

# Evaluación de la utilidad e indicación de la biopsia de próstata con fusión de imágenes – resonancia magnética y ecografía transrectal

## Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
de Tecnologías Sanitarias y Productos de Salud



EUSKO JAURLARITZA  
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SALUD

# Evaluación de la utilidad e indicación de la biopsia de próstata con fusión de imágenes – resonancia magnética y ecografía transrectal

## Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



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



**EUSKO JAURLARITZA**  
**GOBIERNO VASCO**

OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SALUD

**Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia**

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2017

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Red Bibliotekak del Gobierno Vasco: <http://www.bibliotekak.euskadi.eus/webOpac>

Edición: 1.ª, septiembre 2017

Internet: [www.euskadi.eus/publicaciones](http://www.euskadi.eus/publicaciones)

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad  
Eusko Jauriaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco  
c/ Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz

Fotocomposición: Ipar, S. Coop.  
Zurbaran, 2-4 (bajo) — 48007 Bilbao

NIPO: 680-17-116-5 (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)

Este documento ha sido realizado por OSTEBA en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de actividades del *Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS*, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial de 13 de abril de 2016 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 17 de junio de 2016).

Para citar este informe:

**Benguria-Arrate G, Galnares-Cordero L, López-Argumedo González-Durana M.** Evaluación de la utilidad e indicación de la biopsia de próstata con fusión de imágenes – resonancia magnética y ecografía transrectal. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.**

## Índice de autores

**Benguria-Arrate G, Galnares-Cordero L, López-Argumedo González-Durana M.** Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Investigación e Innovación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco/Eusko Jaurlaritza. Vitoria-Gasteiz (Araba-Álava).

## Revisión del Informe

**Roberto Llarena Iburguren.** Jefe de Sección. Servicio de Urología. Hospital Universitario Cruces. Bizkaia.

**Ángel Borque Fernando.** Jefe de Sección. Unidad de Próstata. Servicio de Urología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

**Maidier Mateos del Pino.** Unidad de Investigación OSI Araba - Osakidetza. Vitoria-Gasteiz (Araba-Álava).

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores y revisores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este informe.

## Coordinación del proyecto

**Desarrollo científico y coordinación técnica:** Gaizka Benguria-Arrate, Marta López de Argumedo González de Durana (Osteba).

**Documentalista:** Lorea Galnares-Cordero (Osteba).

**Coordinación y gestión administrativa:** Rosana Fuentes Gutiérrez (Osteba).

**Edición y difusión:** Asun Gutiérrez Iglesias, Eneko Borja Morala, Eva Reviriego Rodrigo e Iñaki Gutiérrez-Ibarluzea (Osteba).

## Autor para correspondencia:

**Gaizka Benguria Arrate:** g-benguria@euskadi.eus

# Índice

<b>Abreviaturas</b>	8
<b>Resumen estructurado</b>	9
<b>Laburpen egituratua</b>	11
<b>Structured summary</b>	13
<b>I. Introducción</b>	16
I.1. Descripción de la patología objeto de estudio	16
I.2. Descripción de la intervención a estudio	19
<b>II. Pregunta de investigación y objetivos</b>	22
II.1. Pregunta de investigación	22
II.2. Objetivos	22
<b>III. Metodología</b>	23
III.1. Identificación de estudios	23
III.2. Selección de los estudios	24
III.2.1. Criterios de selección de los estudios	24
III.3. Evaluación de la calidad	25
III.4. Extracción y síntesis de los datos	25
III.5. Análisis de los datos	25
<b>IV. Resultados</b>	26
IV.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	26
IV.1.1. Búsqueda y selección de RS	26
IV.1.2. Búsqueda de estudios para la actualización de la RS seleccionada	29
IV.2. Resultados sobre la efectividad diagnóstica de la biopsia con fusión de imágenes (resonancia magnética y ecografía transrectal) frente a la biopsia transrectal con ecografía	33
IV.2.1. Tasa de detección de cáncer de próstata	33
IV.2.2. Tasa de detección de cáncer de próstata clínicamente significativo (csPCa)	36

<b>V. Discusión</b>	39
<b>VI. Conclusiones generales</b>	42
<b>VII. Recomendaciones</b>	43
<b>VIII. Referencias</b>	44
<b>IX. Anexos</b>	48
Anexo IX.1. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	48
Anexo IX.2. Valoración de la calidad de las RS que cumplían criterios de selección	54
Anexo IX.3. Extracción de datos	55
Anexo IX.4. Análisis de la heterogeneidad	56

## Abreviaturas

<b>csPCa:</b>	Cáncer de próstata clínicamente significativo.
<b>ECA:</b>	Ensayo clínico aleatorizado.
<b>ETR:</b>	Ecografía transrectal.
<b>IC:</b>	Intervalo de confianza
<b>PSA:</b>	(Prostate-Specific Antigen) antígeno prostático específico.
<b>RMN:</b>	Resonancia magnética.
<b>RMNmp:</b>	Resonancia magnética multiparamétrica.
<b>RR:</b>	Riesgo relativo
<b>RS:</b>	Revisión sistemática.
<b>T:</b>	Tesla o unidad en que se mide la densidad del flujo magnético.



# Resumen estructurado

**Título:** Evaluación de la utilidad e indicación de la biopsia de próstata con fusión de imágenes – resonancia magnética y ecografía transrectal.

**Autores:** Benguria-Arrate G, Galnares-Cordero L, López-Argumedo M.

**Palabras clave:** biopsy, prostate cancer y magnetic resonance imaging o ultrasonography.

**Fecha:** marzo 2017.

**Páginas:** 74.

**Referencias:** 29.

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

## Introducción

El diagnóstico precoz del cáncer de próstata depende en gran medida de la determinación en sangre del Antígeno Prostático Específico (*Prostate-Specific Antigen-PSA*) y del tacto rectal. Ambas pruebas no son específicas, a pesar de que su nombre así parece indicarlo, y un resultado positivo orienta hacia la realización de una biopsia de próstata para confirmar el diagnóstico. La biopsia consiste en obtener pequeñas muestras de la próstata para saber con precisión mediante estudio anatomopatológico si el crecimiento prostático es benigno o existen células malignas.

Básicamente existen dos técnicas para realizar la biopsia de próstata, la biopsia transrectal guiada por ecografía (técnica clásica), y la biopsia perineal guiada mediante Fusión de Resonancia Magnética Nuclear y ecografía transrectal.

La biopsia de próstata es esencial en pacientes en los que se sospecha carcinoma de la glándula, no sólo para diagnosticar la neoplasia sino también para proporcionar datos del patrón histológico de agresividad del tumor que permitan planificar, junto con otras características clínicas, una estrategia terapéutica adaptada al pronóstico estimado.

Resulta de gran interés analizar en profundidad las potenciales ventajas de técnicas de imagen, así como la potencial disminución del número de biopsias prostáticas aplicando un enfoque más selectivo de las mismas con el fin de aportar información útil que permita optimizar el manejo de los pacientes en los que se sospecha cáncer de próstata, sin obviar los posibles inconvenientes, su alto coste y dificultad técnica.

## Objetivos

Valorar la efectividad diagnóstica de la biopsia con fusión de imágenes (RMN y ecografía) en comparación con la técnica más habitual en

nuestro entorno (biopsia guiada con ecografía) para detectar neoplasia prostática.

## Metodología

Para el análisis de la eficacia y efectividad de la tecnología se ha realizado una revisión sistemática aplicando una técnica de actualización-adaptación de la evidencia científica aportada por otras revisiones sistemáticas (RS) recientes. Para ello, se identificaron las RS que han evaluado la eficacia y efectividad de la biopsia con fusión de imágenes (RMN y ecografía) para la mejora de los métodos de biopsia de neoplasia prostática cuando se compara con la técnica biopsia guiada por ecografía.

**Análisis económico:** SÍ  **NO** **Opinión de expertos:**  **SÍ**  **NO**

## Resultados y discusión

Actualmente la prueba de referencia para el diagnóstico de cáncer en hombres con sospecha clínica es la biopsia prostática sistemática con ETR. Sin embargo, existen discrepancias entre los resultados de la biopsia sistemática de próstata y los hallazgos encontrados en la prostatectomía radical. Además, la biopsia sistemática puede no ser capaz de detectar todos los cánceres clínicamente significativos lo que puede retrasar el tratamiento de tumores con alto índice de Gleason. La estrategia de biopsia óptima debería ser capaz de detectar selectivamente los cánceres clínicamente significativos y minimizar la detección de los cánceres clínicamente insignificantes para evitar posibles sobretratamientos.

Si bien los resultados de este estudio son alentadores, y vienen a confirmar las conclusiones de otros trabajos, hay que tener en cuenta que la efectividad real de esta técnica en la práctica clínica depende de varios aspectos que determinan el resultado final como la precisión del software, la interpretación de imagen por expertos en el campo, así como de la capacidad, habilidades y conocimientos del profesional.

La evidencia científica disponible permite concluir con un nivel moderado de confianza que la técnica de fusión por software mejora la detección de cáncer de próstata, así como de cáncer de próstata clínicamente significativo, con respecto a técnicas de biopsia de próstata guiada por ecografía transrectal.

# Laburpen egituratua

**Izenburua:** Prostata-biopsia irudiekin (erresonantzia magnetikoa eta ekografia transrektala) fusionatzen duen teknikaren erabilgarritasunari eta egokitasunari buruzko ebaluazioa.

**Egileak:** Benguria-Arrate G, Galnares-Cordero L, López-Argumedo M.

**Hitz gakoak:** biopsy, prostate cancer eta magnetic resonance imaging edo ultrasonography.

**Data:** 2017ko martxoa.

**Orriak:** 74.

**Erreferentziak:** 29.

**Hizkuntza:** gaztelania, eta laburpena gaztelaniaz, euskaraz eta ingelesez.

## Sarrera

Prostatako minbizia goiz diagnostikatu ahal izateko, odolean prostatatako antigeno espezifikoa (*Prostate-Specific Antigen*–PSA) zehaztea eta ondeste-ukipena egitea erabakigarriak dira. Bi proba horiek ez dira espezifikoak, izenak halaxe adierazten duen arren. Emaiza positiboa irteten bada, prostata-biopsia bat egin behar izaten da, diagnostikoa berresteko. Biopsian prostataren lagin txikiak eskuratzen dira, azterketa anatomopatologikoaren bitartez zehatz-mehatz jakin ahal izateko ea prostataren hazkundera onbera den edo zelula gaiztorik duen.

Prostata-biopsia egiteko bi teknika nagusi daude: batetik, biopsia transrektala, ekografiaren bidez gidatua (teknika klasikoa); eta, bestetik, biopsia perineala, erresonantzia magnetiko nuklearraren eta ekografia transrektalaren fusioaren bidez gidatua.

Prostata-biopsia funtsezkoa da glandulan kartzinoma egon daitekeela sumatzen bada, ez soilik neoplasia diagnostikatzeko, baizik eta baita tumoraren agresibitatearen patroi histologikoko datuak lortzeko ere. Hala, eta beste ezaugarri kliniko batzuk kontuan hartuta, egindako pronostikora egokitzen den estrategia terapeutikoa planifikatu daiteke.

Oso interesgarria da bai irudi-teknikek izan ditzaketen abantailak saskon aztertzea, bai teknika horien ikuspegi selektiboagoa aplikatuz gero egin beharreko prostata-biopsien kopurua murriztu egin daitekeela antzematea. Hala, izan ere, informazio erabilgarria lortzen da, prostata-minbizia dutela sumatzen den pazienteen artean erabilera hori hobetzeko. Ez ditugu ahazten, bestalde, egon daitezkeen eragozpenak, kostu altua eta zailtasun teknikoak.

## Helburuak

Biopsia eta irudien (erresonantzia magnetiko nuklearra eta ekografia) arteko fusioak diagnostikoan duen eraginkortasuna baloratzea, gure inguruan prostatako neoplasia antzemateko ohikoena den teknikarekin alderatuta (biopsia, ekografiaren bidez gidatuta).

## Metodologia

Teknologia honen eraginkortasuna eta efizientzia ikertzeko, azterketa sistematikoa egin da, oraintsuko beste azterketa sistematiko batzuek emandako ebidentzia zientifikoa eguneratu eta egokitzen duen teknikaren bidez. Horretarako, biopsia eta irudien (erresonantzia magnetiko nuklearra eta ekografia) fusio horren eraginkortasuna eta efizientzia ebaluatu dituzten azterketa sistematikoak identifikatu dira, prostatako neoplasiaren biopsia-metodoak hobetzeko, ekografiaren bidez gidatutako biopsiaren teknikarekin alderatuta.

**Azterketa ekonomikoa:** BAI  **EZ** **Adituen iritzia:**  **BAI**  **EZ**

## Emaitzak eta eztabaida

Gaur egun, susmo klinikoaren gizonen artean minbizia diagnostikatzeko erreferentziatzeko proba honakoa da: prostata-biopsia sistematikoa, ekografia transrektalarekin. Hala ere, desadostasunak daude prostata-biopsia sistematikoaren emaitzen eta erabateko prostatektomian egindako aurkikuntzen artean. Halaber, biopsia sistematikoa batzuetan ez da gai klinikoki esanguratsua diren minbizi guztiak antzemateko, eta, beraz, Gleason indize altua duten tumoreak tratatzeko orduan atzerapenak eragin ditzake. Biopsia-estrategia optimoak gai izan beharko luke klinikoki esanguratsua diren minbizirik selektiboki antzemateko, eta klinikoki esanguratsua ez diren minbizien hautaketa-prozesua murrizteko, gehiegizko tratamenduak saiheste aldera.

Azterketa honen emaitzak itxaropentsuak diren arren, eta beste lan batzuen ondorioak berresten dituzten arren, kontuan hartu behar da praktika klinikoan teknika honen benetako eraginkortasuna hainbat alderdiren arabera dela, eta horiek azken emaitza zehazten dutela, besteak beste: softwarearen zehaztasun-maila, adituek irudien gainean egindako interpretazioa, eta profesionalaren gaitasuna, trebeziak eta ezagutzak.

Daugun ebidentzia zientifikoaren arabera, honako ondorioa atera daiteke, konfiantza-maila neurrian: software bidezko fusio-teknikak hobetu egiten du prostata-minbizia antzemateko prozedura, baita klinikoki esanguratsua den prostata-minbizia antzemateko ere, ekografia transrektalaren bidez gidatutako prostata-biopsiako teknikekin alderatuta.

# Structured summary

**Title:** Evaluation of the utility and indication of prostate biopsies with image fusion – magnetic resonance and transrectal ultrasound.

**Authors:** Benguria-Arrate G, Galnares-Cordero L, López-Argumedo M.

**Key words:** biopsy, prostate cancer and magnetic resonance imaging or ultrasonography.

**Date:** March 2017.

**Pages:** 74.

**References:** 29.

**Language:** Spanish and Abstract in Spanish, Basque and English.

## Introduction

An early diagnosis of prostate cancer depends to a great extent on establishing the Prostate Specific Antigen (PSA) in blood and rectal examination. Both tests are not specific, although their names appear to indicate as such, and a positive result generally leads to a prostate biopsy to confirm the diagnosis. The biopsy consists of obtaining small samples of the prostate to establish with greater precision if the prostate growth is benign or if malignant cells are present via anatomical and pathological studies.

There are basically two techniques used for a prostate biopsy: a transrectal biopsy guided by ultrasound (classical technique) and a perineal biopsy guided by a fusion of nuclear magnetic resonance and transrectal ultrasound.

A prostate biopsy is essential for patients who are suspected of having a carcinoma of the gland, not only to diagnose the growth but also to provide data about the histological pattern of aggressiveness of the tumour to enable planning, along with other clinical factors, of a therapeutic strategy adapted to the estimated prognosis.

It would be of considerable interest to carry out an in-depth study of the possible advantages of image techniques and the potential reduction of prostate biopsies by applying a more selective approach to their use so as to provide useful information that permits more effective management of patients who are thought to have prostate cancer, without forgetting the possible inconveniences, high costs and technical difficulties of the process.

## Objectives

To assess the diagnostic effectiveness of biopsies with image fusion (MRI and ultrasound) in comparison to the more common technique used in our centres (biopsy guided with ultrasound) to detect a growth in the prostate

## Methodology

To analyse the efficacy and effectiveness of the technology, a systematic review was conducted applying an update-adaptation technique to the scientific evidence provided by other recent systematic reviews (SR). To this end, the SRs were identified that assessed the efficacy and effectiveness of biopsies with image fusion (MRI and ultrasound) to improve the prostate growth biopsy methods when compared to techniques used with biopsies guided by ultrasound.

**Economic analysis:** YES  **NO**  **Expert opinion:**  YES  NO

## Results and Discussion

The current benchmark test for diagnosing cancer in men with a clinical suspicion of cancer is a systematic prostate biopsy with TRUS. However, there are discrepancies between the results of the systematic prostate biopsy and the findings encountered in the radical prostatectomy. Furthermore, a systematic biopsy may not be able to detect all the clinically significant cancers, which may delay treatment of tumours with a high Gleason score. The ideal biopsy strategy should be one that can selectively detect clinically significant cancers and minimise the detection of clinically insignificant cancers to prevent possible overtreatment.

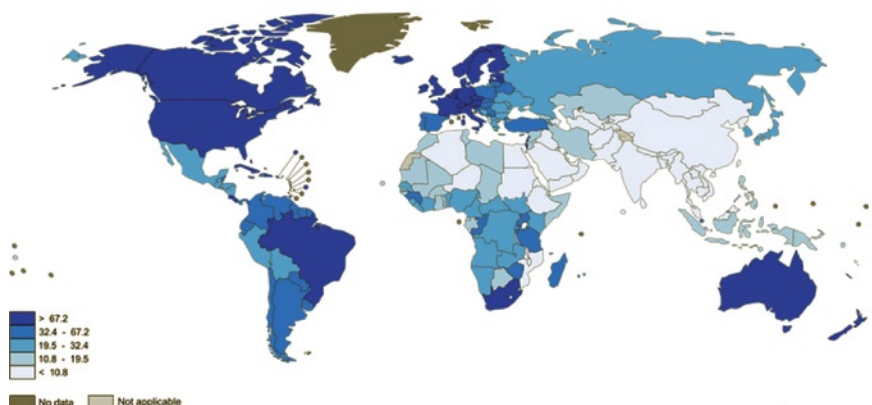
All the results of this study are encouraging, and confirm the conclusions of other studies, it should be borne in mind that the real effectiveness of this technique in clinical practice depends on several factors that determine the end result such as the precision of the software, image interpretation by experts in the field, and the ability, skills and knowledge of the professional involved.

Available scientific evidence allows us to conclude with a moderate degree of confidence that the technique of software fusion improves the detection of prostate cancer, as well as clinically significant prostate cancer in comparison to prostate biopsies guided by transrectal ultrasound.

# I. Introducción

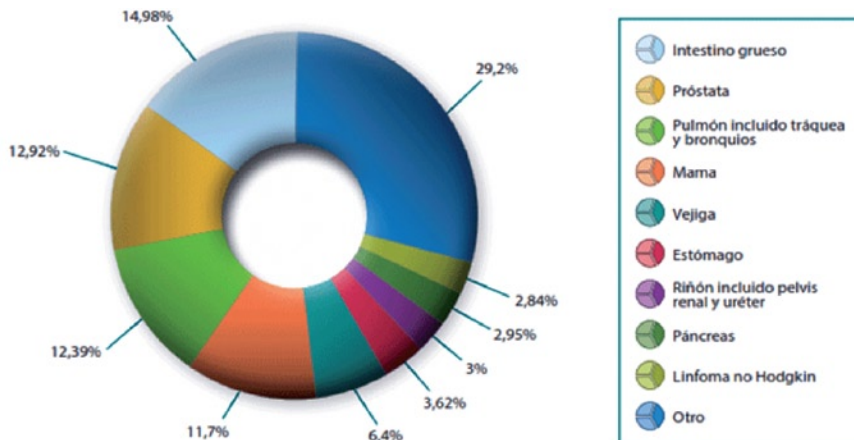
## I.1. Descripción de la patología objeto de estudio

Si bien a nivel mundial el cáncer de próstata es el segundo cáncer más diagnosticado en los hombres, en Europa y España es, desde hace unos años, el primero en número de diagnósticos (436.500 en Europa en 2012 y 32.641 en España en 2014).



**Figura 1. Incidencia estimada de cáncer de próstata en el mundo (1)**

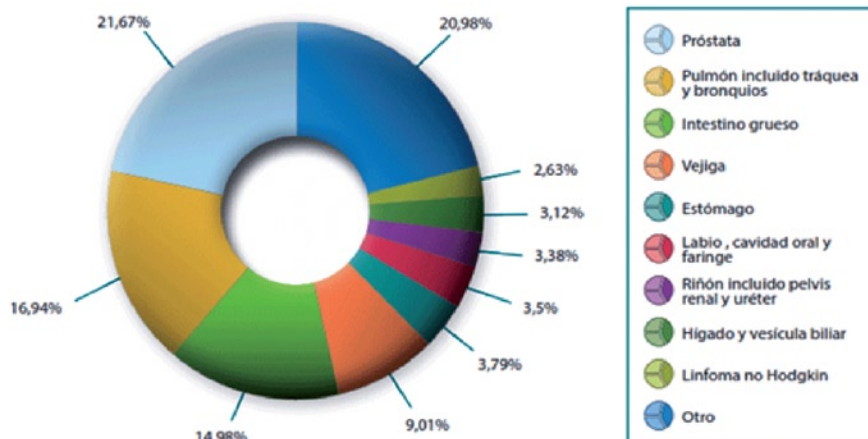
Los tumores más frecuentemente diagnosticados para la población general en España en el año 2012 fueron el cáncer de colon (32.240 casos nuevos), seguido del cáncer de próstata (27.853 casos nuevos), pulmón (26.715 casos nuevos), mama (25.215 casos nuevos) y vejiga (13.789 casos nuevos).



Las estimaciones fueron proporcionadas por IARC a través del proyecto EUCAN.

**Figura 2. Frecuencia de tumores en España en 2012. Porcentajes (2)**

Analizando la incidencia de los distintos tumores por sexo, los casos de cáncer que más frecuentemente se diagnosticaron en varones en España en 2012 fueron el cáncer de próstata (27.853 casos nuevos), el cáncer de pulmón (21.780 casos nuevos), el cáncer de colon (19.261 casos nuevos), el cáncer de vejiga (11.584 casos nuevos) y el cáncer gástrico (4.866 casos nuevos) (2).

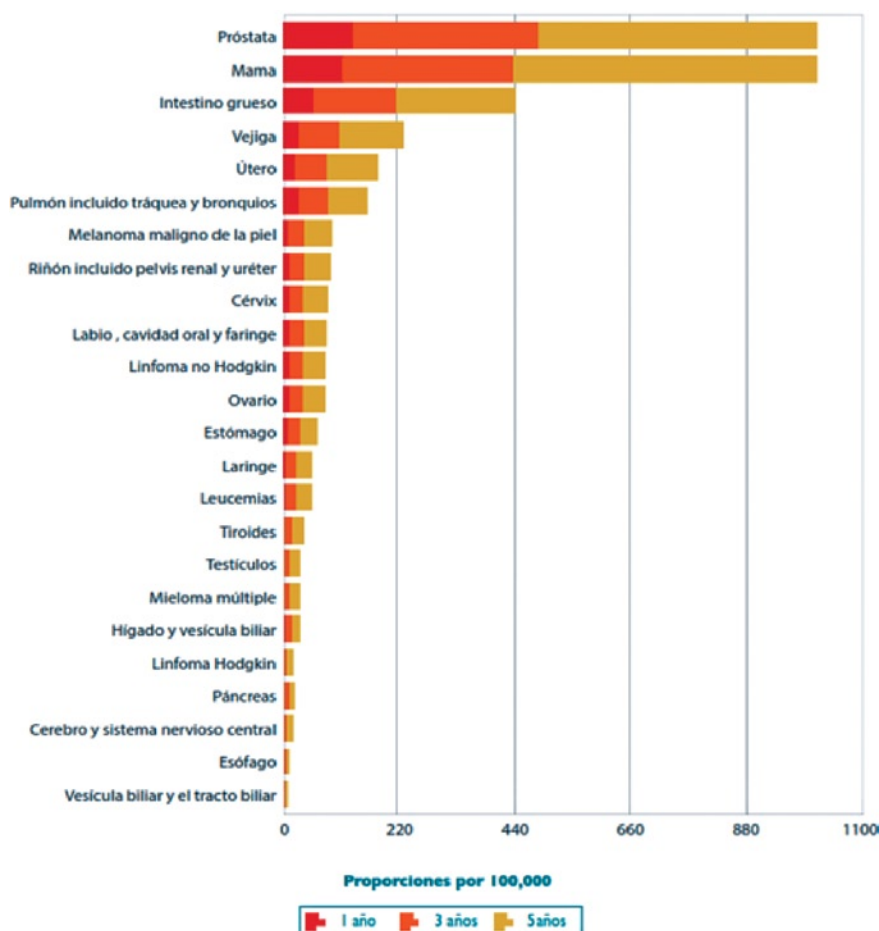


**Figura 3. Incidencia de tumores en España en varones en 2012. Porcentajes (2)**



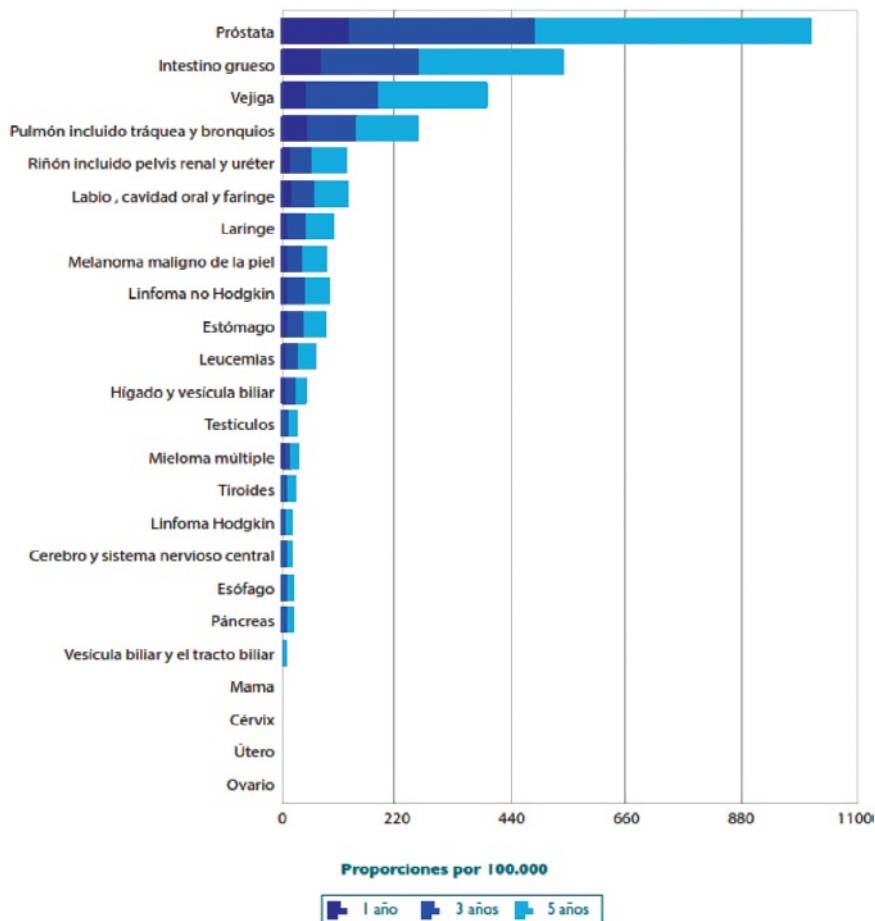
En España, igual que en muchos países occidentales, la incidencia aumentó drásticamente desde principios de los años 90 a causa de la introducción y generalización del uso la prueba del antígeno prostático específico (PSA). Se estima que en España la tasa de incidencia ajustada a la población estándar europea pasó de 54,1 por 100.000 en el período 1993-1997 a 96,4 en el periodo 2003-2007.

En este último periodo, las tasas de incidencia ajustadas a la población mundial estándar variaron entre 44,1 por 100.000 en Granada y 73,8 por 100.000 en el País Vasco, siendo las diferencias observadas más un reflejo del diferente grado de utilización del PSA que de diferencias reales en la incidencia.



**Figura 4. Estimación de la prevalencia de tumores en España para el año 2012 (población general)**

En cuanto a la prevalencia de este tumor (proporción de la población con una enfermedad determinada durante un periodo o en un momento concreto) el cáncer de próstata es el más prevalente en España según datos de 2012 tanto en la población general como en hombres (figuras 4 y 5).



**Figura 5. Estimación de la prevalencia de tumores en varones en España para el año 2012**

En cuanto a la mortalidad, a nivel mundial el cáncer de próstata fue la 5.ª causa de muerte por cáncer en hombres (6,6 % del total de las muertes en hombres) con una estimación de 307.000 muertes en 2012. En España murieron 5.481 hombres por cáncer de próstata en el mismo año.

## I.2. Descripción de la intervención a estudio

El diagnóstico precoz del cáncer de próstata depende en gran medida de la determinación en sangre del Antígeno Prostático Específico (*Prostate-Specific Antigen-PSA*) y del tacto rectal. Ambas pruebas no son específicas, a pesar de que su nombre así parece indicarlo, por lo que un resultado positivo aconseja la realización de una biopsia de próstata para confirmar el diagnóstico. La biopsia consiste en obtener pequeñas muestras de la próstata para saber con precisión mediante estudio anatomopatológico si el crecimiento prostático es benigno o existen células malignas.

Básicamente existen dos técnicas para realizar la biopsia de próstata:

### 1. Biopsia transrectal guiada por ecografía (técnica clásica)

Se introduce una sonda del ecógrafo a través del recto y guiado por la ecografía se punciona la próstata a través del recto para tomar entre 12 y 18 pequeños fragmentos de diferentes zonas de la próstata (en un bajo porcentaje de los casos, no más del 5 %, hay profesionales que introducen la sonda ecográfica por vía transrectal pero puncionando por vía transperineal).

La imagen ecográfica no permite distinguir las zonas sospechosas de cáncer salvo en contadas ocasiones o tumores muy avanzados. Con la técnica clásica (biopsia transrectal guiada por ecografía) se realiza un mapeo de la próstata, pero pueden existir lesiones cancerosas en zonas no biopsiadas.

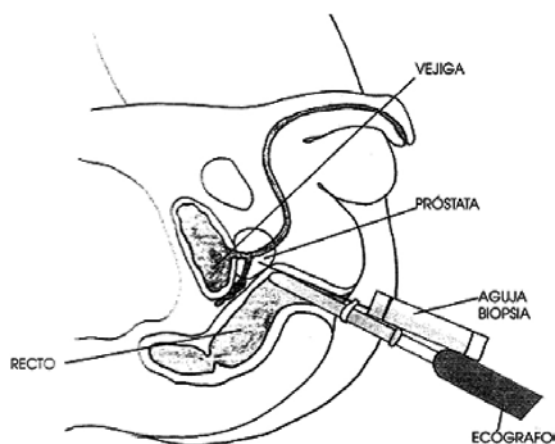


Figura 6. Biopsia prostática guiada por ecografía

Esta técnica clásica de biopsia de próstata con ecografía transrectal (ETR) presenta las siguientes limitaciones:

- En pacientes con tacto rectal y/o PSA sugestivos de cáncer de próstata que han sido sometidos a biopsia guiada por ecografía, en el 60 % no se detecta malignidad. Es decir, de cada 100 pacientes a los que se realiza una Biopsia de Próstata con sospecha de carcinoma de próstata (tacto rectal sospechoso y/o PSA elevado), solamente en 40 se diagnostica cáncer de próstata y 60 han sufrido un procedimiento invasivo, con posibles efectos adversos y resultado de benignidad.
- Con la ecografía no pueden detectarse zonas sospechosas y por lo tanto, las biopsias se realizan «a ciegas», de hecho, se realiza un mapeo de toda la próstata sin poder ver dónde está el cáncer.
- Determinadas partes de la próstata (zona anterior y el ápex), son muy difíciles de biopsiar con esta técnica y un cáncer en estas zonas puede pasar desapercibido con una biopsia de próstata clásica.
- Al realizar la punción de la próstata a través del recto existe mayor riesgo de infección (prostatitis y en ocasiones cuadros graves sépticos) y necesidad de ingreso en el hospital.

## **2. Biopsia perineal guiada mediante Fusión de Resonancia Magnética Nuclear y ecografía transrectal**

Se realiza inicialmente una Resonancia Magnética Nuclear multiparamétrica (RMNmp) de próstata que permite detectar zonas sospechosas. Ésta consiste en la práctica de una secuencia morfológica y tres secuencias funcionales que estudian respectivamente la densidad del tejido, la captación de contraste del mismo y su actividad metabólica. Todos estos parámetros se recogen en un score y dan lugar a un informe categorizado en relación a la anatomía zonal segmentada de la próstata. En caso de encontrar alguna lesión sospechosa se realiza una biopsia prostática guiada por la fusión de las imágenes de la RMN y la ecografía transrectal.

La fusión puede hacerse visualmente, (fusión cognitiva) utilizando la RMN para identificar el objetivo de la biopsia; y después, se utiliza la ecografía para dirigir la aguja en la ubicación especificada.

La fusión también puede realizarse electrónicamente (fusión por software), usando un dispositivo de fusión que permite la superposición de imágenes de RMN almacenadas con imágenes en tiempo real. Los dispositivos de fusión actualmente más utilizados son el Artemis™ (Eigen,

Grass Valley, CA, USA), que utiliza un sistema de robótica con seguimiento mediante un brazo mecánico, UroNav (Philips-Invivo, Cambridge, MA, USA), que utiliza un sistema de rastreo electromagnético; y Urostation (Koelis, La Tronche, France), que utiliza una sonda 3D como sistema de rastreo. Esta fusión de imágenes ofrece una imagen en 3D de la próstata más precisa y permite dirigir la aguja y puncionar las zonas sospechosas (3).

### *Justificación del informe de evaluación*

La biopsia de próstata es esencial en pacientes en los que se sospecha carcinoma de la glándula, no sólo para diagnosticar la neoplasia sino también para proporcionar datos del patrón histológico de agresividad del tumor que permitan planificar, junto con otras características clínicas, una estrategia terapéutica adaptada al pronóstico estimado. No debemos olvidar que el tejido obtenido en la biopsia representa una visión estática de un proceso dinámico como es la evolución del tumor, por lo que es esencial que se mejore la fiabilidad de las técnicas diagnósticas para optimizar las decisiones terapéuticas. En muchos casos se producen sesgos y deficiencias en la obtención de las muestras o en la interpretación de las mismas que no permiten una clasificación perfecta.

Entre las técnicas de imagen que están cobrando un interés creciente se incluyen aquellas que aplican la fusión de las imágenes de RMN con la ETR. En este sentido, algunos trabajos indican que estas técnicas permiten guiar los tratamientos ablativos posibilitando las terapias focales hacia las lesiones visibles o consideradas de mayor riesgo, mejoran el control de pacientes en vigilancia activa o tratados mediante radioterapia posibilitando así el seguimiento de lesiones sospechosas y su biopsia selectiva en caso necesario. Sin embargo, la fusión de imágenes cuenta también con una serie de limitaciones como son la deformación de la próstata en función de la presión ejercida por el transductor, la deformación que ocasiona el balón de la antena endorrectal de la RMN (siendo hoy en día su uso excepcional en la realización de la RMN), o los movimientos del paciente.

Por ello, resulta de gran interés analizar en profundidad las potenciales ventajas de estas técnicas como la potencial disminución del número de biopsias prostáticas y un enfoque más selectivo de las mismas con el fin de aportar información útil que permita optimizar el manejo de los pacientes en los que se sospecha cáncer de próstata, así como los posibles inconvenientes como su alto coste y dificultad técnica.

## II. Pregunta de investigación y objetivos

### II.1. Pregunta de investigación

¿Qué ventajas e inconvenientes presenta la biopsia con fusión de imágenes (RMN y ecografía) en el diagnóstico del cáncer de próstata con respecto al método habitual (biopsia guiada con ecografía)?

### II.2. Objetivos

#### **Objetivo principal**

Valorar la efectividad diagnóstica de la biopsia con fusión de imágenes (RMN y ecografía) en comparación con la técnica más habitual en nuestro entorno (biopsia guiada con ecografía) para detectar neoplasia prostática.

#### **Objetivos específicos**

- Informar al SNS de las indicaciones y alternativas de uso de la biopsia con fusión de imágenes en pacientes en los que se sospecha carcinoma de próstata.
- Informar a los profesionales de comisiones de tecnologías hospitalarias y de servicios de salud sobre la utilidad de estas técnicas de imagen.
- Compartir conocimientos entre entidades y grupos interesados en la identificación de tecnologías sanitarias tanto nuevas como emergentes.

# III. Metodología

Para el análisis de la eficacia y efectividad de la tecnología se ha realizado una revisión sistemática aplicando una técnica de actualización-adaptación de la evidencia científica aportada por otras revisiones sistemáticas (RS) recientes. Para ello, se identificaron las RS que han evaluado la eficacia y efectividad de la biopsia con fusión de imágenes (RMN y ecografía) para la mejora de los métodos de biopsia de neoplasia prostática cuando se compara con la técnica biopsia guiada por ecografía.

## III.1. Identificación de estudios

La identificación de estudios se ha llevado a cabo en dos fases:

1. Búsqueda de RS que respondan a la pregunta de investigación planteada.
2. Identificación de estudios que permitan actualizar la evidencia científica aportada por RS recientes.

### **1. Búsqueda de RS que respondan a la pregunta de investigación planteada**

Se ha realizado una búsqueda exhaustiva y sistemática en bases de datos que agrupan estudios de investigación primaria, secundaria y aplicada como son la base de datos de Medline, CRD (INAHTA, NHS-EED, DARE), *Cochrane Collaboration*, *National Guidelines ClearingHouse* (NGC), EuroScan y ECRI con el fin de localizar RS que analicen la técnica y la comparación a estudio. La estrategia de búsqueda utilizada se especifica de forma detallada en el Anexo IX.1.

### **2. Identificación de estudios que permitan actualizar la evidencia aportada por la RS más actualizada**

Se ha llevado a cabo otra búsqueda sistemática de la evidencia científica que permita actualizar la información aportada por la RS más reciente. Para ello se ha replicado la estrategia de búsqueda de la propia RS seleccionada para su actualización hasta enero de 2017. Los términos de búsqueda y las estrategias de búsquedas aplicados se especifican en el Anexo IX.1.

## III.2. Selección de los estudios

### III.2.1. Criterios de selección de los estudios

Los criterios de selección de los estudios primarios han sido los siguientes:

#### *Criterios de inclusión*

- **Diseño de estudios:** ensayos controlados aleatorizados y estudios de cohortes.
- **Fecha de publicación:** estudios publicados desde la fecha de finalización de búsqueda en la RS seleccionada hasta enero de 2017.
- **Idioma de publicación:** estudios publicados en español, inglés, alemán y francés.
- **Población:** hombres en los que se sospecha cáncer de próstata independientemente de la existencia o ausencia de biopsia previa.
- **Intervención:** biopsia con fusión de imágenes (RMN y ETR) basada en software.
- **Comparador:** biopsia guiada por ecografía independientemente del número de núcleos de biopsia y de la vía de biopsia.
- **Resultados analizados:**
  - tasa de detección de cáncer de próstata,
  - tasa de detección de enfermedad clínicamente significativa de acuerdo a los criterios aplicados en cada uno de los estudios.

#### *Criterios de exclusión*

- Revisiones narrativas, editoriales, cartas al director, comunicaciones a congresos científicos, casos clínicos aislados y estudios no finalizados.
- Estudios que no incluyen *abstract*.



### III.3. Evaluación de la calidad

La calidad metodológica de las RS ha sido evaluada mediante el Software FLC 2.0 desarrollado por el Servicio Vasco de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba) ([www.lecturacritica.com](http://www.lecturacritica.com)) (4). No se ha valorado la calidad individual de los estudios incluidos en el análisis por no disponer de información a tal respecto de los estudios procedentes de la RS a actualizar.

### III.4. Extracción y síntesis de los datos

Todos los estudios incluidos han sido sintetizados en tablas de evidencia, para facilitar su análisis y comparación. En el caso de las RS, los datos extraídos han sido los siguientes: objetivos, periodo de búsqueda, diseño, población, intervención, comparación, n.º de estudios y pacientes, magnitud del efecto, conclusiones y calidad del estudio (anexo IX.3).

En el caso de los estudios primarios (ECA y estudios de cohortes) se ha recogido la siguiente información: diseño del estudio, país, tamaño muestral, edad (años), PSA (ng/ml), volumen próstata (ml), biopsia previa, anestesia, método biopsia, campo magnético (T), software usado, método de muestreo, biopsia dirigida previa, n.º núcleos biopsia.

### III.5. Análisis de los datos

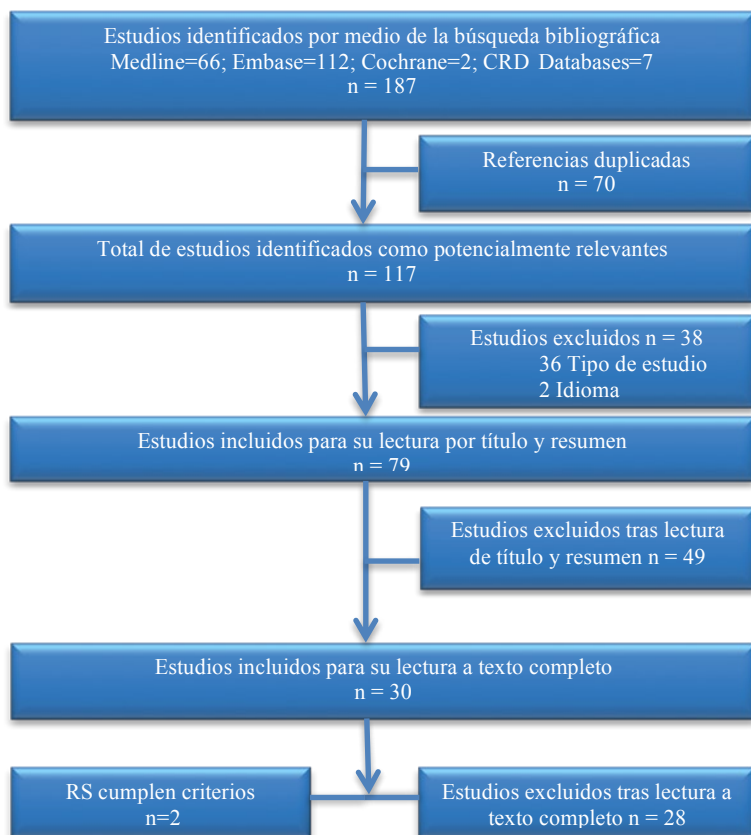
En las preguntas en las que ha sido posible, se ha realizado un análisis cuantitativo (metaanálisis) de la evidencia disponible. En caso contrario, se ha analizado y sintetizado la evidencia de forma cualitativa.

# IV. Resultados

## IV.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica

### IV.1.1. Búsqueda y selección de RS

Partiendo de un total de 187 documentos encontrados, se seleccionaron 30 para su lectura a texto completo tras descartar el resto mediante lectura de título y resumen. De estos 30 documentos, sólo dos cumplían los criterios de selección especificados (Figura 7).



**Figura 7. Proceso de búsqueda y selección de revisiones sistemáticas**

En las dos RS que cumplían los criterios de selección se valoró su vigencia (búsqueda bibliográfica más reciente) y su calidad metodológica aplicando el instrumento de lectura crítica FLC Osteba [www.lecturacritica.com](http://www.lecturacritica.com) (4). Los criterios considerados en la evaluación de la calidad de estas dos RS se resumen en el Anexo IX.2.

Finalmente, se seleccionó para su actualización la RS de Jiang *et al.* (20) ya que presentó una calidad suficiente, contenía evidencia más reciente que la RS publicada por Valerio *et al.*, y aportaba datos de los estudios individuales. Esta RS aporta información sobre 3.415 pacientes procedentes de 21 estudios con un tamaño de muestra que van desde 20 a 1.003 pacientes. La mayoría de estudios fueron realizados en 6 países, siendo la mayoría de USA (n = 10). Un total de 6 estudios se realizaron en pacientes sin biopsia previa, 4 en pacientes con una biopsia de próstata anterior negativa y 11 estudios sobre una cohorte mixta (pacientes sin y con biopsia de próstata anterior). Todas las RMN se habían realizado con 1,5 o 3T y se utilizaron 9 plataformas de fusión de imagen diferentes. El comparador estándar fue principalmente una biopsia ETR de 8-12 núcleos (cores o cilindros) en 18 estudios, mientras que 3 de ellos utilizaron biopsia transperineal, o una combinación de las dos.

Las principales características de estas dos RS se resumen en la tabla 1.

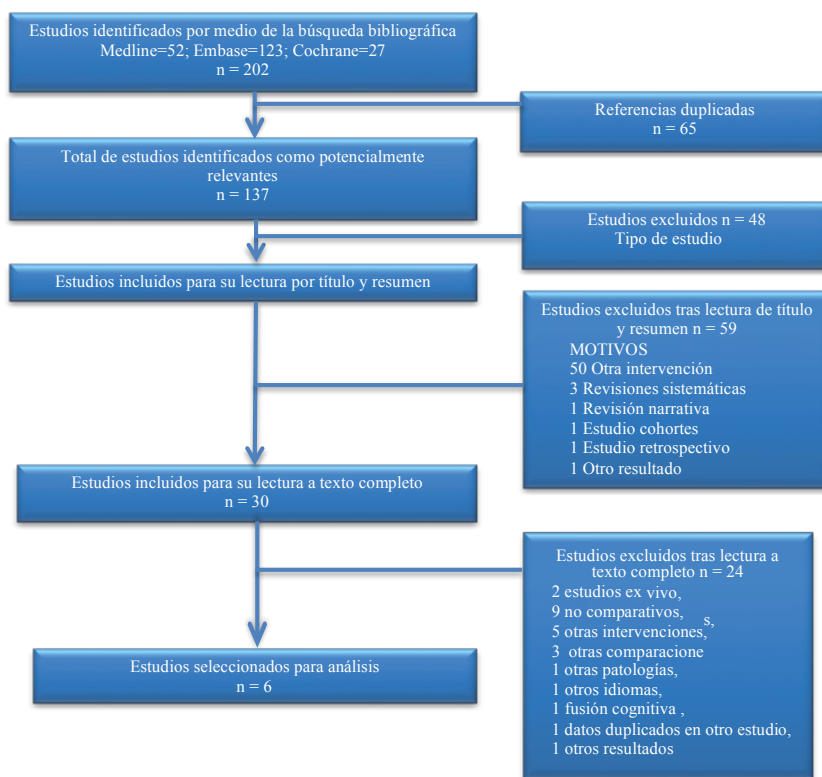
**Tabla 1. Características de las RS analizadas**

Ref.	Estudio	Población	Intervención	Comparación	Resultados	Conclusiones	Comentarios	Calidad de la evidencia
Cita abreviada: Jiang 2016	<p><b>Objetivos:</b> Determinar si la fusión resonancia magnética —biopsia prostática de ultrasonido MRI— es superior a la biopsia sistemática para hacer un diagnóstico definitivo del cáncer de próstata.</p> <p><b>Periodo de búsqueda:</b> hasta 21/7/2015.</p>	Hombres en los que se sospecha cáncer de próstata.	RMN-ECO FUSION.	Biopsia sistemática.	<p><b>N.º de estudios y pacientes:</b> 21 estudios, 3.415 pacientes.</p> <p><b>Magnitud del efecto:</b> Tasa de detección de cáncer de próstata. RR de 1,09 (IC del 95 %: 1.00-1.18; P = 0.047); Detección de cáncer de próstata clínicamente significativo. RR 1,22 (IC del 95 %: 1.06-1,40; P = 0.005) de 14 estudios que incluyen 1.884 pacientes.</p>	Se evidenció que la biopsia prostática de fusión tiene una mayor tasa de detección del cáncer de próstata en comparación con la biopsia sistemática y también detecta más cánceres clínicamente significativos y menos cánceres de próstata insignificantes en comparación con protocolos sistemáticos.	No realizan análisis de la calidad de los estudios ni declaran conflicto de intereses.	Media/Alta
Cita abreviada: Valerio 2015	<p><b>Objetivos:</b> Comparar la biopsia de MRI basada en software de fusión dirigida frente a la biopsia estándar mediante tasa de detección de cáncer de próstata clínicamente significativo, tasa de detección de todos los cánceres, análisis de utilidad y eficiencia, tasa de eventos adversos graves.</p> <p><b>Periodo de búsqueda:</b> a 10 de diciembre de 2013.</p> <p><b>Diseño:</b> ensayos controlados aleatorios (ECA), emparejados cohorte y retrospectivos estudios comparativos directos.</p>	Hombres con sospecha de cáncer de próstata.	Biopsias dirigidas por fusión RMN/ ETR.	Técnica habitual de biopsia.	<p><b>N.º de estudios y pacientes:</b> 14 estudios 2293 pacientes</p> <p><b>Magnitud del efecto:</b> La diferencia absoluta en la tasa de detección entre los dos enfoques fue media 6,8 % (rango: 0.9-41.4 %) y siempre a favor del enfoque basado en software de fusión. La diferencia absoluta en la detección general mediana +6.9 % a favor de la fusión de imagen de MRI-TRUS (rango: -8.8 % +53.2 %). La diferencia promedio en el número de núcleos necesarios en 32,1 núcleos (IQR: 28.3-57; rango: 21,4-84.8) a favor de la técnica de fusión.</p>	Las técnicas de biopsia con fusión RMN/ ETR detectan más cánceres clínicamente significativos que la técnica estándar.	La calidad alta aunque los resultados no están muy bien analizados (sólo diferencia absoluta sin metaanálisis ni análisis de sensibilidad por calidad de los estudios).	Alta

#### IV.1.2. Búsqueda de estudios para la actualización de la RS seleccionada

Como se ha explicado anteriormente, se ha actualizado la RS de Jiang *et al.* aplicando los mismos criterios de selección de estudios y como límites de búsqueda la fecha de cierre de la búsqueda (21 de julio de 2015) hasta enero de 2017. Los términos de búsqueda aplicados que se describen en el Anexo IX.1.

En base a estos criterios de selección se identificaron 202 documentos de los que 30 fueron revisados a texto completo (ver figura 8).



**Figura 8. Selección de estudios para la actualización de la RS de Jiang *et al.***

De estos 30 estudios, se excluyeron 23 estudios: dos por ser estudios *ex vivo* (Moldovan 2016 *et al.*, Westhof 2016 *et al.*), nueve por no ser estudios comparativos (Cash 2015 *et al.*, Diaz 2015 *et al.*, Galosi 2016 *et al.*, Harsen 2016 *et al.*, Lacetera 2016 *et al.*, Mariotti 2016 *et al.*, Valerio 2015

*et al.*, Martin 2016 *et al.*, Porpiglia 2017 *et al.*), cinco por analizar otras intervenciones (Panebianco 2014 *et al.*, Bryck 2016 *et al.*, Günzel 2017 *et al.*, Kroenig 2016 *et al.*, Rastnehead 2015 *et al.*), tres por realizar otras comparaciones (Arsov 2015 *et al.*, Lee 2016 *et al.*, Muthigi 2016 *et al.*), uno por analizar otras patologías (Cool 2016 *et al.*), uno por estar publicado en otro idioma distinto de los considerados en los criterios de inclusión (Pina 2015 *et al.*), uno por utilizar fusión cognitiva (Murphy 2016 *et al.*), otro por incluir los mismos pacientes que en un artículo posterior (Zhang 2015 *et al.*) y otro más por analizar otras variables de resultado (Pepe 2016 *et al.*).

Finalmente seis publicaciones (Filson C.P. *et al.* (12), Tonttila *et al.* (13), P.P., Mariotti *et al.* (14), Jelidi *et al.* (15), Radtke *et al.* (16), Zhang *et al.* (17)) y 8.893 pacientes se añadieron al análisis hecho en la revisión de Jiang *et al.* Las diferencias en las características de estos estudios se resumen en la tabla 2.

**Tabla 2. Características de los estudios individuales incluidos en el análisis (media ± desviación estándar o, mediana con rango)**

Autor año	Diseño estudio	País	Tamaño muestra	Edad (años)	PSA (ng/ml)	Volumen Próstata (ml)	Biopsia previa	Anestesia	Método biopsia	Campo magnético (T)	Software usado	Método muestreo	Biopsia dirigida previa	N.º núcleos por lesión
Baco et al. 2015	ECA	USA	175	65 (59-69)	7,3 (5,5-9,9)	42 (30-59)	Biopsia naive	local	ETR 12 núcleos	1,5	UroStation	transrectal	si	2 (1-4)
Siddiqui et al. 2015	Cohortes	USA	1.003	62 ± 7,5	6,7 (4,4-10,7)	49 (36-71)	Mixta	NC	ETR 12 núcleos	3	Uronav	transrectal	si	2
Botrkowetz 2015	Cohortes	Alemania	263	66 (47-83)	8,3 (0,39-86,57)	50 (12-220)	Mixta	General o espinal	ETR 12 núcleos	3	Biojet	transperineal	si	≥2
Sankinemi 2015	Cohortes	UISA	33	63 (52-76)	8,4 (1,22-65,20)	53 (12-125)	Mixta	NC	ETR 12 núcleos	3	Uronav	transrectal	NC	NC
Zhang 2015	Cohortes	China	62	68,38 ± 6,57	10,21 ± 5,57	34,05 ± 9,86	Biopsia naive	General	ETR 12 núcleos	3	RVS	transrectal	si	≥2
De Gorski 2015	Cohortes	Francia	232	64 ± 6,4	6,65 ± 1,8	40 ± 24,3	Biopsia naive	NC	ETR 12 núcleos	1,5	UroStation	transrectal	no	NC
Ukimura 2015	Cohortes	USA	127	69 (Mediana)	5,8	NC	Mixta	local	ETR 10-12 núcleos	3	UroStation	transrectal	no	≥1
Junker 2015	Cohortes	Australia	50	63,7 ± 7,9	7,6 ± 4,2	49,2 ± 21,9	Mixta	NC	ETR 10 núcleos	3	LOGIQ	transrectal	si	3,9
Shoji 2015	Cohortes	Japón	20	70 (52-83)	7,4 (3,54-19,9)	38 (24-68)	Biopsia naive	Espinal	Transperineal 12 núcleos	1,5	Biojet	transrectal	si	NC
Salami 2015	Cohortes	USA	140	NC	NC	NC	Negativa	NC		3	Uronav	transrectal	si	2
Mozer 2015	Cohortes	Francia	152	63,7 (59,3-67,5)	6 (5-7,9)	38,5 (30-55)	Biopsia naive	NC	ETR 12 núcleos	1,5	UroStation	transrectal	no	2/3
Volkin 2015	Cohortes	USA	162	63 (44-80)	8,4 (0,3-95,8)	48 (19-187)	Mixta	local	ETR 12 núcleos	3	NC	transrectal	no	≥2
Rastinehad 2014	Cohortes	USA	105	65,8 (42-87)	9,2 (0,6-62)	NC	Mixta	NC	ETR 12 núcleos	3	Uronav	transrectal	si	NC
Sonn 2014	Cohortes	USA	105	65 (59-70)	7,5 (5-1,2)	58 (39-82)	Negativa	local	ETR 12 núcleos	3	Artemis	transrectal	si	4,2 (1-9)

.../...

.../...

Autor año	Diseño estudio	País	Tamaño muestra	Edad (años)	PSA (ng/ml)	Volumen Próstata (ml)	Biopsia previa	Anestesia	Método biopsia	Campo magnético (T)	Software usado	Método muestreo	Biopsia dirigida previa	N.º núcleos por lesión
Wysock 2014	Cohortes	USA	125	65 (56,3-71)	5,1 (3,5-7,3)	46 (31-62,5)	Mixta	local	ETR 12 núcleos	3	Artemis	transrectal	si	2
Fiard 2013	Cohortes	Francia	20	65 (62-68)	6,3 (5,3-10)	39 (29-49)	Mixta	Local o general	ETR 12 núcleos	3	UroStation	transrectal	no	2
Delongchamps 2013	Cohortes	Francia	133	64,5 ± 7,9	9 ± 3,9	58,3 ± 28,6	Biopsia naive	NC	ETR 10-12 núcleos	1,5	Coelis	transrectal	no	≥2
Puech 2013	Cohortes	Francia	95	65 (49-76)	10,05 ± 8,8	52 ± 24	Mixta	local	ETR 12 núcleos	1.5	Virtual Navigator	transrectal	no	2
Kuru 2013	Cohortes	Alemania	347	65,3 (42-82)	9,85 (0,5-104)	48,7 (9-108)	Mixta	General	Transperineal 24 núcleos	3	BiopSee	transperineal	si	4 (2-6)
Vourganti 2012	Cohortes	USA	195	62 (37-80)	9,13 (0,3-103)	56 (16-187)	Negativa	local	ETR 12 núcleos	3	NC	transrectal	no	5 (2-14)
Miyagawa 2010	Cohortes	Japón	85	69 (56-84)	9,9 (4,0-34,2)	37,2 (18-141)	Negativa	Espinal	ETR/ transperineal 10-11 núcleos	1,5	RVS	transperineal	si	1,9
Filson C.P. et al. 2016	Cohortes prospectivo	USA	1042	NC	5,8 (4,4-8,1)	45 (33-61,5)	Biopsia naive	NC	ETR 12 núcleos	3	Artemis	transrectal	si	1
Tonttila P.P. et al. 2016	ECA	Finlandia	130/1085	40-72	6,15 (4,0-10,7)	29,8 (23,5-44,3)	Biopsia naive	local	ETR 10-12 núcleos	3	NC	transrectal	no	10
Mariotti et al. 2016	Cohortes retrospectivo	Brasil	369	62,75	7,2 ± 5,9 (0,3-70,6)	NC	negativa	NC	ETR 12 núcleos	≥2	Koelis, MyLab60, Aplio500 Smart Fusion, LogiqE9VNav	transrectal	si	2-3
Jelidi et al. 2017	Cohortes prospectivo	Francia	130	62,9 (50-73)	9,5 (4-28)	45,9 (15-125)	negativa	local	ETR 16 núcleos	3	Aplio500 Smart Fusion	transrectal	si	≥2
Radtke et al. 2016	Cohortes retrospectivo	Alemania	120/755	66 (60-71)	8,4 (5,6-15)	42 (30-57)	positiva	general	Transperineal 24 núcleos	3	BiopSee	transperineal	si	2-5
Zhang et al. 2016	Cohortes prospectivo	China	224	69 (40-85)	10,05 (3,61-38,39)	45,5 (22-77)	Biopsia naive	NC	Transperineal 12 núcleos	3	Esaote/ RVS	transperineal	no	1 (2-8)



## IV.2. Resultados sobre la efectividad diagnóstica de la biopsia con fusión de imágenes (resonancia magnética y ecografía transrectal) frente a la biopsia transrectal con ecografía

### IV.2.1. Tasa de detección de cáncer de próstata

Veintiséis estudios individuales incluidos en la RS aportan datos sobre esta variable, obteniendo una prevalencia de cáncer de próstata de 42,49 % (2122/4994) en el grupo con biopsia con fusión y 39,32 % (1.966/4.999) en el grupo de biopsia ETR, lo que aplicando un modelo de efectos aleatorios da lugar a un RR de 1,15 (IC 95 % 1,04-1,27);  $p = 0,008$  (Figura 9).

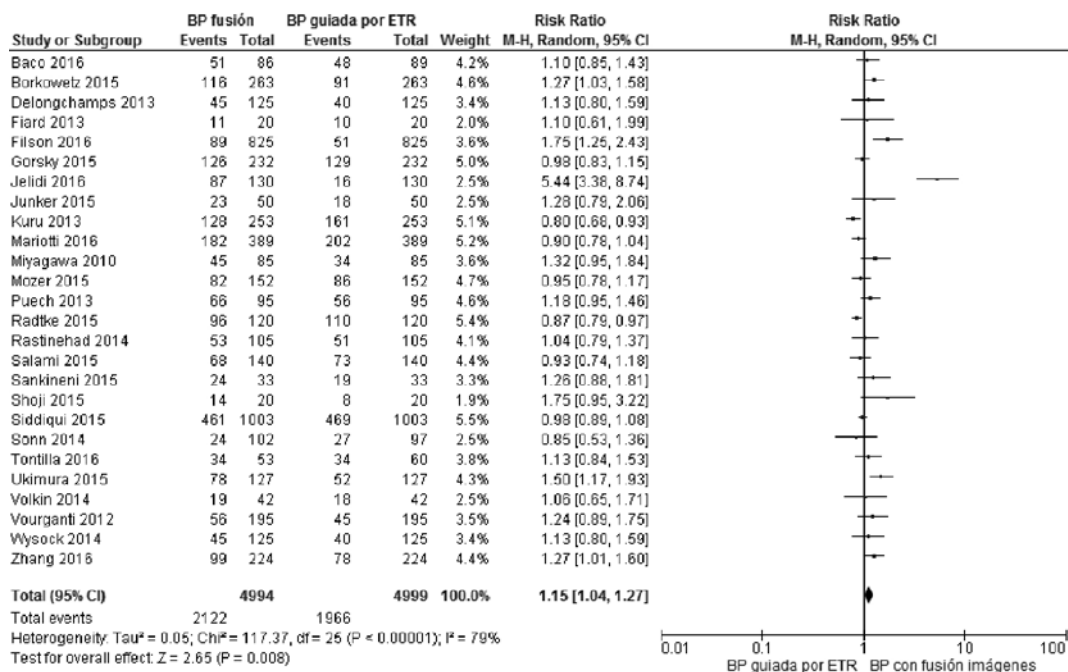
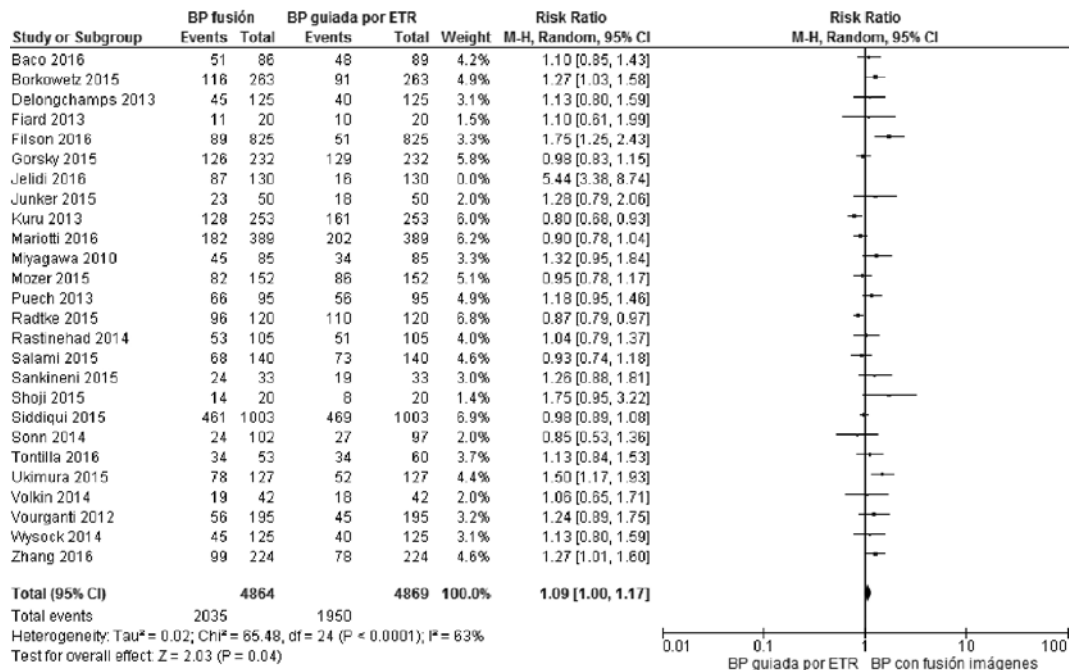


Figura 9. Tasa de detección de cáncer de próstata por ambas técnicas de biopsia (fusión y dirigida por ETR) incluyendo estudio Jelidi *et al.* (15)

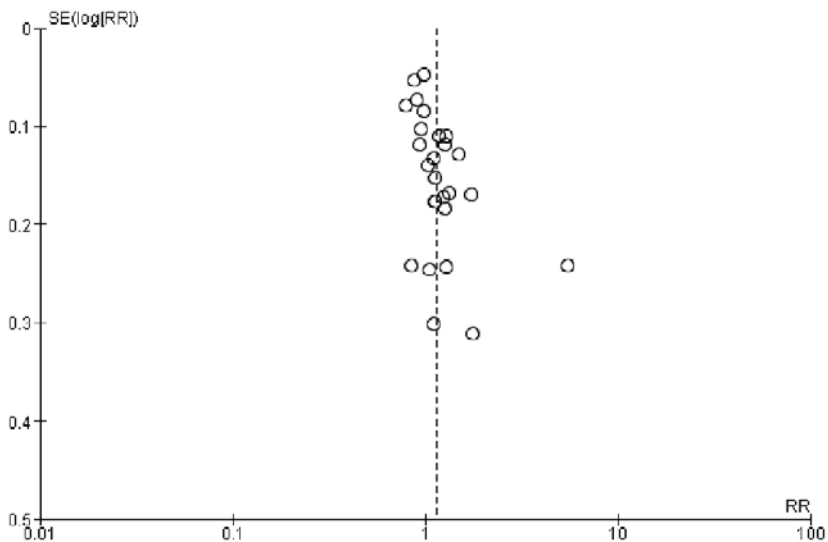
Dado que la heterogeneidad entre los estudios es alta ( $I^2 = 79 \%$ ,  $p < 0,00001$ ,  $Ch^2 = 117,37$ ), se realizó un estudio de sensibilidad excluyendo el estudio de Jelidi *et al.* (15) por presentar valores extremos de RR (Figura 10).



**Figura 10. Tasa de detección de cáncer de próstata por ambas técnicas de biopsia (fusión y dirigida por ETR) excluyendo el estudio Jelidi *et al.* (15)**

De esta forma, el estadístico  $I^2$  sigue revelando una heterogeneidad elevada entre los estudios, ya que alcanza valores superiores al 50 %. No obstante, una observación más detallada del solapamiento de los intervalos de confianza de los estudios individuales en los *forest plots* indica que la heterogeneidad no es tan acusada. Excluyendo este estudio el RR es 1,09 (IC 95 % 1,00-1,17);  $p = 0,04$ , lo que indica que la biopsia con fusión mejora en un 9 % la capacidad para detectar cáncer de próstata frente a la biopsia guiada con ETR.

El análisis del gráfico de embudo «*funnel plot*» (Figura 11) no permite descartar un posible sesgo de publicación, lo que indica que estos resultados deben ser considerados con reserva.



**Figura 11. Valoración del sesgo de publicación por «gráfico de embudo»**

Se ha realizado un análisis estratificado en función de posibles fuentes de heterogeneidad que se resume en la tabla 3.

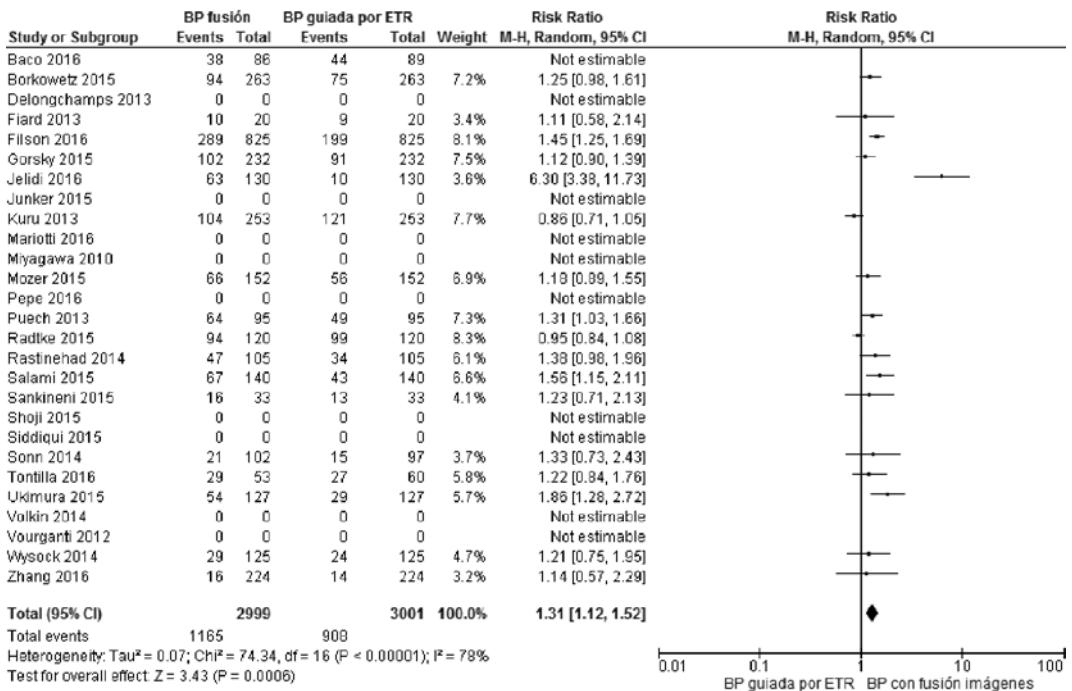
**Tabla 3. Análisis de la heterogeneidad de la tasa de detección de cáncer de próstata**

Subgrupo	N <sup>a</sup> estudios	I <sup>2</sup>	P heterogeneidad	Modelo	RR (IC 95 %)	p
<b>Diseño estudio</b>						
ECA	2	0 %	0,89	aleatorio	1,11 (0,92-1,34)	0,28
Cohortes incluyendo Jelidi <i>et al.</i>	24	80 %	<0,00001	aleatorio	1,15 (1,03-1,28)	0,01
Cohortes excluyendo Jelidi <i>et al.</i>	23	66 %	<0,00001	aleatorio	1,08 (1,00-1,18)	0,006
<b>Software para fusión</b>						
Uronav	4	0 %	0,54	aleatorio	0,99 (0,82-1,08)	0,88
Urostation	5	58 %	0,05	aleatorio	1,10 (0,92-1,30)	0,30
Artemis	3	71 %	0,03	aleatorio	1,01 (0,81-1,83)	0,35
<b>Por antecedentes de biopsia previa</b>						
Naive	8	56 %	0,03	aleatorio	1,16 (1,00-1,34)	0,005
Negativa incluyendo Jelidi <i>et al.</i>	6	91 %	<0,00001	aleatorio	1,32 (0,89-1,98)	0,17
Negativa excluyendo Jelidi <i>et al.</i>	5	43 %	0,13	aleatorio	1,01 (0,86-1,18)	0,91
Mixta	11	67 %	0,001	aleatorio	1,10 (0,96-1,25)	0,18

Los detalles del análisis de heterogeneidad pueden consultarse en el Anexo IX.4.

#### IV.2.2. Tasa de detección de cáncer de próstata clínicamente significativo (csPCa)

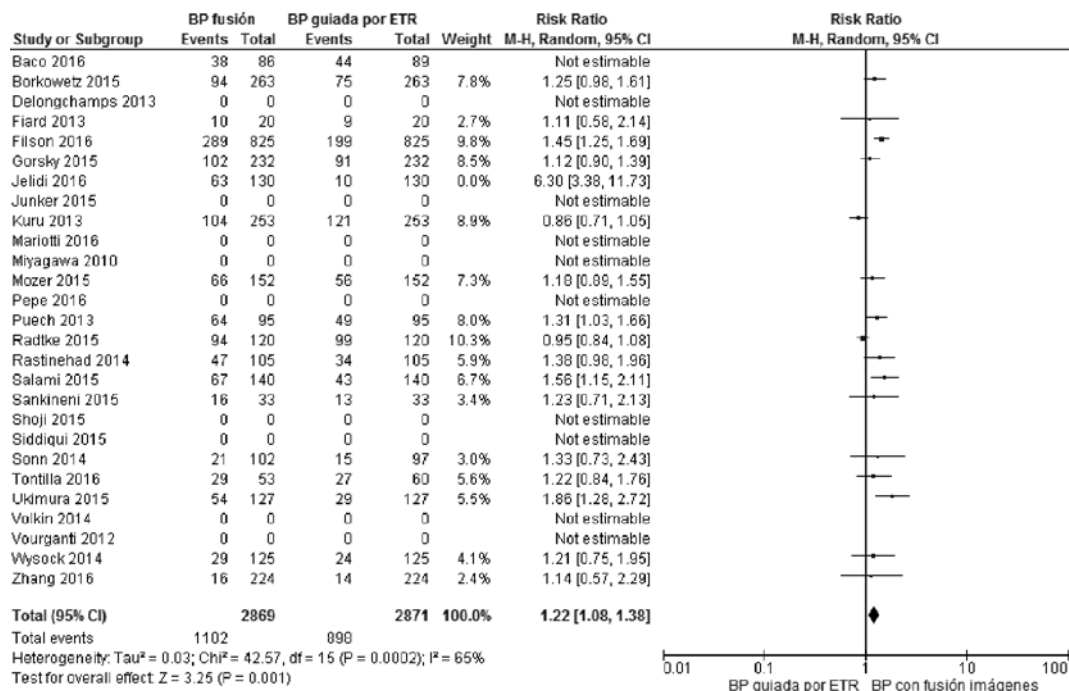
Un total de 17 estudios fueron elegibles para el análisis de esta variable de resultado. La prevalencia de cáncer de próstata clínicamente significativo fue de 38,84 % (1.165/2.999) en la biopsia con fusión y 30,25 % (908/3.001) en la biopsia dirigida por ETR, lo que implica un RR de 1,31 (IC 95 % 1,12-1,52);  $p = 0,0006$  (Figura 12).



**Figura 12. Efectos sobre la tasa de detección de cáncer de próstata clínicamente significativo por ambas técnicas de biopsia (fusión y dirigida por ETR)**

Hay que tener en cuenta que se detectó una alta heterogeneidad entre los estudios ( $I^2 = 78\%$ ,  $p = 0,00001$ ,  $\text{Chi}^2 = 74,34$ ) lo que supone un inconveniente para hacer una estimación ponderada.

Dada la alta heterogeneidad entre los estudios, se realizó un estudio de sensibilidad excluyendo el estudio de Jelidi *et al.* (15) que presentó valores extremos de RR (Figura 13).



**Figura 13. Efectos sobre la tasa de detección de cáncer de próstata clínicamente significativo por ambas técnicas de biopsia, (fusión y dirigida por ETR) excluyendo el estudio de Jelidi *et al.***

En esta ocasión, el estadístico  $I^2$  sigue revelando una heterogeneidad elevada entre los estudios, ya que alcanza valores superiores al 50 %. No obstante, una observación más detallada del solapamiento de los intervalos de confianza de los estudios individuales en los *forest plots* indica que la heterogeneidad no es tan acusada. Excluyendo este estudio el RR resultante es 1,22 (IC 95 % 1,08-1,38);  $p = 0,001$ .

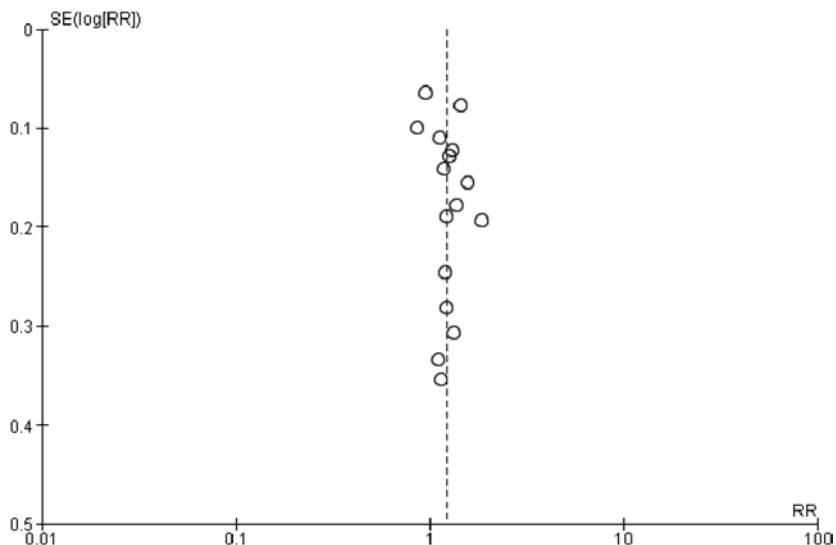
Se ha realizado un análisis de la heterogeneidad mediante análisis estratificado en función de posibles fuentes de heterogeneidad que se resume en la tabla 4.

**Tabla 4. Análisis de la heterogeneidad de la tasa de detección de cáncer de próstata clínicamente significativo**

Subgrupo	N.º estudios	I2	P heterogeneidad	Modelo	RR (IC 95 %)	p
<b>Diseño estudio</b>						
ECA	2	34 %	0,22	aleatorio	1,03 (0,76-1,39)	0,87
Cohortes incluyendo Jelidi <i>et al.</i>	16	80 %	0,00001	aleatorio	1,32 (1,12-1,55)	0,0009
Cohortes excluyendo Jelidi <i>et al.</i>	15	67 %	0,0001	aleatorio	1,23 (1,22-1,55)	0,002
<b>Software para fusión</b>						
Uronav	3	0 %	0,73	aleatorio	1,44 (1,17-1,78)	0,007
Urostation	5	55 %	0,07	aleatorio	1,18 (0,95-1,47)	0,13
Artemis	3	0 %	0,76	aleatorio	1,42 (1,23-1,64)	<0,00001
<b>Antecedentes biopsia</b>						
Naive	6	46 %	0,10	aleatorio	1,19 (1,02-1,39)	0,03
Negativa	2	95 %	0,0001	aleatorio	3,22 (0,68-15,19)	0,14
Mixta incluyendo Jelidi <i>et al.</i>	7	89 %	<0,0001	aleatorio	2,31 (0,95-5,59)	0,06
Mixta excluyendo Jelidi <i>et al.</i>	6	0 %	0,64	aleatorio	1,51 (1,15-1,98)	0,003

Los detalles del análisis de heterogeneidad pueden consultarse en el Anexo IX.4.

El riesgo de sesgo de publicación mediante el gráfico de túnel o «funnel plot» fue bajo al excluir el estudio de Jelidi *et al.* (Figura 14).



**Figura 14. Valoración de sesgo de publicación mediante gráfico de túnel**

## V. Discusión

Actualmente la prueba de referencia para el diagnóstico de cáncer en hombres con sospecha clínica es la biopsia prostática sistemática con ETR. Sin embargo, existen discrepancias entre los resultados de la biopsia sistemática de próstata y los hallazgos encontrados en la prostatectomía radical. Además, la biopsia sistemática puede no ser capaz de detectar todos los cánceres clínicamente significativos lo que puede retrasar el tratamiento de tumores con alto índice de Gleason. La estrategia de biopsia óptima debería ser capaz de detectar selectivamente los cánceres clínicamente significativos y minimizar la detección de los cánceres clínicamente insignificantes para evitar posibles sobretratamientos.

Para realizar esta revisión hemos realizado una actualización de la revisión sistemática realizada por Jiang *et al.* En este trabajo se analizaron 3.415 pacientes procedentes de 21 estudios con un tamaño de muestra entre 20 y 1.003 pacientes. Como resultado de este análisis, los autores concluyen que la biopsia de fusión con software presenta una mayor tasa de detección de cáncer de próstata comparada con la biopsia sistemática [RR = 1,09 (IC 95 % 1,00-1,18)  $p = 0,047$ ]. Por otra parte, la biopsia de fusión detectó mayor número de cánceres clínicamente significativos [RR 1,22 (IC 95 % 1,06-1,40)  $p = 0,005$ ] y menos lesiones sin significación clínica [RR = 0,73 (IC 95 % 0,51-1,05;  $p = 0,089$ ), aunque esta última estimación no presentó significación estadística.

La actualización del análisis realizado por Jiang *et al.* se ha realizado mediante la inclusión en el análisis de los datos aportados por otros seis ensayos clínicos y estudios de cohortes recientemente publicados: Filson C.P. *et al.* (12), Tonttila *et al.* (13), Mariotti *et al.* (14), Jelidi *et al.* (15), Radtke *et al.* (16), Zhang *et al.* (17)). Estos estudios se han realizado en diferentes países (USA, Finlandia, Brasil, Francia, Alemania y China) e incluyen tamaños de muestra que varían desde 113 hasta 825 pacientes.

En nuestra revisión se han encontrado efectos favorables a la utilización de la biopsia de fusión frente a la biopsia guiada por ETR, tanto para la detección de lesiones neoplásicas en general RR de 1,15 (IC 95 % 1,04-1,27);  $p = 0,008$ , como para identificar lesiones clínicamente significativas RR de 1,31 (IC 95 % 1,12-1,52);  $p = 0,0006$ . Si excluimos el estudio de Jelidi *et al.* por presentar datos extremos los resultados obtenidos son RR = 1,09 (IC 95 % 1,00-1,17);  $p = 0,04$  para lesiones de cáncer en general y RR = 1,22 (IC 95 % 1,08-1,38);  $p = 0,001$  para lesiones clínicamente signi-

ficativas. Al analizar las características del estudio de Jelidi *et al.* que puedan justificar sus resultados extremos hemos identificado la utilización de un software que no se ha utilizado en otros estudios (Smart Fusion).

Sin embargo, cuando se detecta heterogeneidad en un metaanálisis, el estimador ponderado pierde sentido, ya que significa que existe más de una magnitud de efecto verdadera en los estudios que se combinan. Teniendo en cuenta que en estos análisis hemos identificado una alta heterogeneidad estadística, consideramos más adecuado no tener en consideración los estimadores globales.

Si realizamos un análisis cualitativo de los resultados de los estudios, podemos observar que la gran mayoría de los estudios detectan un mayor número de casos de cáncer global y clínicamente significativo con la técnica de biopsia con fusión frente a la biopsia guiada por ETR.

Otros trabajos de revisión semejantes, como el de Valerio *et al.* (29) que incluyó 14 artículos con un total de 2.293 pacientes han llegado a conclusiones semejantes. Es este caso, la biopsia de fusión detectó 6,8 % más cánceres clínicamente significativos que la biopsia estándar. En la mayoría de los estudios incluidos, la biopsia con fusión de RMN-ETR también detectó un mayor número de cánceres. Asimismo en este estudio se concluyó que la técnica de fusión de RMN-ETR fue más eficiente que la biopsia estándar, por necesitar menor número de núcleos para detectar un cáncer clínicamente significativo.

Si bien los resultados de este estudio son alentadores, y vienen a confirmar las conclusiones de otros trabajos, hay que tener en cuenta que la efectividad real de esta técnica en la práctica clínica depende de varios aspectos que determinan el resultado final como la precisión del software, la interpretación de imagen por expertos en el campo, así como de la capacidad, habilidades y conocimientos del profesional.

Otro factor importante a tener en cuenta es el coste. El software necesario para realizar la fusión RMN-ETR es caro y no está disponible en todos los contextos. Un estudio reciente sugiere que la técnica de fusión es rentable en comparación con la biopsia estándar en el entorno sanitario holandés (14), pero se desconoce si los resultados serían similares para otros sistemas de salud.



## Limitaciones del estudio

- Este estudio se basa en el método de actualización-adaptación de una revisión sistemática previa que si bien presenta una adecuada calidad metodológica, añade mayor riesgo de potenciales sesgos.
- La RS de Jiang *et al.*, y por tanto su actualización, no incluyen información sobre la calidad metodológica de los estudios, por lo que no se ha podido hacer una valoración del control de sesgos lo que resta fiabilidad a la evidencia analizada.
- La heterogeneidad de los estudios individuales fue alta, ya que incluyeron ocho plataformas de fusión diferentes, pacientes sin biopsia previa y con biopsia de la repetición y se ha aplicado diferentes criterios para definir la enfermedad clínicamente significativa.
- La RS incluye no solo ECA sino también estudios de cohortes lo que conlleva un menor control de sesgos.

## VI. Conclusiones generales

La evidencia científica disponible permite concluir con un nivel moderado de confianza que la técnica de fusión por software mejora la detección de cáncer de próstata, así como de cáncer de próstata clínicamente significativo con respecto a técnicas de biopsia de próstata guiada por ecografía transrectal.

La técnica de biopsia de próstata con fusión de imágenes por software puede ser de utilidad como primera opción diagnóstica en pacientes en los que se sospeche patología prostática o como técnica confirmatoria en los casos en los que existe sospecha clínica de cáncer de próstata a pesar de un resultado negativo en una biopsia previa.

## VII. Recomendaciones

Aunque la evidencia disponible indica que la biopsia prostática con fusión por software puede mejorar la efectividad diagnóstica del cáncer de próstata con respecto al método habitual (biopsia guiada con ecografía), quedan, sin embargo, aspectos importantes como la valoración de la curva de aprendizaje y la relación coste-efectividad que requieren aún de evaluación.

Se recomienda, de forma previa a su posible implantación, realizar estudios que aborden estos aspectos y que permitan estimar el impacto de la implantación de esta técnica en la práctica clínica y en el sistema sanitario.

## VIII. Referencias

- (1) El Cáncer en España 2016 Available at: <http://www.seom.org/en/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105460-el-cancer-en-espana-2016>. Accessed 9/30/2016, 2016.
- (2) Globocan 2012 - Home Available at: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. Accessed 9/30/2016, 2016.
- (3) Situación epidemiológica del cáncer de próstata en España - 1-s2.0-S0210480606734970-main.pdf Available at: [http://ac.els-cdn.com/S0210480606734970/1-s2.0-S0210480606734970-main.pdf?\\_tid=2618030e-8705-11e6-aa66-0000aab0f6c&acdnat=1475236866\\_a0fc4fe82f2a619c04c6768856c7ccbe](http://ac.els-cdn.com/S0210480606734970/1-s2.0-S0210480606734970-main.pdf?_tid=2618030e-8705-11e6-aa66-0000aab0f6c&acdnat=1475236866_a0fc4fe82f2a619c04c6768856c7ccbe). Accessed 9/30/2016, 2016.
- (4) López de Argumedo M, Reviriego E, Andrió E, Rico R, Sobradillo N, Hurta - do de Saracho I. Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la Lectura Crítica y la síntesis de la evidencia científica. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba); 2006. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA N.º 2006/02. Available at: [http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/2008\\_osteba\\_publicacion/es\\_def/adjuntos/e\\_08\\_02\\_lectura\\_critica.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/2008_osteba_publicacion/es_def/adjuntos/e_08_02_lectura_critica.pdf). Accessed 10/3/2016, 2016.
- (5) Targeted MRI-guided prostate biopsies for the detection of prostate cancer: initial clinical experience with real-time 3-dimensional transrectal ul... - PubMed - NCBI Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23540865?dopt=Abstract>. Accessed 10/3/2016, 2016.
- (6) Biopsia de próstata por fusión RMN-Ecografía | Instituto Uroandrológico Available at: <http://www.institutouroandologico.com/servicios/biopsia-prostata/>. Accessed 10/4/2016, 2016.
- (7) Salami SS, Ben-Levi E, Yaskiv O, Ryniker L, Turkbey B, Kavoussi LR, Villani R, Rastinehad AR. In patients with a previous negative prostate biopsy and a suspicious lesion on magnetic resonance imaging, is a 12-core biopsy still necessary in addition to a targeted biopsy? *BJU Int.* 2015 Apr;115(4):562-70.
- (8) Siddiqui MM, George AK, Rubin R, Rais-Bahrami S, Parnes HL, Merino MJ, Simon RM, Turkbey B, Choyke PL, Wood BJ, Pinto PA. Efficiency of Prostate Cancer Diagnosis by MR/Ultrasound Fusion-Guided Biopsy vs Standard Extended-Sextant Biopsy for MR-Visible L.

- (9) Arsov C, Rabenalt R, Blondin D, Quentin M, Hiester A, Godhardt E, Gabbert HE, Becker N, Antoch G, Albers P, Schimmöller L. Prospective randomized trial comparing magnetic resonance imaging (MRI)-guided in-bore biopsy to MRI-ultrasound fusion (TRUNCATED).
- (10) Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, Ciardi A, Indino EL, Papalia R, Gallucci M, Tombolini V, Gentile V, Catalano C. Multiparametric magnetic resonance imaging vs standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study *Urol Onco*.
- (11) M Minhaj Siddiqui, Arvin K George, Rachel Rubin, Soroush Rais-Bahrani, Howard L Parnes, Maria J Merino, Richard M Simon, Baris Turkbey, Peter L Choyke, Bradford J Wood, and Peter A Pinto. Efficiency of Prostate Cancer Diagnosis by MR/Ultrasound.
- (12) Filson CP, Natarajan S, Margolis DJ, Huang J, Lieu P, Dorey FJ, Reiter RE, Marks LS. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies *Cancer*. 2016 Mar 15;122(6):884-92.
- (13) Tontilla P et al. Prebiopsy multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer diagnosis in biopsy-naïve men with suspected prostate cancer based on elevated prostate-specific antigen values: results from a randomized prospective blinded controlled trial. *European Urology*. 2016 May;69:419-425.
- (14) Mariotti G et al. Magnetic resonance/transrectal ultrasound fusion biopsy of the prostate compared to systematic 12-core biopsy for the diagnosis and characterization of prostate cancer: multi-institutional retrospective analysis of 389 patients. *Urologic oncology*. 2016 Sept;34(6):416.e9-416.e14
- (15) Jelidi A, Ohana M, Labani A, Alemann G, Lang H, Roy C. Prostate cancer diagnosis: efficacy of a single electromagnetic MRI-TRUS fusion method to target biopsies. *Eur J Radiol*. 2017 Jan; 86:127-134.
- (16) Radtke J et al. Multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) and MRI transrectal ultrasound fusion biopsy for index tumor detection: correlation with radical prostatectomy specimen. *European Urology*. 2016 Dec;70:846-853.
- (17) Zhang et al. Comparison of free-hand transperineal mpMRI/TRUS fusion-guided biopsy with transperineal 12-core systematic biopsy for the diagnosis of prostate cancer: a single-center prospective study in China. *Int Urol Nephrol*. 2016 Dec; DOI 10.1007/s11255-016-1484-8

- (18) De Gorski A, Rouprêt M, Peyronnet B, Le Cossec C, Granger B, Comperat E, Cussenot O, Renard-Penna R, Mozer P. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Targeted Biopsies to Diagnose Clinically Significant Prostate Cancer in Enlar(TRUNCATED).
- (19) De Rooij M, Crienen S, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM, Grutters JP. Cost-effectiveness of magnetic resonance (MR) imaging and MR-guided targeted biopsy versus systematic transrectal ultrasound-guided biopsy in diagnosing prostate cancer: a modelling.
- (20) Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, et al. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging-ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MRtargeted prostate biopsy: the PROFUS trial Eur Urol. 2014;66: 343–51.
- (21) SIGN 50: A guideline developer's handbook - SIGN grading system 1999 – 2012 Available at: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexoldb.html>. Accessed 11/28/2016, 2016.
- (22) Baco E, Rud E, Eri LM, Moen G, Vlatkovic L, Svindland A, Eggesbø HB, Ukimura O. A Randomized Controlled Trial To Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images an(TRUNCATED).
- (23) Cornud F, Brolis L, Delongchamps NB, Portalez D, Malavaud B, Renard-Penna R, *et al.* TRUS-MRI image registration: a paradigm shift in the diagnosis of significant prostate cancer Abdom Imaging. 2013 Dec;38(6):1447-1463.
- (24) Ho H, Yuen JS, Cheng CW. Robotic prostate biopsy and its relevance to focal therapy of prostate cancer Nat Rev Urol. 2011 Sep 20;8(10):579-585.
- (25) Jiang X, Zhang J, Tang J, Xu J *et al.* Magnetic resonance imaging - ultrasound fusion targeted biopsy outperforms standard approaches in detecting prostate cancer: A meta-analysis.
- (26) Robertson NL, Emberton M, Moore CM. MRI-targeted prostate biopsy: a review of technique and results Nat Rev Urol. 2013 Oct;10(10):589-597.
- (27) Turkbey B, Xu S, Kruecker J, Locklin J, Pang Y, Shah V, *et al.* Documenting the location of systematic transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: correlation with multi-parametric MRI Cancer Imaging. 2011 Mar 29;11:31-36.

- (28) Ukimura O. Evolution of precise and multimodal MRI and TRUS in detection and management of early prostate cancer *Expert Rev Med Devices*. 2010 Jul;7(4):541-554.
- (29) Valerio M., Donaldson I, Emberton M, Ehdaie B, Hadaschik BA, Marks LS, Mozer P, Rastinehad AR, Ahmed HU. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging–Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review . *Eur Urol*. 2015 Jul; 68(1): 8-19.

# IX. Anexos

## Anexo IX.1. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

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

Para completar la identificación de estudios proporcionados en la respuesta de ECRI Institute se llevó a cabo una búsqueda en las siguientes bases de datos de literatura médica para la identificación de RS y MA, así como de ensayos clínicos:

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas: Cochrane Library (Wiley) y Centre for Reviews and Dissemination (CRD) Databases que incluye HTA (Health Technology Assessment), DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness).
- Bases de datos generales: Medline (PubMed) y Embase (OVID).

La estrategia incluyó, entre otros, los siguientes términos en lenguaje libre y controlado: *biopsy*, *prostate cancer* y *magnetic resonance imaging o ultrasonography*. Se establecieron alertas de ambas búsquedas para la identificación de nuevos estudios hasta la fecha de edición definitiva del informe.

La estrategia de búsqueda se adaptó a cada una de las bases de datos siguiendo la siguiente estructura:

- #1 «Biopsy»[Mesh] OR biops\*[Title/Abstract]
- #2 «Prostate»[Mesh] OR «Prostatic Neoplasms»[Mesh] OR prostat\*[Title/Abstract]
- #3 «Magnetic Resonance Imaging»[Mesh] OR «magnetic resonance imaging»[Title/Abstract] OR «magnetic resonance»[Title/Abstract] OR MRI[Title/Abstract] OR MR[Title/Abstract] OR «Ultrasonography»[Mesh] OR «ultrasonography»[Subheading] OR ultrasonography[Title/Abstract] OR ultrasound[Title/Abstract] OR TRUS[Title/Abstract]
- #4 #1 AND #2 AND #3



A esta estrategia de búsqueda se le aplicaron los diferentes tipos de filtro para la identificación de estudios por tipo de publicación.

De igual forma, se procedió a la revisión manual de las referencias de los trabajos incluidos con la finalidad de localizar aquellos estudios que no se recuperaron en las búsquedas automatizadas.

## **Búsqueda de revisiones sistemáticas y meta-análisis**

### *Cochrane Library*

Fecha de búsqueda, octubre 2016

- #1 MeSH descriptor: [Prostate] explode all trees
  - #2 MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees
  - #3 prostat\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
  - #4 #1 or #2 or #3
  - #5 MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees
  - #6 «magnetic resonance imaging»:ti,ab,kw or «magnetic resonance»:ti,ab,kw or MRI or MR or MRI-US:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
  - #7 MeSH descriptor: [Ultrasonography] explode all trees
  - #8 ultrasonography:ti,ab,kw or ultrasound:ti,ab,kw or TRUS:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
  - #9 #5 or #6 or #7 or #8
  - #10 MeSH descriptor: [Biopsy] explode all trees
  - #11 biops\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
  - #12 MeSH descriptor: [Image-Guided Biopsy] explode all trees
  - #13 #10 or #11 or #12
  - #14 fusion:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
  - #15 #4 and #9 and #13 and #14 Publication Year from 2014 to 2016
- |                        |   |
|------------------------|---|
| Other SR               | 1 |
| Technology Assessments | 1 |

### *Medline, vía Pubmed*

Fecha de búsqueda, octubre 2016

- #1 Search «Prostate»[Mesh] OR «Prostatic Neoplasms»[Mesh]
- #2 Search prostat\*[Title/Abstract]
- #3 Search #1 OR #2
- #3 Search «Magnetic Resonance Imaging»[Mesh]

- #4 Search («magnetic resonance imaging»[Title/Abstract] OR «magnetic resonance»[Title/Abstract] OR MRI[Title/Abstract] OR MR[Title/Abstract] OR MRI-US[Title/Abstract])
- #5 Search «Ultrasonography»[Mesh] OR «ultrasonography» [Subheading]
- #6 Search (ultrasonography[Title/Abstract] OR ultrasound[Title/Abstract] OR TRUS[Title/Abstract])
- #7 Search #3 or #4 or #5 or #6
- #8 Search «Biopsy»[Mesh] OR «Image-Guided Biopsy»[Mesh]
- #9 Search biops\*[Title/Abstract]
- #10 Search #8 OR #9
- #11 Search fusion[Title/Abstract]
- #12 Search #3 and #7 and #10 and #11
- #13 Search #12 Filters: Publication date from 2014/01/01
- #14 #13 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews
- #15 ((review[Title/Abstract] OR reviews[Title/Abstract])) OR (metaanalysis[Title/Abstract] OR meta-analysis[Title/Abstract] OR «meta analysis»[Title/Abstract])
- #16 #13 and #15
- #17 #14 or #16 66

*Embase, vía OvidWeb*

Fecha de búsqueda, octubre 2016

- 1 prostate cancer/ or prostate tumor/ or prostate/ or prostate carcinoma/
- 2 «prostat\*».ab,kw,ti.
- 3 1 or 2
- 4 nuclear magnetic resonance imaging/
- 5 («magnetic resonance imaging» or «magnetic resonance» or MRI or MR or MRI-US).ab,kw,ti.
- 6 echography/
- 7 (ultrasonography or ultrasound or TRUS).ab,kw,ti.
- 8 4 or 5 or 6 or 7
- 9 prostate biopsy/ or biopsy/
- 10 «biops\*».ab,kw,ti.
- 11 9 or 10
- 12 fusion.ab,kw,ti.
- 13 3 and 8 and 11 and 12
- 14 limit 13 to yr=>2014 -Current»
- 15 (review or reviews).ab,kw,ti.
- 16 (meta-analysis or metaanalysis or «meta analysis»).ab,kw,ti.

- 17 15 or 16
- 18 14 and 17
- 19 limit 14 to meta analysis
- 20 limit 14 to «systematic review»
- 21 18 or 19 or 20 112

### *CRD Databases*

Fecha de búsqueda, octubre 2016

- 1 MeSH DESCRIPTOR Prostate EXPLODE ALL TREES
- 2 MeSH DESCRIPTOR Prostatic Neoplasms EXPLODE ALL TREES
- 3 (prostat\*)
- 4 #1 OR #2 OR #3
- 5 MeSH DESCRIPTOR Magnetic Resonance Imaging EXPLODE ALL TREES
- 6 («magnetic resonance imaging» OR «magnetic resonance» OR MRI OR MR OR MRI-US)
- 7 MeSH DESCRIPTOR Ultrasonography EXPLODE ALL TREES
- 8 (ultrasonography OR ultrasound OR TRUS)
- 9 #5 OR #6 OR #7 OR #8
- 10 MeSH DESCRIPTOR Biopsy EXPLODE ALL TREES
- 11 (biops\*)
- 12 #10 OR #11
- 13 #4 AND #9 AND #12
- 14 \* FROM 2014 TO 2016
- 15 #13 AND #14 7

### **Búsqueda de ensayos (a partir de revisión identificada)**

#### *Cochrane Library*

Fecha de búsqueda, enero 2017

- #1 MeSH descriptor: [Prostate] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees
- #3 prostat\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #4 #1 or #2 or #3
- #5 MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees
- #6 «magnetic resonance imaging»:ti,ab,kw or «magnetic resonance»:ti,ab,kw or MRI or MR or MRI-US:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

- #7 MeSH descriptor: [Ultrasonography] explode all trees
- #8 ultrasonography:ti,ab,kw or ultrasound:ti,ab,kw or TRUS:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #9 #5 or #6 or #7 or #8
- #10 MeSH descriptor: [Biopsy] explode all trees
- #11 biops\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #12 MeSH descriptor: [Image-Guided Biopsy] explode all trees
- #13 #10 or #11 or #12
- #14 fusion or registration or targeted or target:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #15 #4 and #9 and #13 and #14 Publication Year from 2015 to 2016

Trials

27

### *Medline, vía Pubmed*

Fecha de búsqueda, enero 2017

- #1 Search «Prostate»[Mesh] OR «Prostatic Neoplasms»[Mesh]
- #2 Search prostat\*[Title/Abstract]
- #3 Search #1 OR #2
- #3 Search «Magnetic Resonance Imaging»[Mesh]
- #4 Search («magnetic resonance imaging»[Title/Abstract] OR «magnetic resonance»[Title/Abstract] OR MRI[Title/Abstract] OR MR[Title/Abstract] OR MRI-US[Title/Abstract])
- #5 Search «Ultrasonography»[Mesh] OR «ultrasonography»[Subheading]
- #6 Search (ultrasonography[Title/Abstract] OR ultrasound[Title/Abstract] OR TRUS[Title/Abstract])
- #7 Search #3 or #4 or #5 or #6
- #8 Search «Biopsy»[Mesh] OR «Image-Guided Biopsy»[Mesh]
- #9 Search biops\*[Title/Abstract]
- #10 Search #8 OR #9
- #11 Search fusion[Title/Abstract] OR registration[Title/Abstract] OR targeted[Title/Abstract] OR target[Title/Abstract]
- #12 Search #3 and #7 and #10 and #11
- #13 Search #12 Filters: Publication date from 2015/07/01
- #14 #13 Filters: Clinical Trial; Controlled Clinical Trial; Randomized Controlled Trial
- #15 trial[Title/Abstract] OR trials[Title/Abstract]
- #16 #13 and #15
- #17 #14 or #16 42

*Embase, vía OvidWeb*

Fecha de búsqueda, enero 2017

- 1 prostate cancer/ or prostate tumor/ or prostate/ or prostate carcinoma/
- 2 «prostat\*».ab,kw,ti.
- 3 1 or 2
- 4 nuclear magnetic resonance imaging/
- 5 («magnetic resonance imaging» or «magnetic resonance» or MRI or MR or MRI-US).ab,kw,ti.
- 6 echography/
- 7 (ultrasonography or ultrasound or TRUS).ab,kw,ti.
- 8 4 or 5 or 6 or 7
- 9 prostate biopsy/ or biopsy/
- 10 «biops\*».ab,kw,ti.
- 11 9 or 10
- 12 (fusion or registration or targeted or target).ab,kw,ti.
- 13 3 and 8 and 11 and 12
- 14 limit 13 to yr=>2015 -Current»
- 15 (trial or trials).ab,kw,ti.
- 16 14 and 15
- 17 limit 14 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial)
- 18 16 or 17            123

## Anexo IX.2. Valoración de la calidad de las RS que cumplieran criterios de selección

**Tabla 1. Valoración de la calidad de la RS de Jiang et al. (20)**

<b>Pregunta investigación</b>					
La revisión se basa en una pregunta clínica claramente definida.	<b>Bien</b>	Regular	Mal	Ns/No aplicable	
<b>Método</b>					
La metodología utilizada para la selección y evaluación de los estudios individuales está bien descrita y es adecuada.	Bien	<b>Regular</b>	Mal	Ns/No aplicable	
<b>Resultados</b>					
¿Los resultados de la revisión sistemática evaluada están correctamente sintetizados y descritos?	<b>Bien</b>	Regular	Mal	Ns/No aplicable	
<b>Conclusiones</b>					
Las conclusiones están justificadas y son útiles.	<b>Bien</b>	Regular	Mal	Ns/No aplicable	
<b>Conflicto de intereses</b>					
Los resultados y las conclusiones están libres de influencias derivadas de los conflictos de interés.	Bien	Regular	<b>Mal</b>	Ns/No aplicable	
<b>Validez externa</b>					
Los resultados de la revisión son generalizables a la población y al contexto que interesa.	Bien	<b>Regular</b>	Mal	Ns/No aplicable	

**Tabla 2. Resumen de la calidad metodológica de la RS de Valerio et al. (24)**

<b>Pregunta investigación</b>					
La revisión se basa en una pregunta clínica claramente definida.	<b>Bien</b>	Regular	Mal	Ns/No aplicable	
<b>Método</b>					
La metodología utilizada para la selección y evaluación de los estudios individuales está bien descrita y es adecuada.	<b>Bien</b>	Regular	Mal	Ns/No aplicable	
<b>Resultados</b>					
¿Los resultados de la revisión sistemática evaluada están correctamente sintetizados y descritos?	Bien	<b>Regular</b>	Mal	Ns/No aplicable	
<b>Conclusiones</b>					
Las conclusiones están justificadas y son útiles.	<b>Bien</b>	Regular	Mal	Ns/No aplicable	
<b>Conflicto de intereses</b>					
Los resultados y las conclusiones están libres de influencias derivadas de los conflictos de interés.	<b>Bien</b>	Regular	Mal	Ns/No aplicable	
<b>Validez externa</b>					
Los resultados de la revisión son generalizables a la población y al contexto que interesa.	<b>Bien</b>	Regular	Mal	Ns/No aplicable	

## Anexo IX.3. Extracción de datos

Para cada estudio se extrajeron al menos las siguientes variables:

- Nombre del autor principal y año de publicación.
- Diseño experimental del estudio: aleatorización y cegamiento en la asignación a las distintas ramas de tratamiento.
- Número de pacientes incluidos en el estudio: número de pacientes incluidos en cada rama de tratamiento y análisis por intención de tratar.
- Características basales de los pacientes: datos clínicos, edad, sexo, etc.
- Características de las intervenciones del grupo experimental: responsables del programa, frecuencia de las intervenciones, dispositivos tecnológicos empleados, facilidad de uso, etc.
- Características del grupo control.
- Medidas de resultado incluidas en el estudio.
- Principales resultados cuantitativos obtenidos.
- Conclusiones extraídas por los autores del estudio.
- Calidad del estudio.

# Anexo IX.4. Análisis de la heterogeneidad

## • Tasa de detección de cáncer de próstata

### Estratificación por Tipo de diseño

#### 1. Cohortes

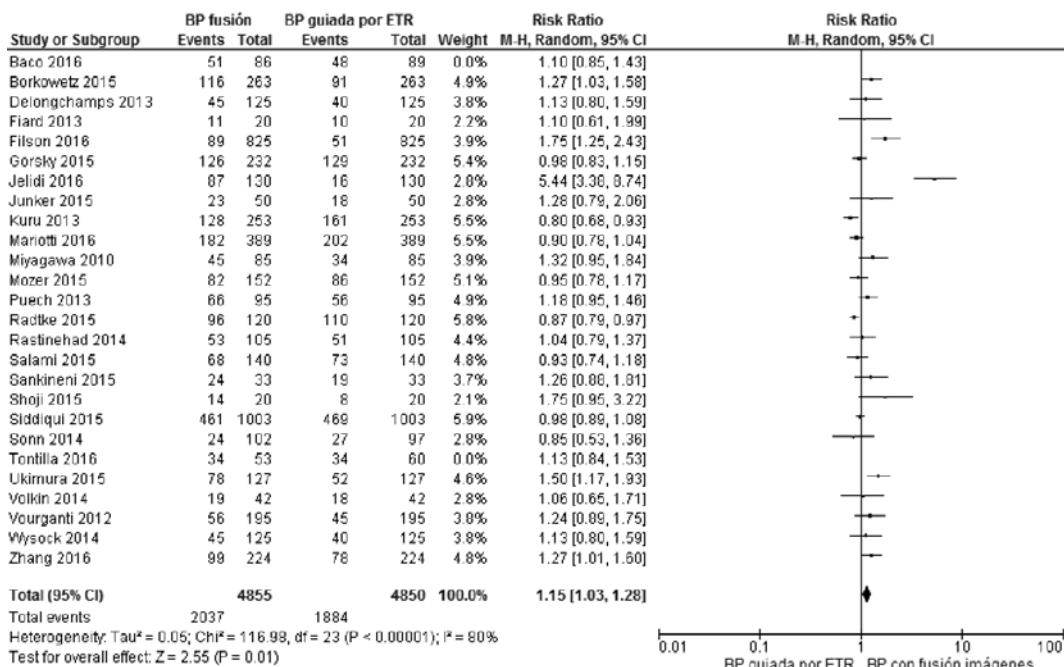
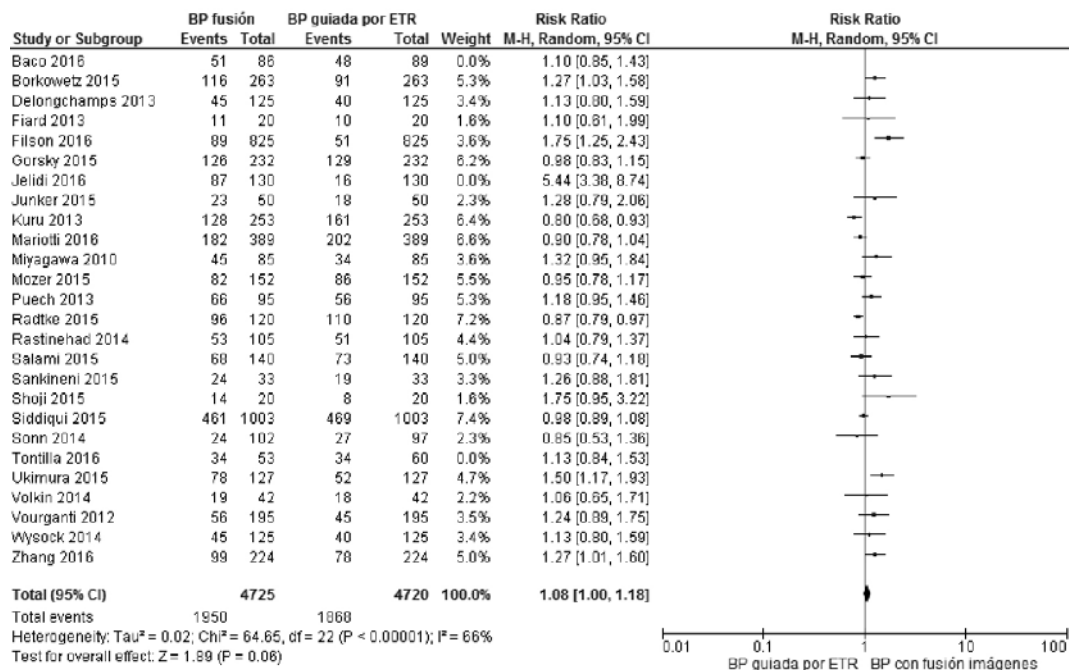


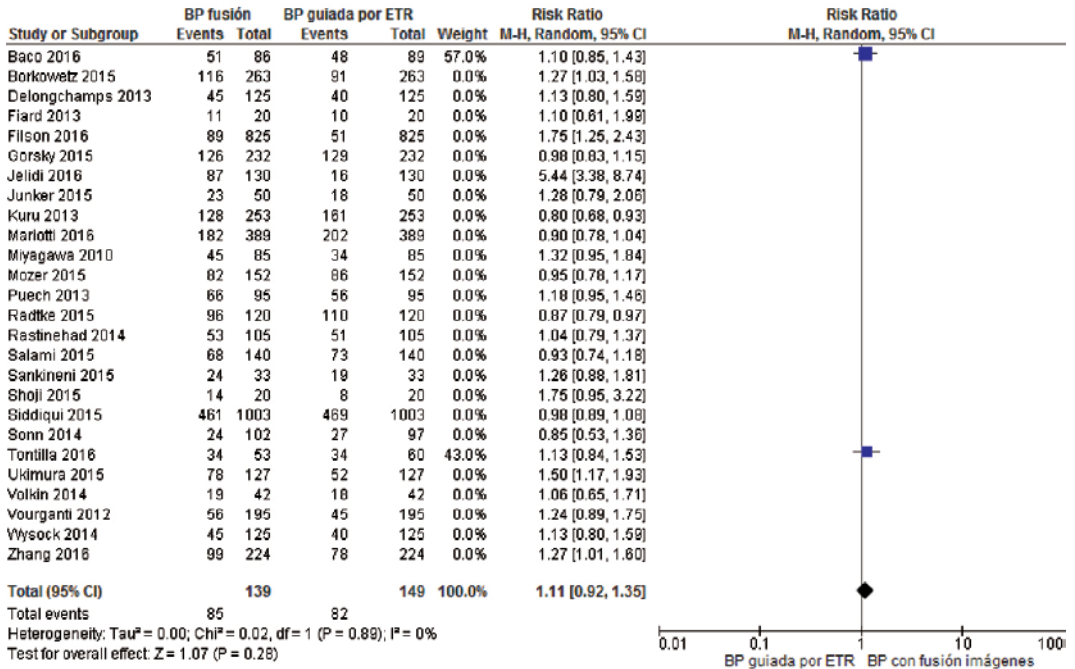
Figura 1. Estratificación por tipo de diseño cohortes con Jelidi *et al.* (cáncer de próstata)





**Figura 2. Estratificación por tipo de diseño cohortes sin Jelidi *et al.* (cáncer de próstata)**

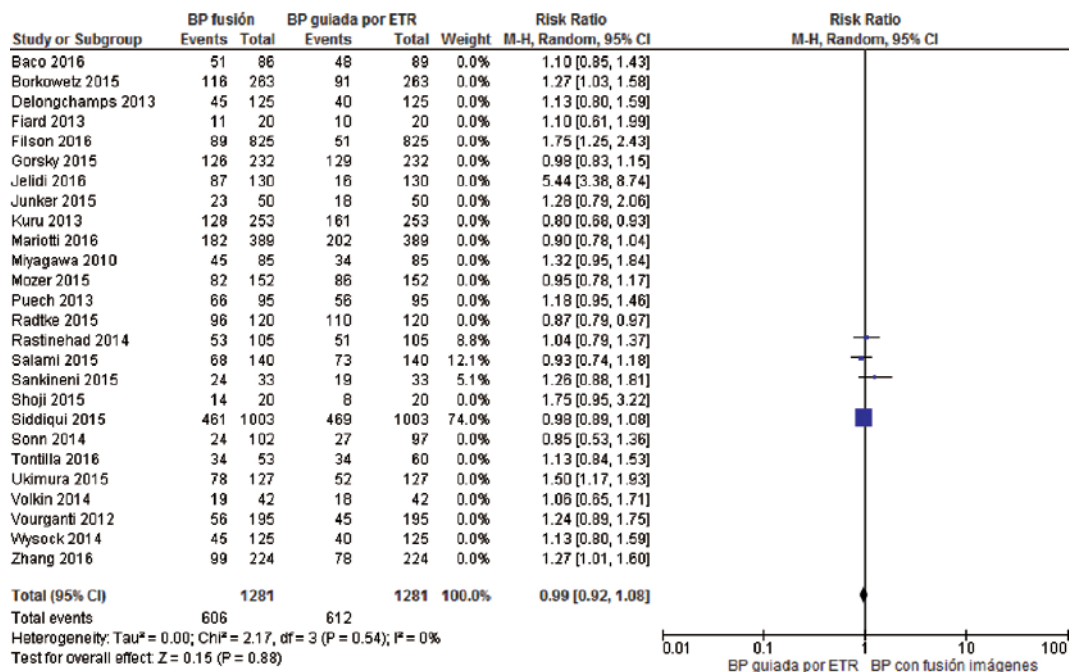
## 2. ECA



**Figura 3. Estratificación por tipo de diseño ECA (cáncer de próstata)**

## Estratificación en función del tipo de software empleado

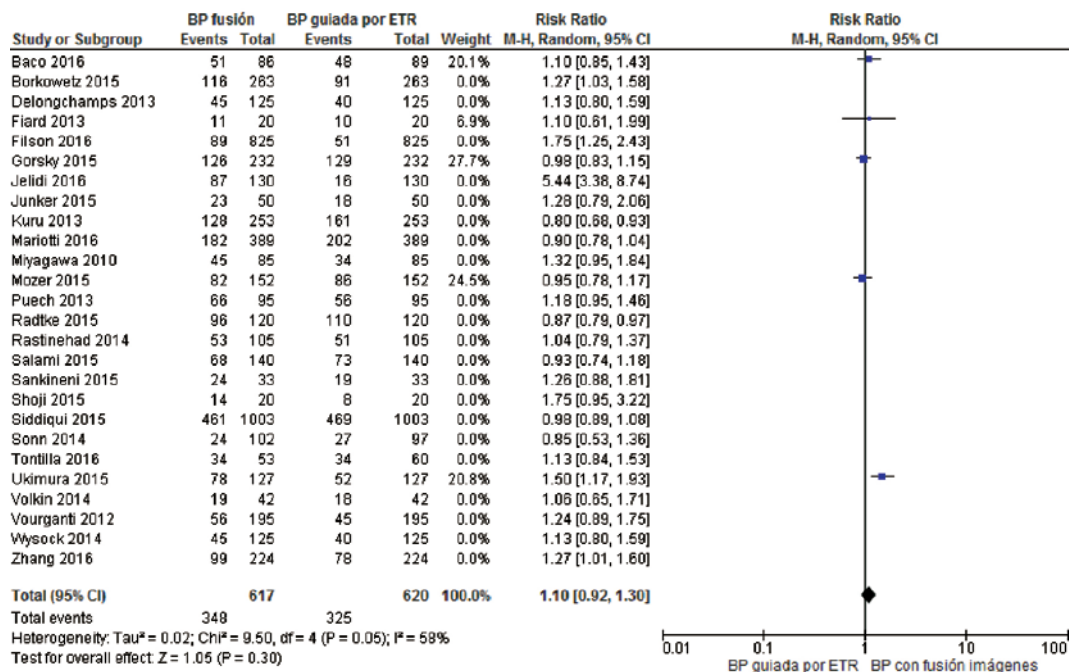
### Software Uronav



**Figura 4. Estratificación por software Uronav (cáncer de próstata)**

Al analizar los estudios que utilizan el software *Uronav* desaparece la heterogeneidad y se obtiene un RR de 1,03, no siendo la diferencia observada estadísticamente significativa.

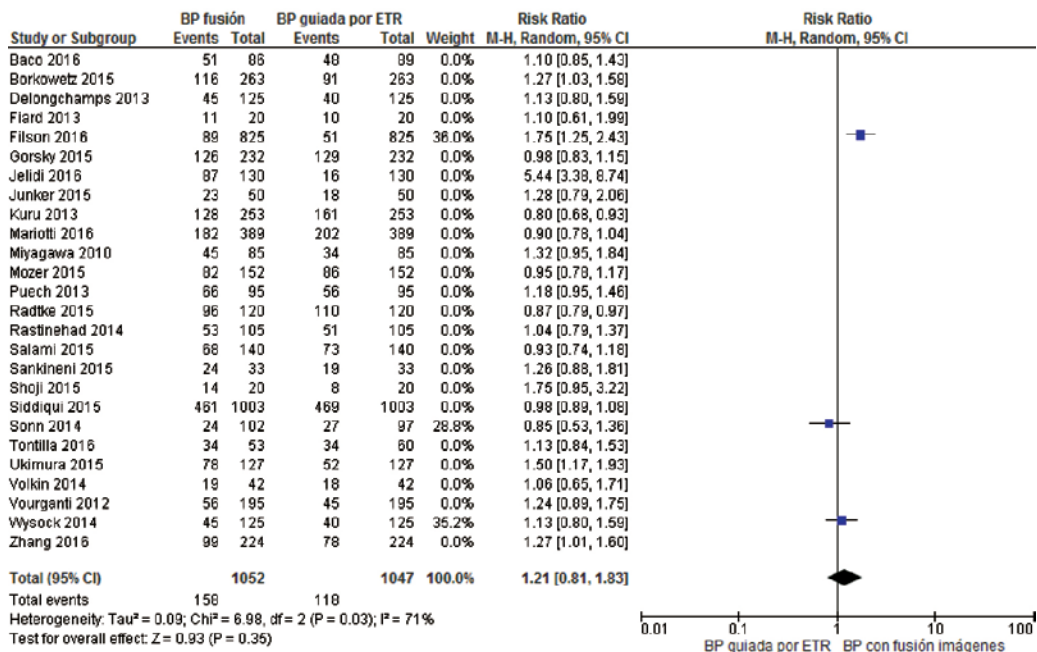
## Software Urostation



**Figura 5. Estratificación por software Urostation (cáncer de próstata)**

Al analizar los estudios que aplican software *Urostation* la heterogeneidad disminuye y se obtiene un RR no estadísticamente significativo de 1,33.

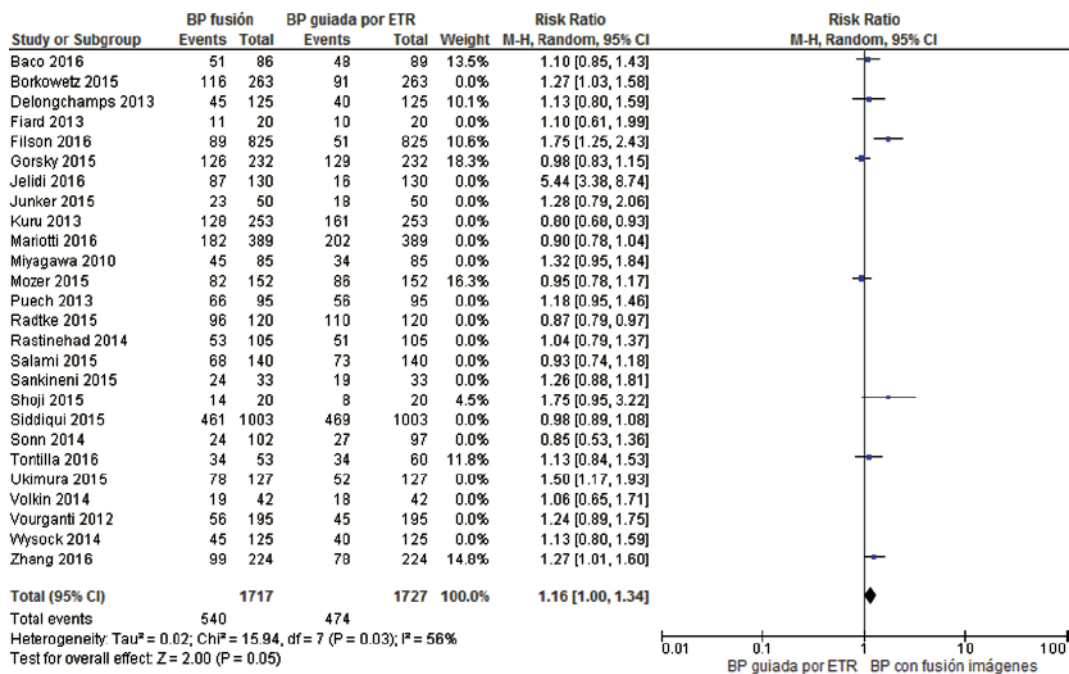
## Software Artemis



**Figura 6. Estratificación por software Artemis (cáncer de próstata)**

## Estratificación en función del tipo de los antecedentes de biopsia previa

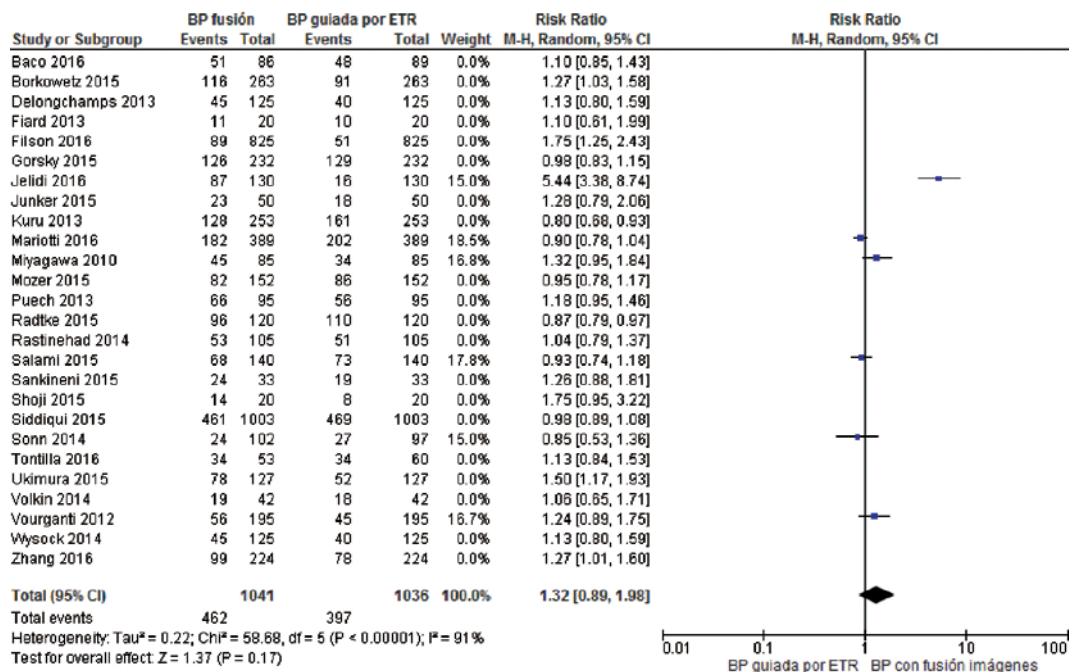
### Biopsia naïve



**Figura 7. Estratificación por ausencia de biopsia previa (cáncer de próstata)**

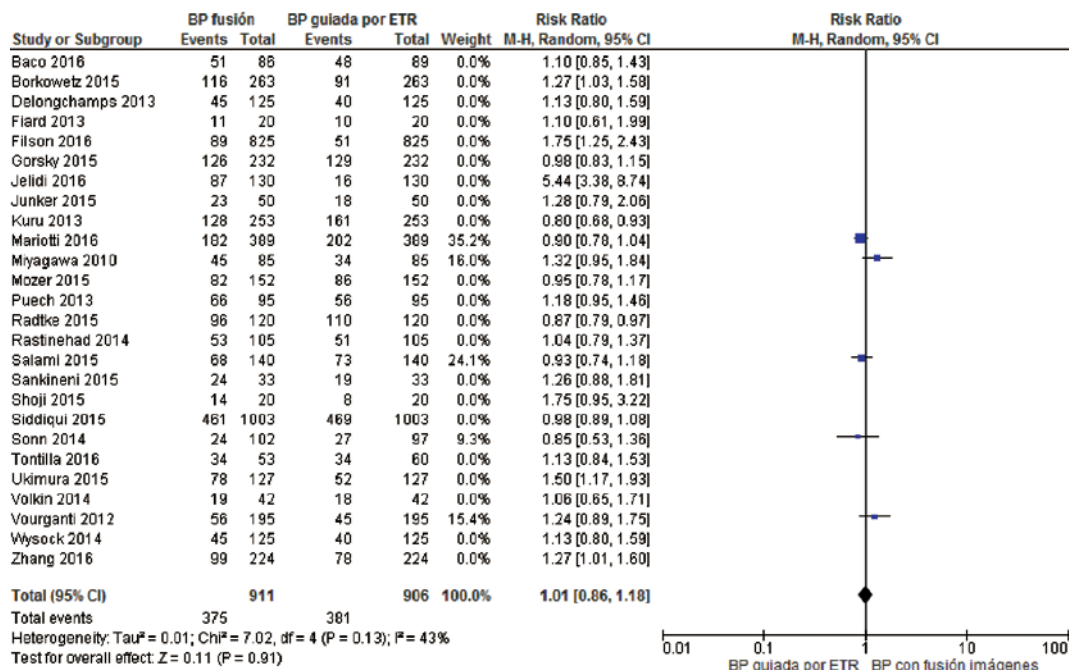
En este caso la heterogeneidad es moderada y el efecto es estadísticamente significativo con RR de 1,45.

## Biopsia previa negativa



**Figura 8. Estratificación por biopsia previa negativa (cáncer de próstata)**

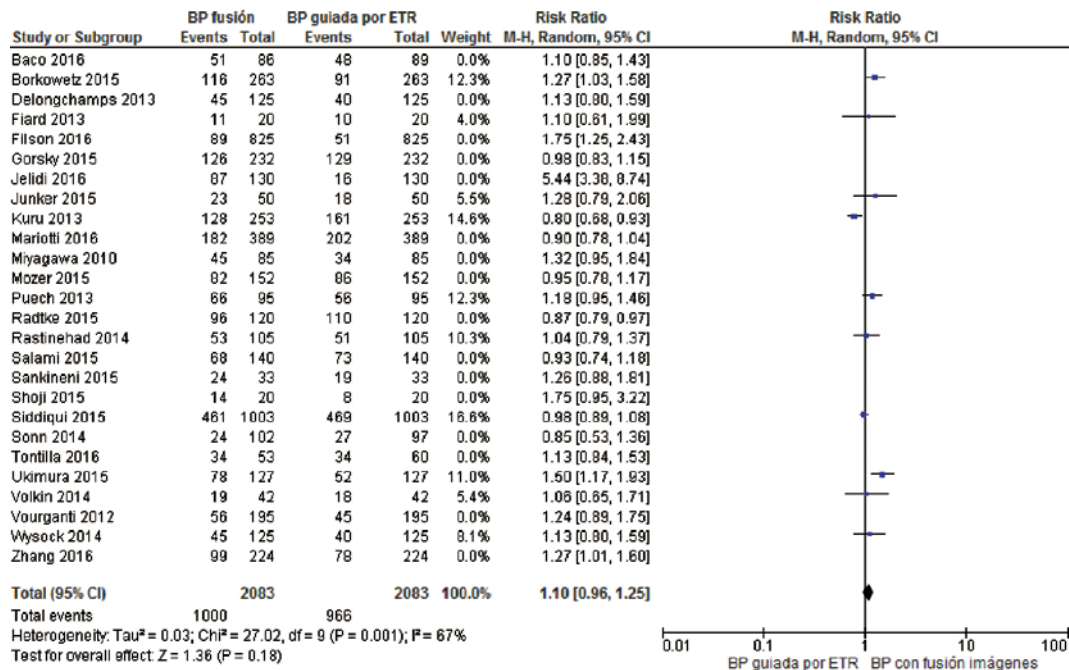
En este análisis se obtiene una elevada heterogeneidad ( $I^2 = 93\%$ ) lo que no permite tener en cuenta su resultado ponderado. Si se excluyen los datos del estudio de Jelidi por ser extremos, disminuye la heterogeneidad y el efecto obtenido no es estadísticamente significativo [RR = 1,07 (0,81-1,42)].



**Figura 9. Estratificación por biopsia previa negativa (cáncer de próstata)**



## Biopsia previa mixta



**Figura 10. Estratificación por biopsia previa mixta (cáncer de próstata)**

En este análisis estratificado con biopsia previa mixta la heterogeneidad sigue siendo alta lo que impide tener en cuenta el resultado estimado.

• Tasa de detección de cáncer de próstata clínicamente significativo (csPCa)

Estratificación por tipo de diseño

ECA

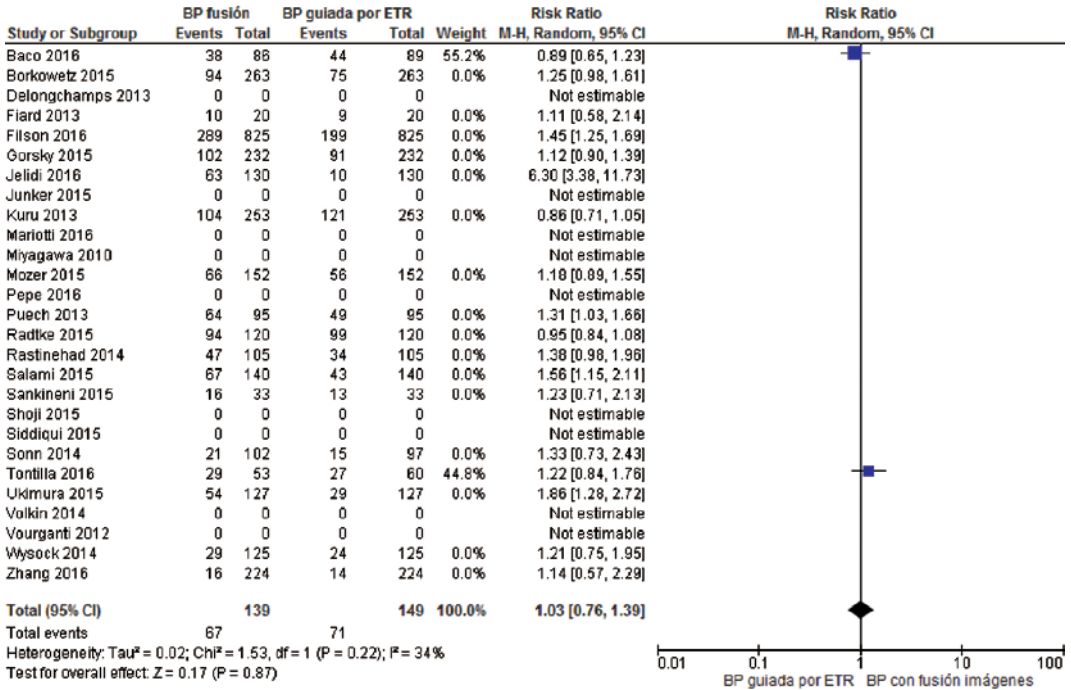
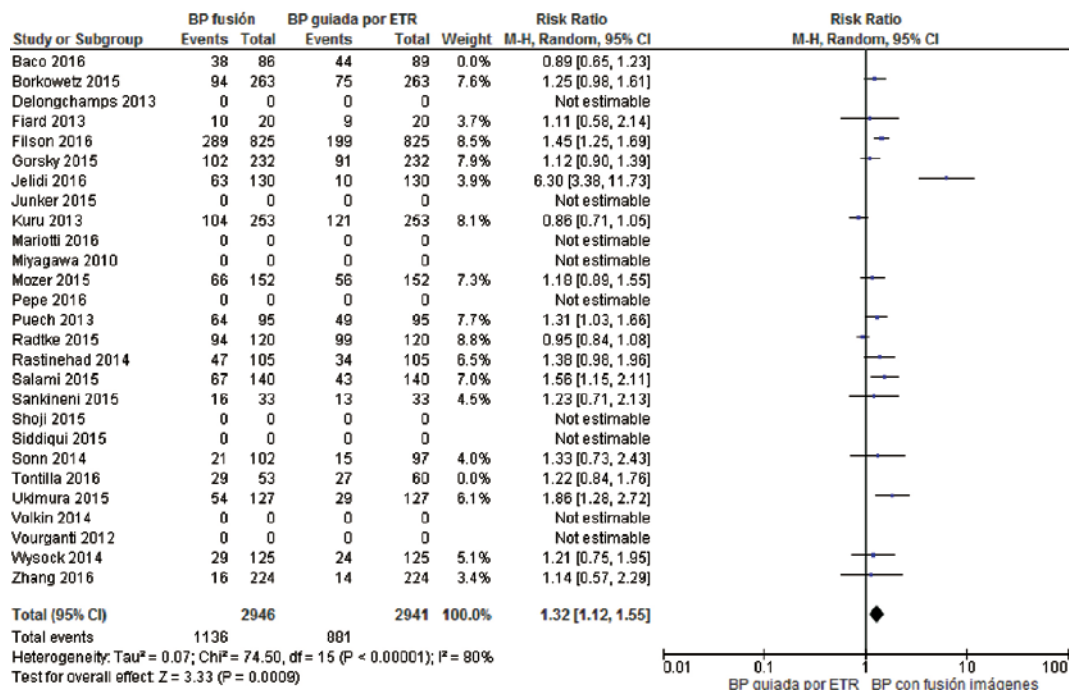
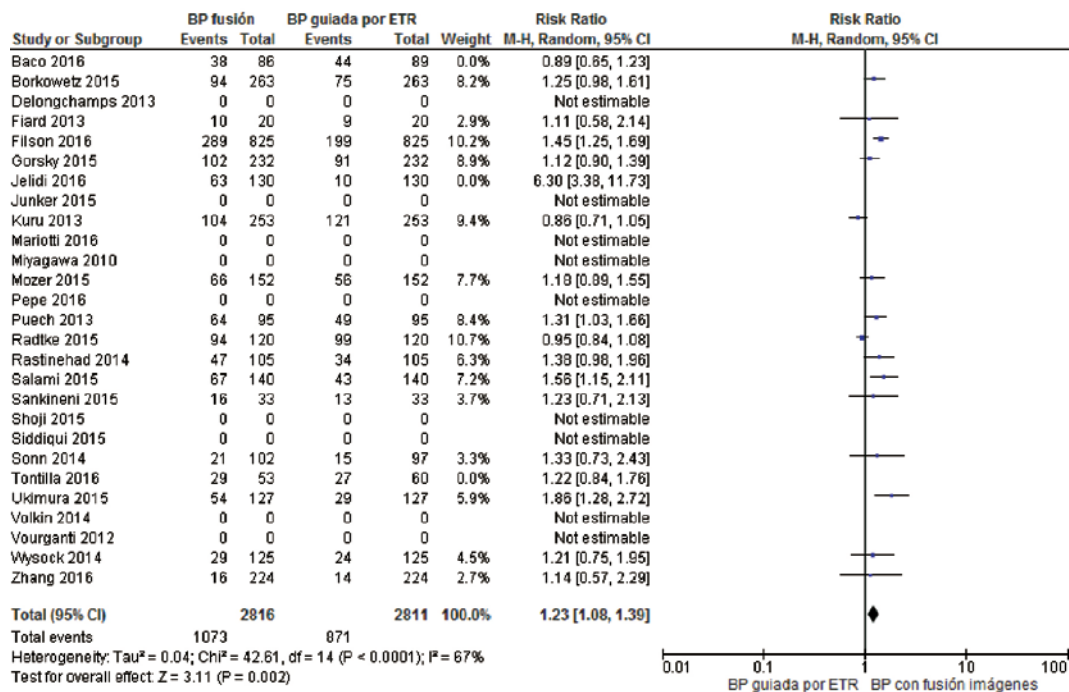


Figura 11. Estratificación por tipo de diseño ECA (cáncer de próstata significativo)



**Figura 12. Estratificación por tipo de diseño cohortes con Jelidi et al. (cáncer de próstata significativo)**



**Figura 13. Estratificación por tipo de diseño cohortes sin Jelidi *et al.* (cáncer de próstata significativo)**

## Estratificación por tipo de software

Realizando un análisis estratificado en función del tipo de software empleado vemos como desaparece la heterogeneidad. Los estudios que utilizaron software *Uronav* obtuvieron un RR significativo de 1,44 (IC 95 % 1,17-1,78) (figura 14), software *Urostation* RR = 1,22 (IC 95 % 0,98-1,51) (figura 15) y con software *Artemis* el RR es 1,42 (IC 95 % 1,23-1,64) (figura 16).

### Uronav

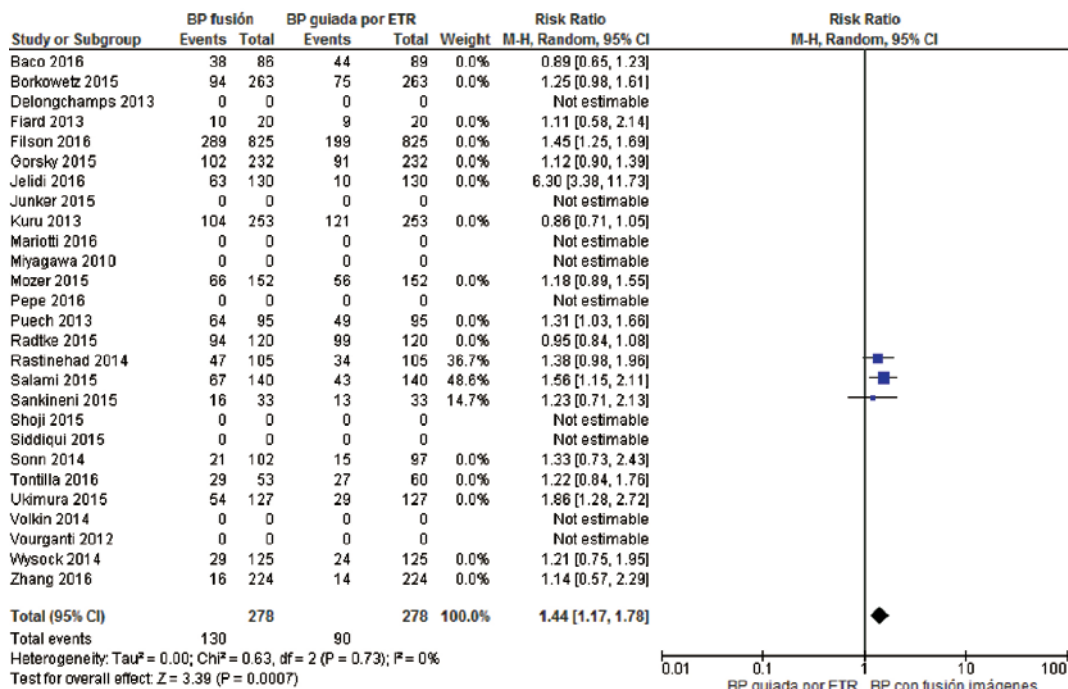
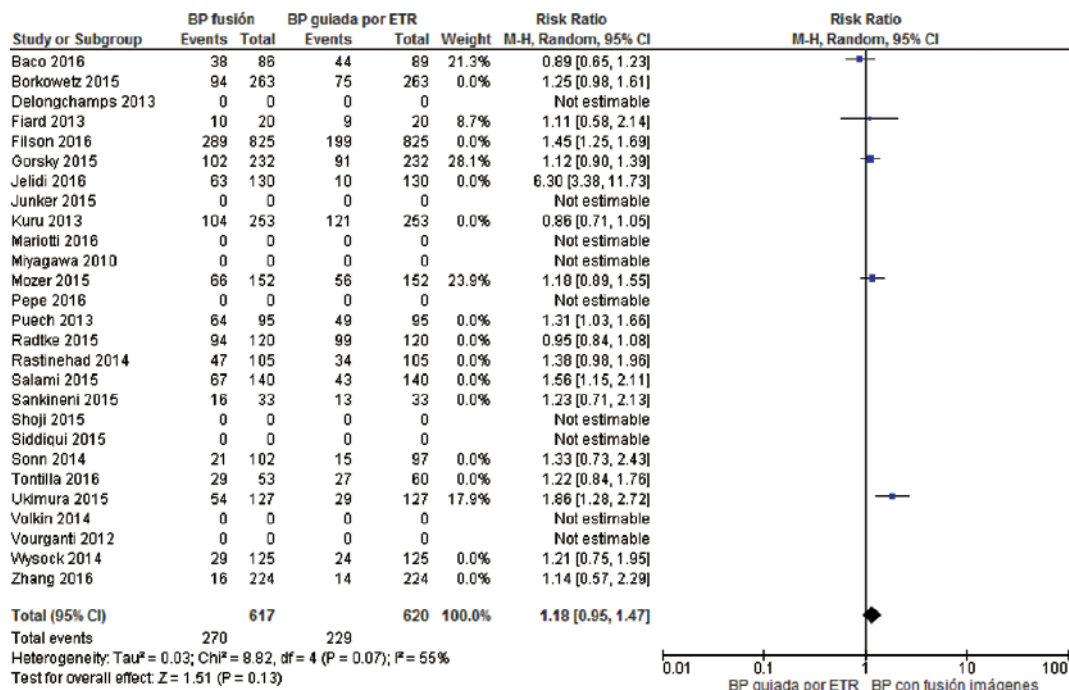


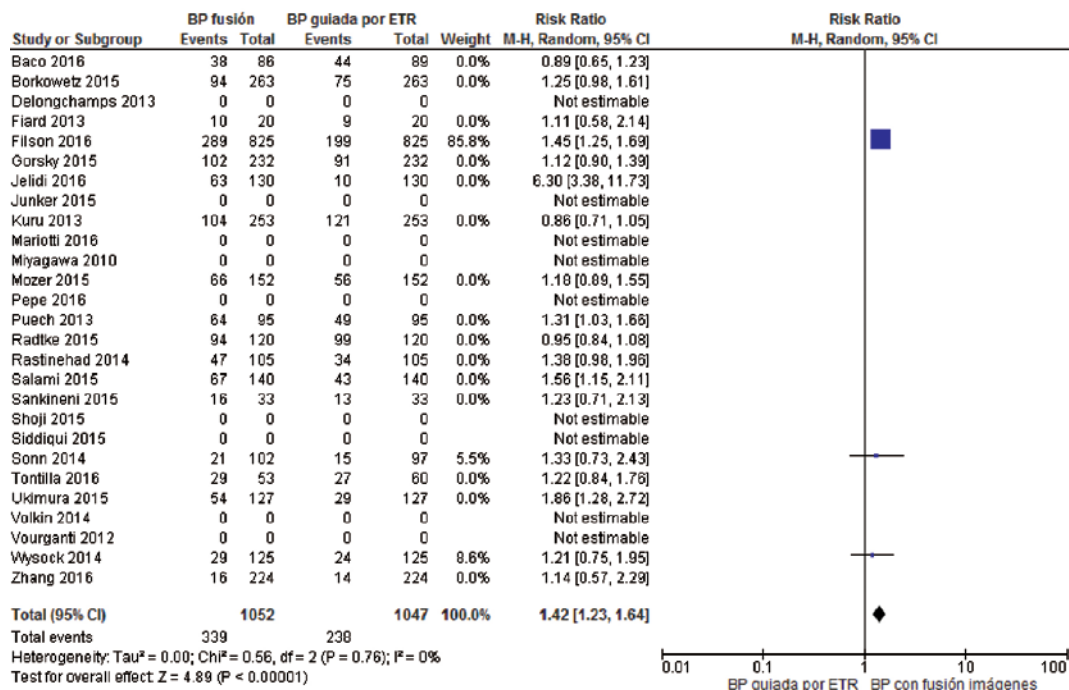
Figura 14. Estratificación por tipo de software Uronav (cáncer de próstata significativo)

## Urostation



**Figura 15. Estratificación por tipo de software Urostation (cáncer de próstata significativo)**

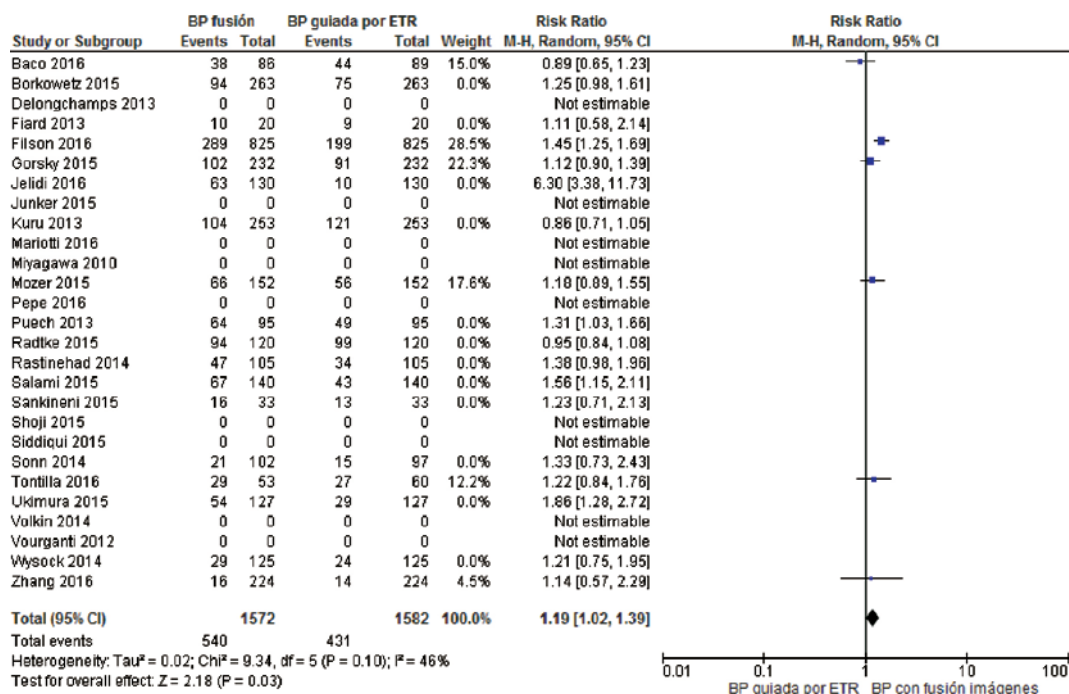
## Artemis



**Figura 16. Estratificación por tipo de software Artemis (cáncer de próstata significativo)**

## Estratificación según antecedentes de biopsia

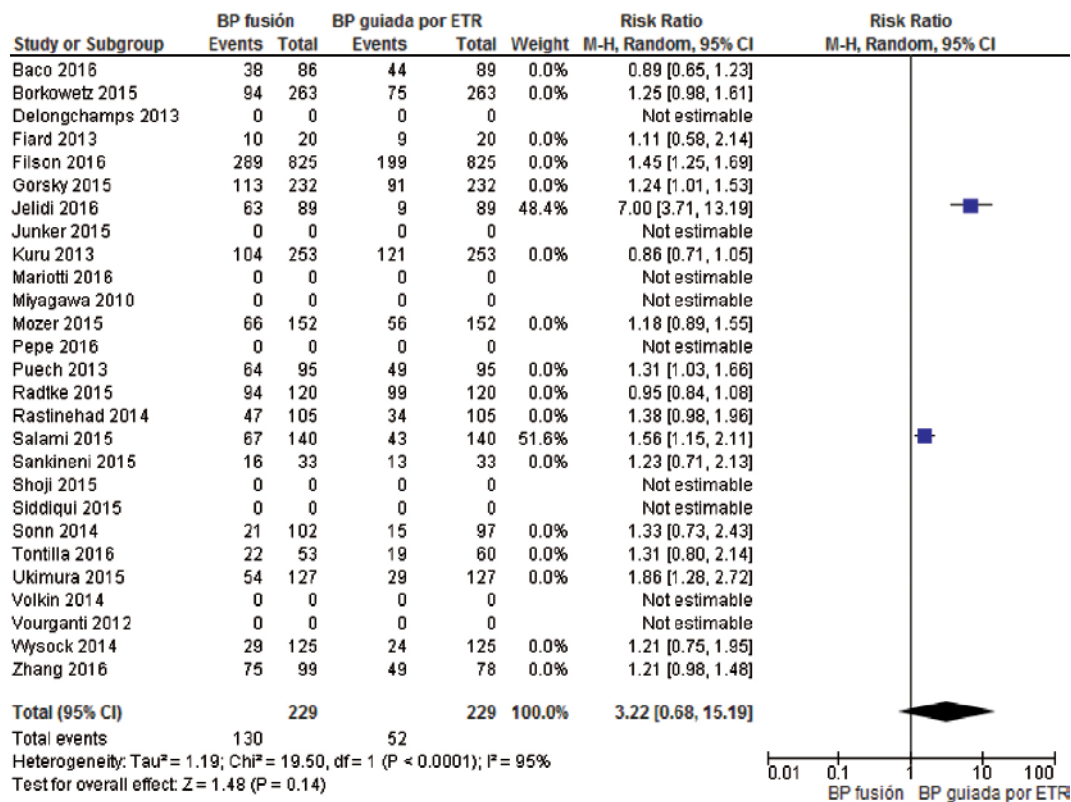
### Biopsia naïve



**Figura 17. Estratificación por ausencia de biopsia previa (cáncer de próstata significativo)**

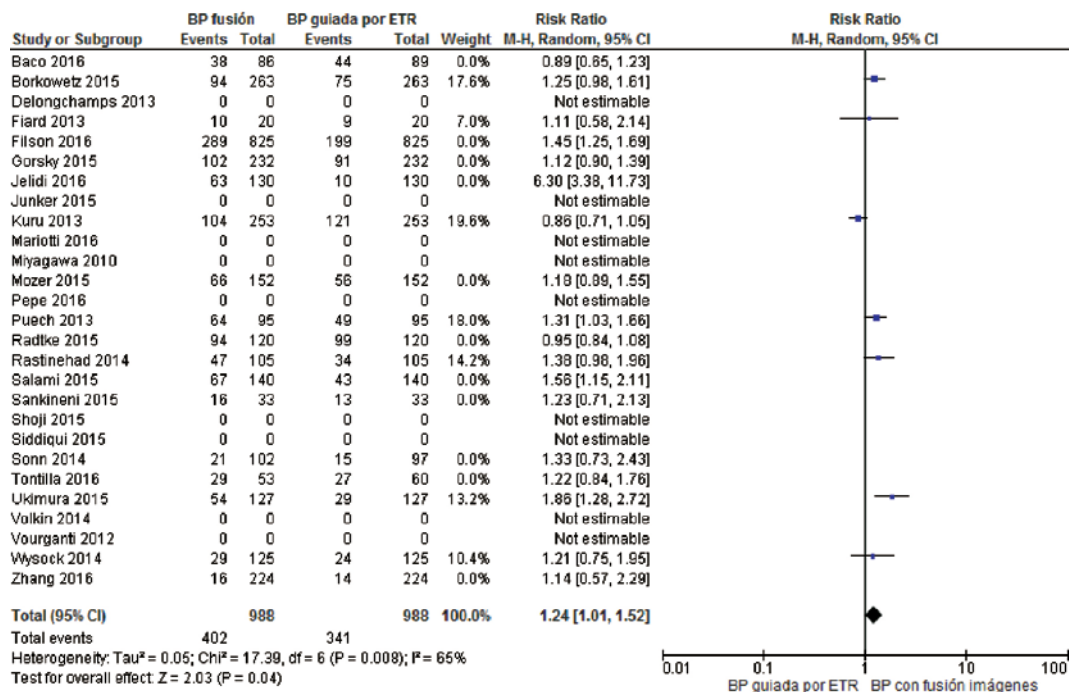


## Biopsia negativa



**Figura 18. Estratificación por biopsia previa negativa (cáncer de próstata significativo)**

## Biopsia mixta



**Figura 19. Estratificación por biopsia previa mixta (cáncer de próstata significativo)**

