre sus resultados.

Para las otras dos técnicas terapéuticas, crioterapia y ablación por HIFUs, la evidencia científica se obtuvo de series de casos en su totalidad debido a que no se encontró ningún estudio aleatorizado, controlado, cegado y que estableciese comparaciones directas con alguna de las modalidades consideradas como estándares de tratamiento.

Los estudios que fueron analizados en la presente revisión verificaron la efectividad de estas pruebas mediante altos valores de supervivencia (93-100% para crioterapia y 61,2-95% para HIFU) y altos porcentajes de biopsias negativas, tanto para crioterapia⁶⁰ (62-89%) como para HIFU^{60,46,62-64} (66-93%). Las variables de resultados empleadas para obtener estos valores fueron similares en todos los artículos, incluyendo determinación de PSA, valores de nadir del PSA, tiempo de aparición del nadir del PSA y toma de biopsias. El estudio de factores predictores de la enfermedad en dos estudios^{62,64} identificó como factores predictores de progresión de la enfermedad el nadir del PSA, el tiempo de nadir de PSA y los grupos de riesgo quirúrgicos y descartó la administración de hormonoterapia previa al tratamiento con HIFU.

A pesar de los resultados favorables sobre supervivencia derivados de los estudios, cabe destacar algunos aspectos relacionados con la calidad metodológica de los trabajos, los cuales podrían haber sobreestimado los valores obtenidos. En primer lugar, hay que hacer referencia a la gran limitación de la calidad de la evidencia en relación a la efectividad comparada. No se encontraron estudios aleatorizados y comparados con los tratamientos estándar. Todos los estudios identificados eran series de casos, retrospectivas salvo una⁶⁰, con las correspondientes limitaciones de validez interna de este tipo de diseños por carecer de aleatorización, cegamiento y comparación. Sus periodos de seguimiento fueron cortos y dispares, sin estratificación de los pacientes salvo por grupos de riesgo quirúrgico, sin tener en cuenta la edad de los mismos, a pesar de ser uno de los factores pronósticos de la enfermedad, reconocidos por la literatura y que condiciona en muchos pacientes la decisión médica sobre el tratamiento ofrecido (basándose en la esperanza de vida del paciente según su edad). Otro aspecto importante fue la falta de especificación del posible padecimiento, por parte de los pacientes, de otras patologías previas o comorbilidades, que podrían haber afectado a los resultados de las intervenciones.

También debemos señalar la existencia de gran variabilidad en la recogida de datos y en la expresión de los resultados. La calidad de vida se valoró en dos estudios^{60,61}, pero sus resultados no resultaron comparables, ni para HIFU ni para crioterapia, debido a la disparidad de las escalas de medición empleadas. Para crioterapia se emplearon las escalas FACT-G⁶⁰ y UCLA-PCI⁶¹. La primera recoge dominios sobre bienestar físico, social/familiar, funcional y emocional. La segunda es un instrumento diseñado para evaluar el impacto del tratamiento recibido sobre la calidad de vida de los pacientes intervenidos de cáncer de próstata. Sus dominios hacen referencia a función urinaria, intestinal y sexual y a la aparición de molestias urinarias, intestinales y sexuales. Los resultados de ambas solo permitieron determinar que este tipo de intervenciones afectó a todos los dominios de forma adversa, independientemente de la modalidad terapéutica seleccionada.

Otras diferencias encontradas entre los estudios hacían referencia a los criterios de inclusión de los pacientes, con gran heterogeneidad entre ellos relacionada con el estadiaje tumoral, la administración o no administración de tratamientos previos, los periodos de seguimiento y su periodicidad establecida. Esto dificultó la comparación indirecta entre ellos, afectando a la posibilidad de emitir conclusiones sobre su utilización como tratamiento del cáncer de próstata y por lo tanto afectando a su validez externa.

En relación a la presentación de complicaciones tras la aplicación de estos tratamientos, cabe señalar la presencia de infecciones de tracto urinario tanto con crioterapia como con HIFU. Presentaron porcentajes de ITU e incontinencia urinaria similares, que oscilaron entre el 2,2-33% y 2-27% para crioterapia⁶⁰ respectivamente y entre 1,8-39% y 1,4-39% para HIFU^{46,62,63}. En el caso de impotencia las diferencias fueron más notables en contra de la crioterapia⁶⁰, la cual mostró un rango que osciló entre el 40% y el 100% de presentación, mientras que la ablación con HIFU^{46,60,62} lo hizo con un 20-81,6%. Se debe tener en cuenta que en ninguno de los trabajos analizados se incluyó la definición de las complicaciones que se recogieron. Esto pudo ocasionar diferencias entre las series a la hora de identificarlas, sobreestimando o infraestimando sus valores. Tampoco se recoge el momento exacto de aparición sino que se analizan de forma global.

En la presente revisión, además de las limitaciones descritas y debidas a la calidad de los artículos, es posible haber incluido un sesgo de publicación. También resulta posible haber cometido un sesgo de selección aunque para tratar de evitarlo, la selección de los artículos se hizo por pares, con cálculo del índice κ y resolución de las discrepancias entre los investigadores.

Aspectos económicos y necesidades futuras

El estudio de coste-efectividad²² incluido presentó los costes unitarios de la crioterapia, la ablación con HIFU y la prostatectomía. Mostró una diferencia a favor de la prostatectomía de 1.000 € entre crioterapia vs prostatectomía y de unos 600 € para el HIFU. El análisis de umbrales mostró que ambas tecnologías, a pesar de su mayor coste, necesitaban pequeños aumentos en sus ganancias de AVAC valorados en 2,4 meses para el HIFU y de 2,6 meses para la crioterapia.

Ante estos resultados, cabe esperar que la mejora de ambas opciones terapéuticas lleve a convertirlas en modalidades de tratamiento para el cáncer localizado de próstata, no sólo efectivas sino también coste-efectivas.

La exploración de estudios en desarrollo a través de [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) sobre cáncer de próstata localizado, identificó 4 estudios sobre crioterapia, 6 sobre HIFU y 5 sobre termoablación intersticial inducida por láser. Estos últimos abren un nuevo campo de investigación tratando de evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con láser pero en sus descripciones no se recoge la existencia de un

comparador establecido salvo en uno de ellos, que lo compara con vigilancia activa.

Son necesarios estudios de alta calidad, aleatorizados, controlados y cegados, con comparaciones prospectivas de estas técnicas alternativas con los métodos de tratamiento primario ya establecidos para poder definir con suficiente evidencia científica su relevancia en el tratamiento de este tipo de cáncer.

Conclusiones

Se incluyeron siete estudios que analizaban la calidad de vida, los resultados oncológicos, la supervivencia y las complicaciones presentadas en pacientes con cáncer de próstata localizado sometidos a ablación prostática, total o parcial, mediante crioterapia^{60,61} e HIFU^{46,60,62-64} y el coste-efectividad²² de estas técnicas. No se encontró ningún estudio en el que se realizara termoablación prostática inducida por láser. Tampoco se identificó ningún estudio que comparase de forma directa y prospectiva estos tratamientos alternativos con prostatectomía abierta y/o robótica. Tanto la revisión, el informe de síntesis, como los estudios primarios incluidos, consistieron en series de casos sin comparador.

La ablación prostática realizada mediante crioterapia obtuvo altos valores de supervivencia libre de progresión de la enfermedad con porcentajes superiores al 90%, así como un elevado número de biopsias negativas postratamiento. En relación a la calidad de vida medida después de su aplicación, alcanzó mejores resultados que la prostatectomía, tanto abierta como robótica, en relación a la función urinaria e intestinal pero sin diferencias clínicas en relación a la función sexual.

La ablación prostática mediante HIFU también obtuvo unos elevados resultados de supervivencia pero algo inferiores a la crioterapia. No se aportaron datos numéricos sobre calidad de vida en relación a función urinaria, intestinal y sexual, sólo se especificó que ésta no mejoró tras la intervención.

Las principales complicaciones descritas por ambas técnicas fueron infecciones del tracto urinario, incontinencia e impotencia. Las dos primeras se identificaron de manera proporcional en crioterapia e HIFU mientras que la impotencia fue más frecuente al emplear crioterapia.

Ambas modalidades de tratamiento presentaron la necesidad de obtener pequeñas mejoras, en términos de años de vida ganados ajustados por calidad de vida, para resultar coste-efectivas en relación a las opciones de tratamiento estándar ya establecidas.

Resulta necesaria la elaboración de nuevos estudios prospectivos, controlados, aleatorizados y que establezcan comparaciones directas con prostatectomía abierta y robótica, para poder determinar la relevancia de la ablación prostática mediante crioterapia, HIFU y termoterapia intersticial mediante láser en el tratamiento del cáncer localizado de próstata.

Futuras líneas de investigación

Las nuevas modalidades de tratamiento para el cáncer de próstata localizado están siendo cada vez más utilizadas en nuestro entorno. Resulta necesaria su evaluación a través de ensayos clínicos aleatorizados controlados y de larga duración, en los que se presenten resultados sobre control de la enfermedad a largo plazo, supervivencia y aparición de complicaciones, así como de los costes generados.

La ablación intersticial inducida por láser se presenta como tratamiento emergente del cáncer de próstata localizado. Los estudios que están desarrollándose actualmente sobre esta modalidad terapéutica deberán ser evaluados para obtener información sobre su efectividad y seguridad, ya que no se ha encontrado información al respecto.

Otros aspectos importantes que deberían ser valorados en el futuro son la curva de aprendizaje para aplicación de estos tratamientos, cómo afecta ésta a los resultados obtenidos y las preferencias de los pacientes.

Los estudios ya publicados hacen referencia a la complejidad de aplicación de crioterapia e HIFU pero no ofrecen información sobre el proceso de aprendizaje de los profesionales ni sus consecuencias.

Actualmente existen numerosos estudios en marcha que prometen ofrecer respuesta a estas cuestiones y aportar un mayor conocimiento sobre el empleo de crioterapia, HIFU y ablación intersticial inducida por láser. Sin embargo, siguen siendo pocos los estudios que establecen comparación con los tratamientos habituales, tales como prostatectomía radical abierta o laparoscópica, radioterapia, vigilancia activa... El desarrollo de líneas de investigación que combinen diferentes modalidades terapéuticas es muy importante para poder evaluar el coste-efectividad de las mismas.

Referencias

1. American Cancer Society (ACS). Cancer facts and figures 2012. Atlanta (GA): American Cancer Society (ACS); 2012.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(1):10-29.
3. Parker PM, Rice KR, Sterbis JR. Prostate cancer in men less than the age of 50: a comparison of race and outcomes. *Urology.* 2011;78(1):110-5.
4. Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. *Clin Cancer Res.* 2009;15(3):1112-20.
5. Granado de la Orden S, Saá Requejo C, Quintás Viqueira A. Situación epidemiológica del cáncer de próstata en España. *Actas Urol Esp.* 2006;30(6):574-82.
6. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, *et al.* Guía de la EAU sobre el cáncer de próstata. Parte I: cribado, diagnóstico y tratamiento del cáncer clínicamente localizado. *Actas Urol Esp.* 2011;35(9):501-14.
7. Sobón LH, Gospodariwicz M, Wittekind C, editors. TNM classification of Malignant tumors. Internacional Union Against Cancer (UICC). 7ª ed. New York: Wiley-Blackwell; 2009.
8. Jemal A, Bray F, Center MM. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69-90.
9. ECRI Institute. High-intensity focused ultrasound for treating prostate cancer. [internet]. Plymouth: ECRI Institute; 2011. Acceso: 10-01-2013. Disponible en: <http://www.ecri.org>.
10. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murria T, *et al.* Cancer statistics 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008;58:71-96.
11. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidente and mortality in Europe 2008. *Eur J Cancer.* 2010;46:765-81.
12. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, *et al.* Prostate cancer incidente and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. *BJUI.* 2012;110(11B):701-6.

13. Cabanes A, Pérez-Bómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Centro Nacional de Epidemiología ISCIII; 2009.
14. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata. Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2006-2.
15. Proceso Asistencial Integrado de Hipertrofia Benigna de Próstata y Cáncer de Próstata. Junta de Andalucía. Consejería de Salud. Sevilla; 2011.
16. European Association of Urology, Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Van Poppel H, *et al.* EAU Guidelines on Prostate Cancer; 2007.
17. Ferrer M, Rueda JR, Latorre K, Gutiérrez I, Grupo Multicéntrico Español de Cáncer de Próstata Localizado. Efectividad a largo plazo de la prostatectomía radical, la braquiterapia y la radioterapia conformacional externa 3D en el cáncer de próstata órgano-confinado. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2006/08.
18. De la Rosette J; Alivizatos G, Madersbacher S, Rioja C, Nordling J, Emberton M *et al.* Guidelines on benign prostatic hyperplasia. European Association of Urology; 2008.
19. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prostate cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2012.
20. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, *et al.* Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA. 1998;280(11):969-74.
21. D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Schultz D. Determinants of prostate cancerspecific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. J Clin Oncol. 2002;20(23):4567-73.

22. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical Guideline. Prostate Cancer: diagnosis and treatment. Evidence review; 2008.
23. Hummel S, Paisley S, Morgan A, Currie E, Brewer N. Clinical and cost-effectiveness of new and emerging technologies for early localised prostate cancer: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2003;7(33):iii, ix-iii,157.
24. Shelley M, Wilt T, Coles B, Mason M. Cryotherapy for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD005010.
25. Llanos Méndez A, Villegas Portero R. Cirugía robótica mediante el sistema de telemanipulación robótica da Vinci® en la prostatectomía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo de España; 2007.
26. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Interventional procedure overview of laparoscopic radical prostatectomy; 2006.
27. Webb H, Lubner MG, Hinshaw JL. Thermal Ablation. *Semin Roentgenol.* 2011;46:133-41.
28. Morcos SK, Cohen RH editores. *New techniques in Uroradiology.* New York: Taylor and Francis; 2006.
29. Wolf JM, Mason M. Drivers for change in the management of prostate cancer. Guidelines and new treatment techniques. *BJU Int.* 2012;109(6):33-41.
30. Rees J, Patel B, MacDonagh R, Persard R. Cryosurgery for prostate cancer. *BJU Int.* 2004;93(6):710-4.
31. Rubinsky B. The freezing process and mechanism of tissue damage. En: *Percutaneous prostate cryoablation.* Onik GM, Rubinsky B, Watson F, Albin RJ, editores. St. Louis: Quality Medical Publishing; 1995.p.49-60.
32. Linder U, Trachtenberg J, Lawrentschuk N. Focal therapy in prostate cancer: modalities, findings and future considerations. *Nat Rev Urol.* 2010;7:562-71.
33. Koch MO, Gardner TA. Thermal-based treatment options for localized prostate cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2005;6(5):379-87.

34. 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(5):1993-2004.
35. Beerlage HP, Thüroff S, Madersbacher S, *et al.* Current status of minimally invasive treatment options for localized prostate carcinoma. *Eur Urol.* 2000;37(1):2-13.
36. Boss A, Clasen S, Kuczyk M. Magnetic resonante guided percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas: a pilot clinical study. *Invest Radiol.* 2005;40:583-90.
37. Carroll PR, Lee KI, Fuks ZY, Kantoff PW. Cancer of the prostate. En: *Principles and practice of oncology*, 6^oed. Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wildins; 2000.p.1456-61.
38. Han KR, Cohen JK, Miller RJ, Pantuck AJ, Freitas DG, Cuevas CA, *et al.* Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: preliminary multicenter experience. *J Urol.* 2003;170:1126-30.
39. Han KR, Belldgrun AS. Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. *BJU Int.* 2004;93(1):14-8.
40. Chin JL, Ng CK, Touma NJ, Pus NJ, Hardie R, Abdelhady M, *et al.* Randomized trial comparing cryoablation and external beam radiotherapy for T2C-T3B prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2008;11(1):40-5.
41. Badalament RA, Bahn DK, Kim H, Kumar A, Bahn JM, Lee F. Patient reported complications after cryoablation therapy for prostate cancer. *Arch Ital Urol Androl.* 1999;54(2):295-300.
42. Jones JS, Rewcastle JC, Donnelly BJ, Lugnani FM, Pisters LL, Katz AE. Whole gland primary prostate cryoablation: initial results from the cryo on line data registry. *J Urol.* 2008;180:554-8.
43. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamliyan TA, Taylos BC, Kane RL. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med.* 2008;148:435-48.
44. Crouzet S, Rebillard X, Chevallier D, Rischmann P, Pasticier G, García G, *et al.* Multicentric oncologic outcomes of high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer in 803 patients. *Eur Urol.* 2010;58(4):559-66.

45. Kennedy JR, Ter Jaar GR, Cranston D. High intensity focused ultrasound: surgery of the future? *Br J Radiol.* 2003;76:590-9.
46. Cordeiro ER, Cathelineau X, Thüroff S, Marberger M, Crouzet S, de la Rosette J. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer. *BJUI.* 2012;110:1228-42.
47. Dogra VS, Zhang M, Bhatt S. High-Intensity focused ultrasound (HIFU) therapy applications. *Ultrasound Clin.* 2009;4:307-21.
48. Crouzet S, Murat FJ, Pasticier G, Cassier P, Chapelon JY, Gelet A. High intensity focused ultrasound (HIFU) for prostate cancer: current clinical status, outcomes and future perspectives. *Int J Hyperthermia.* 2010;26:796-803.
49. de Senneville BD, Mougnot C, Moonen CT. Real-time adaptive methods for treatment of mobile organs by MRI-controlled high-intensity focused ultrasound. *Magn Reson Med.* 2007;57:319-30.
50. Curiel L, Souchon R, Rouviere O, Gelet A, Chapelon JY. Elastography for the follow-up of high-intensity focused ultrasound prostate cancer treatment: initial comparison with MRI. *Ultrasound Med Bil.* 2005.31;1461-8.
51. Wang B, Li F. A review of research progress of sonoelastography for the monitoring of HIFU therapy. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* 2011;28:623-6.
52. Fass L. Imaging and cancer: A review. *Mol Onc.* 2008;2(2):115-52.
53. Tsankiris P, Thuroff S, de la Rosette J, Chaussy C. Transrectal high-intensity focused ultrasound devices: a critical appraisal of the available evidence. *J Endourol.* 2010;22:221-9.
54. Chaussy CG, Thuroff S. Transrectal high-intensity focused ultrasound for local treatment of prostate cancer current role. *Arch Esp Urol.* 2011;64:493-506.
55. Netsch C, Bach T, Gross E, Gross AJ. Rectourethral fistula after high-intensity focused ultrasound therapy for prostate cancer and its surgical management. *Urology.* 2011;77(4):999-1004.
56. Amón JH. Nuevas perspectivas de la laserterapia. *Arch Esp Urol.* 2008;61(9):1163-9.
57. Fried M. Therapeutic applications of lasers in urology: An uptodate. *Expert Rev Med Devices.* 2006;3(1):81-94.

58. Pierre SA, Albala DM. The future of lasers in urology. *World J Urol.* 2007;25:275-83.
59. Lukka H, Waldron T, Chin J, Mayhew L, Warde P, Winkvist E, *et al.* High intensity focused ultrasound for prostate cancer: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2011;23:117-27.
60. Wilt Tj, Shamliyan T, Taylor B, MacDonald R, Tacklind J, Rutks I *et al.* Comparative effectiveness of therapies for clinically localized prostate cancer. Rockville: Agency for Healthcare research and quality; 2008.
61. Malcolm JB, Fabrizio MD, Barone BB, Given RW, Lance RS, Lynch DF, *et al.* Quality of life after open or robotic prostatectomy, cryoablation or brachytherapy for localized prostate cancer. *J Urol.* 2010;183:1822-9.
62. Sung HH, Jeong BC, Seo SII, Jeon SS, Choi HY, Lee HM. Seven years of experience with high-intensity focused ultrasound for prostate cancer: Advantages and limitations. *Pros.* 2012;72:1399-406.
63. Pfeiffer D, Berger J, Gross AJ. Single application of high-intensity focused ultrasound as a first line therapy for clinically localized prostate cancer: 5 year outcomes. *BJUI.* 2012;110:1702-8.
64. Blana A, Robertson CN, Brown SCW, Chaussy C, Crouzet S, Gelet A, *et al.* Complete high-intensity focused ultrasound in prostate cancer: outcome from the @-Registry. *Pros Ca Pros Dis.* 2012;15:256-9.
65. Litwin MS, Hays RD, Fink A, Ganz PA, Leake B, Brook RH. The UCLA Prostate Cancer Index. Development, reliability and validity of a health-related quality of life measure. *Med Care.* 1998;26(7):1002-12.

Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda

MEDLINE (Para estudios primarios)

1. ((prostate or prostatic) adj3 (cancer or tumor? or neoplasm? or malign* or carcinoma?)).m_titl.
2. laser?.m_titl.
3. ("HIFU" or ultrasonic or ultrasound?).m_titl.
4. (photovaporization or photochemotherapy or photodynamic or (photo* adj2 vaporization)).m_titl.
5. 1 and (2 or 3 or 4)
6. Prostatic Neoplasms/mo, pa, su, th [Mortality, Pathology, Surgery, Therapy]
7. Photochemotherapy/
8. laser therapy/ or laser coagulation/ or laser therapy, low-level/
9. exp Ultrasonic Therapy/
10. 6 and (7 or 8 or 9)
11. 5 or 10
12. (clinical trial or clinical trial phase i or clinical trial phase ii or clinical trial phase iii or clinical trial phase iv or comparative study or multicenter study or randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt.
13. exp clinical trial/ or comparative study/ or evaluation studies/
14. exp clinical trials as topic/ or double-blind method/ or random allocation/ or single-blind method/
15. Placebos/
16. Research Design/
17. follow-up studies/

18. Prospective Studies/
19. (clin* adj5 trial*).ti,ab.
20. ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj5 (blind* or mask*)).ti,ab.
21. lacebo?.ti,ab.
22. andom*.ti,ab.
23. (control* or prospectiv* or volunteer*).ti,ab.
24. or/12-23
25. animals/ not humans/
26. 24 not 25
27. 11 and 26
28. exp Ultrasonography/
29. 7 not 28
30. meta-analysis/
31. (metaanal* or meta anal*).ti.
32. meta analysis.pt.
33. "review".pt.
34. technical report.pt.
35. "review"/
36. (systematic adj1 (review* or overview*)).ti.
37. ((review adj3 literature) not (report and (case* or patient*))).ti.
38. "letter".pt.
39. case reports.pt.
40. historical article.pt.
41. or/30-37
42. or/38-39
43. 41 not 42
44. animals/ not humans/

45. 43 not 44

46. 29 not 45

47. limit 46 to (english or french or german or italian or spanish)

MEDLINE(Para Revisiones sistemáticas y meta-análisis)

1. ((prostate or prostatic) adj3 (cancer or tumo?r? or neoplasm? or malign* or carcinoma?)).m_titl.

2. laser?.m_titl.

3. ("HIFU" or ultrasonic or ultrasound?).m_titl.

4. (photovaporization or photochemotherapy or photodynamic or (photo* adj2 vaporization)).m_titl.

5. 1 and (2 or 3 or 4)

6. Prostatic Neoplasms/mo, pa, su, th [Mortality, Pathology, Surgery, Therapy]

7. Photochemotherapy/

8. laser therapy/ or laser coagulation/ or laser therapy, low-level/

9. exp Ultrasonic Therapy/

10. 6 and (7 or 8 or 9)

11. 5 or 10

12. meta-analysis/

13. (metaanal* or meta anal*).ti.

14. meta analysis.pt.

15. "review".pt.

16. technical report.pt.

17. "review"/

18. (systematic adj1 (review* or overview*)).ti.

19. ((review adj3 literature) not (report and (case* or patient*))).ti.

20. "letter".pt.

21. case reports.pt.

22. historical article.pt.

23. or/12-19

24. or/20-21

25. 23 not 24

26. animals/ not humans/

27. 25 not 26

28. 11 and 27

EMBASE (Para estudios primarios)

#16. 14 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

#15. #14 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim)

#14. #13 AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [1996-2013]/py

#13. #6 OR #12

#12. #7 AND #11

#11. #8 OR #9 OR #10

#10. 'ultrasound therapy'/exp OR 'high intensity focused ultrasound'/exp

#9. 'laser coagulation'/exp OR 'low level therapy'/exp

#8. 'photochemotherapy'

#7. #1 and #5

#6. ((prostate OR prostatic) NEAR/3 (cancer))

#5. #2 OR #3 OR #4

#4. 'hifu':ti OR ultrasonic:ti OR ultrasound?:ti

#3. photovaporization:ti OR photochemotherapy:ti OR photodynamic:ti
OR (photo* NEAR/2 vaporization):ti

#2. laser*:ti

#1. ((prostate OR prostatic) NEAR/3 (cancer OR tumor? OR neoplasm?
OR malign* OR carcinoma?)):ti

BÚSQUEDA EN WEB OF KNOWLEDGE

4 #3 AND #2

Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All
Years

Lemmatization=On

3 TS=(cryotherapy or cryoablation or laser therapy or
electrovaporization or (focus* ultrasound*)) OR TI=(cryotherapy or
cryoablation or laser therapy or electrovaporization or (focus*
ultrasound*))

Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All
Years

Lemmatization=On

2 TS=((prostatic* neoplasm*) and (laparoscopy OR robotics)) OR
TI=((prostatic* neoplasm*) and (laparoscopy OR robotics))

Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All
Years

Lemmatization=On

1 Topic=(prostatic* neoplasm*)

Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Timespan=All
Years

Lemmatization=On

Estrategia de búsqueda en el resto de fuentes consultadas

Introducción de los siguientes términos MESH

Prostatic Neoplams

Laparoscopy

Robotics

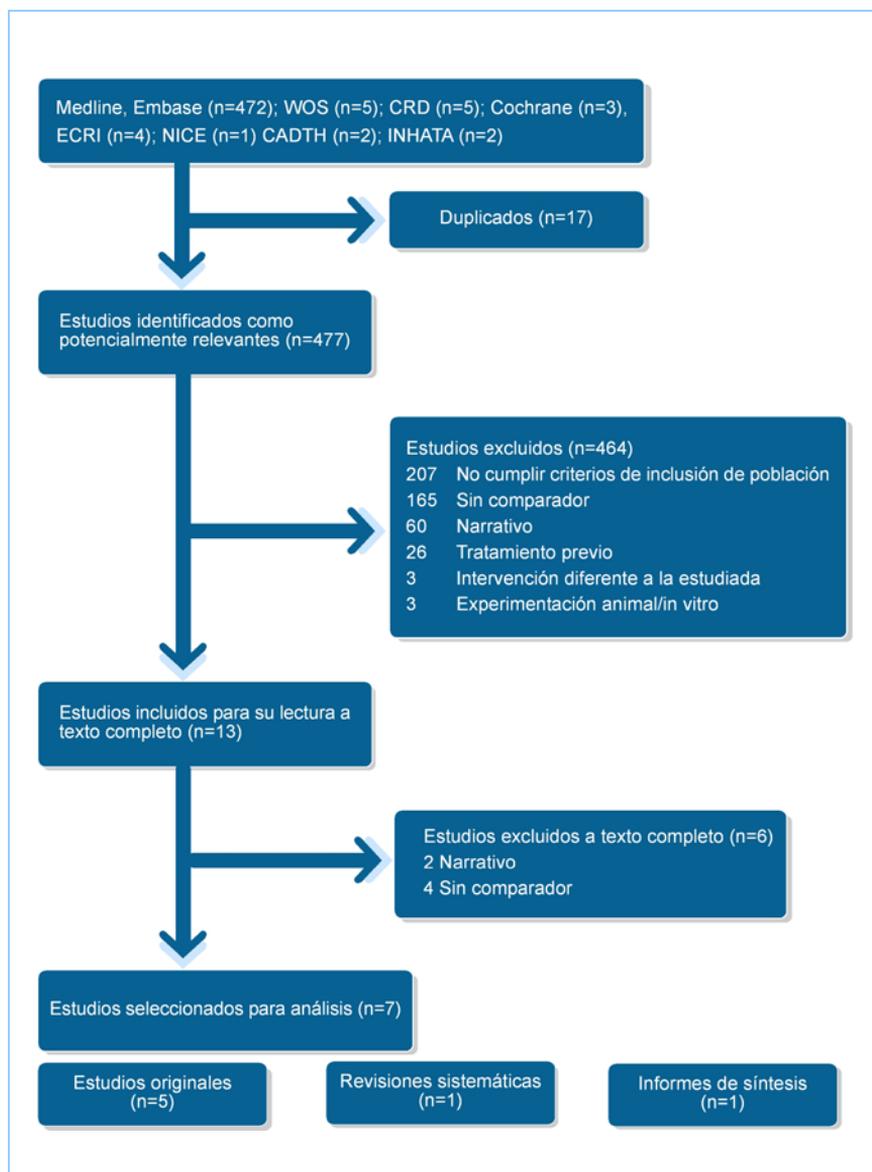
Cryotherapy/Cryoablation

Laser Therapy

High-Intensity Focused Ultrasound

Ablation/Ultrasound, High-Intensity Focused, Transrectal

Anexo 2. Diagrama de flujo



Anexo 3. Evaluación de calidad de las revisiones sistemáticas incluidas

Evaluación de las revisiones sistemáticas con AMSTAR.		
Autor, año	AHQR, 2008 ⁶⁰	Cordeiro, 2012 ⁴⁶
1. ¿Se brindó un diseño a priori?	Sí	Sí
2. ¿Hubo selección de estudios y extracción de datos por duplicado?	Sí	No
3. ¿Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura?	Sí	Parcialmente
4. ¿Se usó el estado de publicación (ej. literatura gris) como un criterio de inclusión?	Sí	Sí
5. ¿Se proporcionó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?	Parcialmente	Parcialmente
6. ¿Fueron suministradas las características de los estudios incluidos?	Sí	Sí
7. ¿Fue valorada y documentada la calidad científica de los estudios incluidos?	Sí	No
8. ¿Fue usada apropiadamente la calidad científica de los estudios incluidos para formular las conclusiones?	Sí	No
9. ¿Fueron apropiados los métodos utilizados para combinar los resultados de los estudios?	Sí	Sí
10. ¿Fue valorada la probabilidad de sesgo de publicación?	Sí	Sí
11. ¿Fue incluido el conflicto de intereses?	Sí	Sí

