

Pregunta 7. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B) no elegible para resección o tratamiento ablativo, ¿se debería brindar TACE más radioterapia (RT) o TACE sola?

Introducción

Actualmente, con el avance de la tecnología médica se ha venido estudiando los potenciales efectos de incluir la radioterapia en el tratamiento de pacientes con CHC en estadio intermedio (106). Existen diversas técnicas para brindar radioterapia, sin embargo, para efectos del desarrollo de esta pregunta clínica nos centraremos en la radioterapia conformal tridimensional (3-DCRT), puesto que, esta técnica es la utilizada dentro de la institución.

La 3-DCRT permite la conformación ajustada de un volumen de dosis alta a las lesiones de carcinoma hepatocelular en tres dimensiones, lo que hace posible aumentar la dosis de irradiación al carcinoma hepatocelular focal sin causar toxicidad indebida en los tejidos hepáticos no cancerosos vecinos (106). En ese sentido, se busca evaluar con esta pregunta clínica los beneficios y los riesgos de brindar 3-DCRT después del tratamiento con TACE.

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó una pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
7	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B) no elegible para resección o tratamiento ablativo	TACE más RT / TACE	<u>Críticos:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Calidad de vida <u>Importantes:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia • Elevación de bilirrubina total • AFP sérica sin disminución o normalización <u>Subrogado:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta tumoral (CR+PR) • Elevación de transaminasas séricas

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG.

Se encontraron seis RS publicadas como artículo científico: Lu 2019 (106), Xie 2017 (107), Katsanos 2017 (108), Huo 2015 (109), y Meng 2009 (110). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Lu 2019	13/14	Mayo 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (7 ECA) • Respuesta tumoral (CR+PR) (8 ECA) • Calidad de vida (1 ECA) • Leucopenia (5 ECA) • Elevación de transaminasas séricas (4 ECA) • Elevación de bilirrubina total (2 ECA) • AFP sérica sin disminución o normalización (1 ECA)
Xie 2017*	10/14	Junio 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta al tratamiento (NR) • Tasa de supervivencia global (NR) • Tasa de supervivencia libre de enfermedad (NR) • Leucopenia (3 ECA) • Bilirrubina total (1 ECA)
Katsanos 2017*	9/14	Junio 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (11 ECA) • Tasa de respuesta objetiva (9 ECA) • Eventos adversos serios (1 ECA)
Huo 2015	7/14	Enero 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (2 ECA) • Tasa de respuesta (CR+PR) (8 ECA) • Tasa de progresión de la enfermedad (7 ECA) • Bilirrubina total (3 ECA) • Trombocitopenia (2 ECA) • Leucopenia (9 ECA)
Meng 2009	7/14	Mayo 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (1 ECA) • Respuesta tumoral (CR+PR) (3 ECA) • Leucopenia (1 ECA) • Bilirrubina total (1 ECA)

* Network Meta-análisis.

A continuación, se resumen las características de los ECA incluidos en la RS de Lu 2019 (106):

Estudio, año de publicación / país	Brazo	N° de pacientes	Edad (años)	Tamaño del tumor (cm)	Child-Pugh (A/B/C)	Capacidad funcional (PS)	Estadaje*
Chen 2014, China	TACE + 3-DCRT	80	54 (22-72)	<10 - 36, ≥10 - 42 /	A	0-1	III/IV
	TACE	78	55 (18-76)	<10 - 35, ≥10 - 45			
Gong 2011, China	TACE + 3-DCRT	24	44 (31-60)	7.3 (3-16)	NR/NR/NR	NR	NR
	TACE	24					
Liao 2010, China	TACE + 3-DCRT	24	62	3.5 - 11 3.8 - 11.5	A o B	0-2	III/IV
	TACE	24	63				
Ning 2009, China	TACE + 3-DCRT	34	56.5 (37-72)	NR	NR	Karnofsky score ≥ 70	NR
	TACE	32					
Shang 2007, China	TACE + 3-DCRT	40	52 (36-68)	<3-26, 3 a 6-14 /<3-20, 3 a 6-16	A o B	NR	I/II
	TACE	36	54 (38-70)				
Xiao 2008, China	TACE + 3-DCRT	30	16-75	2.8-14.5 2.5-16	A o B	Karnofsky score ≥ 70	I/II/III
	TACE	30	17-78				
Xiao 2011, China	TACE + 3-DCRT	40	40 (20-72)	≤5-25, >5-15 / ≤5-23, >5-17	NR	NR	III/IV
	TACE	40	39 (25-63)				
Zhao 2006, China	TACE + 3-DCRT	49	53 (32-70)	<3-28, 3 a 6-21/ <3-25, 3 a 6-22	NR	NR	I/II
	TACE	47	52 (36-69)				

* Estadaje AJCC (Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer).

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad por todas las causas
 - Para este desenlace se contó con una RS: Lu 2019 (106).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Lu 2019 (106), debido a que tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y que a pesar de que su estrategia de búsqueda fue en mayo 2018, logró incluir todos los ECA relacionados con los criterios de elegibilidad de la población.
 - Para este desenlace, se realizó un MA y se describió los resultados de 7 ECA (n=552). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con CHC con un rango de mediana de edad de 39 a 78 años, procedentes de China. El estadio clínico declarado en los ECA estuvo entre I a IV (según el sistema de clasificación AJCC), con un tamaño del tumor <3cm a ≥10cm, con Child-Pugh A-B.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** fue la TACE+3-DCRT, la cual consistió en recibir dos ciclos, o de tres a cinco ciclos de TACE con un intervalo de un mes. La 3-DCRT se administró de una a cuatro semanas después del último ciclo de TACE, si las pruebas de función hepática eran normales. La suma de las dosis de radiación en 3-DCRT recibidas por cada individuo varió de 30 Gray (Gy) a 66 Gy con 2 Gy/día a 5 Gy/día y 3 días/semana a 5 días/semana.
 - **El comparador** fue la TACE sola, la cual incluyó quimioterapia con 5-fluorouracilo (750 mg a 1250 mg), cisplatino (40 mg a 120 mg), adriamicina (30 mg a 100 mg), radical hidroxilo (15 mg a 20 mg) y mitomicina C (6 mg a 14 mg). Para la terapia de embolización periférica se realizó con emulsión de aceite de yodo y la embolización central se realizó con gelfoam.
 - **El desenlace** se definió como mortalidad por todas las causas, al número de pacientes que fallecieron a causa de cualquier motivo, durante un tiempo de seguimiento de 3 años.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Lu 2019 (106), debido a que, incluyó a los estudios primarios realizados sobre el tema.
- Proporción sin respuesta tumoral (CR+PR)
 - Para este desenlace se contó con tres RS: Lu 2019 (106), Huo 2015 (109), y Meng 2009 (110).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Lu 2019 (106), debido a que tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y que a pesar de que su estrategia de búsqueda fue en mayo 2018, logró incluir todos los ECA relacionados con los criterios de elegibilidad de la población.
 - Para este desenlace, se realizó un MA y se describió los resultados de 8 ECA (n=632). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población, el escenario clínico, la intervención, y el comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad por todas las causas.
 - **El desenlace** se definió como la proporción de participantes sin respuesta tumoral, según el Manual para informar los resultados del tratamiento del cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (111), y las respuestas se evaluaron de la siguiente manera: i. Respuesta

- completa (RC), desaparición completa o necrosis del 100% de todos los tumores sin evidencia de nuevas lesiones; ii. Respuesta parcial (RP), reducción de más del 50% o necrosis de más del 50% (o ambas) de todas las lesiones medibles sin evidencia de nuevas lesiones; durante un tiempo de seguimiento de 18 meses.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Lu 2019 (106), debido a que, incluyó a los estudios primarios realizados sobre el tema.
- **Calidad de vida**
 - Para este desenlace se contó con una RS: Lu 2019 (106).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Lu 2019 (106), debido a que tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y que a pesar de que su estrategia de búsqueda fue en mayo 2018, logró incluir todos los ECA relacionados con los criterios de elegibilidad de la población.
 - Para este desenlace, se realizó un MA y se describió los resultados de 1 ECA (n=66). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población, el escenario clínico, la intervención, y el comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad por todas las causas.
 - **El desenlace** fue calidad de vida relacionada con la salud, no se especificó que cuestionario se utilizó ni la escala empleada.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Lu 2019 (106), debido a que, incluyó a los estudios primarios realizados sobre el tema.
 - **Leucopenia**
 - Para este desenlace se contó con cuatro RS: Lu 2019 (106), Xie 2017 (107), Huo 2015 (109), y Meng 2009 (110).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Lu 2019 (106), debido a que tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y que a pesar de que su estrategia de búsqueda fue en mayo 2018, logró incluir todos los ECA relacionados con los criterios de elegibilidad de la población.
 - Para este desenlace, se realizó un MA y se describió los resultados de 5 ECA (n=438). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población, el escenario clínico, la intervención, y el comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad por todas las causas.
 - **El desenlace** fue leucopenia, definida como el nivel bajo de glóbulos blancos en la sangre; durante un tiempo de seguimiento de 13.2 meses.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Lu 2019 (106), debido a que, incluyó a los estudios primarios realizados sobre el tema.
 - **Elevación de transaminasas séricas**
 - Para este desenlace se contó con una RS: Lu 2019 (106).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Lu 2019 (106), debido a que tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y que a pesar de que su estrategia de búsqueda fue en mayo 2018, logró incluir todos los ECA relacionados con los criterios de elegibilidad de la población.
 - Para este desenlace, se realizó un MA y se describió los resultados de 4 ECA (n=280). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población, el escenario clínico, la intervención, y el comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad por todas las causas.

- **El desenlace** fue elevación de transaminasas séricas, durante un tiempo de seguimiento de 7.5 meses.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Lu 2019 (106), debido a que, incluyó a los estudios primarios realizados sobre el tema.
- Elevación de bilirrubina total
 - Para este desenlace se contó con cuatro RS: Lu 2019 (106), Xie 2017 (107), Huo 2015 (109), y Meng 2009 (110).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Lu 2019 (106), debido a que tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y que a pesar de que su estrategia de búsqueda fue en mayo 2018, logró incluir todos los ECA relacionados con los criterios de elegibilidad de la población.
 - Para este desenlace, se realizó un MA y se describió los resultados de 2 ECA (n=172). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población, el escenario clínico, la intervención, y el comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad por todas las causas.
 - **El desenlace** fue elevación de bilirrubina total, durante un tiempo de seguimiento de 6 meses.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Lu 2019 (106), debido a que, incluyó a los estudios primarios realizados sobre el tema.
- AFP (alfa fetoproteína) sérica sin disminución o normalización
 - Para este desenlace se contó con una RS: Lu 2019 (106).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Lu 2019 (106), debido a que tuvo mayor puntuación en la herramienta AMSTAR-2 (13/14), y que a pesar de que su estrategia de búsqueda fue en mayo 2018, logró incluir todos los ECA relacionados con los criterios de elegibilidad de la población.
 - Para este desenlace, se realizó un MA y se describió los resultados de 1 ECA (n=96). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población, el escenario clínico, la intervención, y el comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad por todas las causas.
 - **El desenlace** fue la valoración de la AFP (alfa fetoproteína) sérica sin disminución o normalización, durante un tiempo de seguimiento no especificado.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Lu 2019 (106), debido a que, incluyó a los estudios primarios realizados sobre el tema.

Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings, SoF):
Población: En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B) no elegible para resección o tratamiento ablativo

Intervención: Quimioembolización transarterial (TACE) + radioterapia (3-DCRT)

Comparador: Quimioembolización transarterial (TACE) sola

Autor: Carolina Delgado Flores

Bibliografía por desenlace:

- **Mortalidad por todas las causas:** RS de Lu 2019 (106).
- **Calidad de vida:** RS de Lu 2019 (106).
- **Leucopenia:** RS de Lu 2019 (106).
- **Elevación de bilirrubina total:** RS de Lu 2019 (106).
- **AFP sérica sin disminución o normalización:** RS de Lu 2019 (106).
- **Respuesta tumoral (CR+PR):** RS de Lu 2019 (106).
- **Elevación de transaminasas séricas:** RS de Lu 2019 (106).

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudio	Intervención: TACE + 3-DCRT	Comparación: TACE	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Mortalidad por todas las causas (rango de seguimiento: 3 años)	CRÍTICO	7 ECA (n=552)	191/279 (68.3%)	233/273 (85.3%)	RR: 0.80 (0.73 a 0.88)	17 menos por 100 (-23 a -10)	⊕○○○ MUY BAJA a,b	Por cada 100 personas a las que brindemos TACE + 3-DCRT en lugar de TACE, podría ser que disminuyamos 17 casos de mortalidad por todas las causas (-23 a -10), aunque la evidencia es incierta.
Calidad de vida	CRÍTICO	1 ECA (n=66)	La calidad de vida relacionada con la salud fue significativamente mejor en el TACE + 3-DCRT que en el grupo TACE solo (p = 0.034).				⊕○○○ MUY BAJA a,b,c	Al brindar TACE + 3-DCRT en lugar de TACE, podría ser que mejoremos la calidad de vida , aunque la evidencia es incierta.
Leucopenia (rango de seguimiento: 13.2 meses)	IMPORTANTE	5 ECA (n=438)	126/221 (53.2%)	103/217 (47.5%)	RR: 1.12 (0.92 a 1.34)	6 más por 100 (-4 a +16)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c	Al brindar TACE + 3-DCRT en lugar de TACE, podría ser que no modifiquemos la leucopenia , aunque la evidencia es incierta.
Elevación de bilirrubina total (rango de seguimiento: 6 meses)	IMPORTANTE	2 ECA (n=172)	26/89 (29.2%)	9/83 (10.8%)	RR: 2.69 (1.34 a 5.40)	18 más por 100 (+4 a +48)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c	Por cada 100 personas a las que brindemos TACE + 3-DCRT en lugar de TACE, podría ser que aumentemos 18 casos de elevación de bilirrubina total (+4 a +48), aunque la evidencia es incierta.
AFP sérica sin disminución o normalización	IMPORTANTE	1 ECA (n=96)	La tasa de participantes con AFP sérica sin disminución o normalización fue significativamente menor en el TACE + 3-DCRT que en el grupo TACE solo (p = 0.007).				⊕○○○ MUY BAJA a,b,c	Al brindar TACE + 3-DCRT en lugar de TACE, podría ser menor la tasa de AFP sérica sin disminución o normalización , aunque la evidencia es incierta.
Proporción sin respuesta tumoral (CR+PR) (rango de seguimiento: 18 meses)	SUBROGADO	8 ECA (n=632)	77/319 (24.3%)	155/313 (49.5%)	RR: 0.49 (0.39 a 0.61)	25 menos por 100 (-30 a -19)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c	Por cada 100 personas a las que brindemos TACE + 3-DCRT en lugar de TACE, podría ser que disminuyamos 25 casos sin respuesta tumoral (-30 a -19), aunque la evidencia es incierta.

Elevación de transaminasas séricas (rango de seguimiento: 7.5 meses)	SUBROGA-DO	4 ECA (n=280)	63/143 (54.9%)	45/137 (32.8%)	RR: 1.67 (0.66 a 4.27)	22 más por 100 (-11 a +100)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c	Al brindar TACE + 3-DCRT en lugar de TACE, podría ser que no modifiquemos la elevación de transaminasas séricas , aunque la evidencia es incierta.
--	------------	---------------	----------------	----------------	----------------------------------	------------------------------------	---------------------------	---

IC: Intervalo de confianza; **RS:** Revisión sistemática; **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado; **HR:** Hazard ratio; **OR:** Odds ratio; **RR:** Riesgo relativo, **NE:** No específica, **AFP:** alfa fetoproteína.

*Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser aunque la evidencia es incierta.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó dos niveles por riesgo de sesgo: riesgo de sesgo poco claro en la generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes y personal, cegamiento de la evaluación del desenlace; y riesgo de sesgo alto en el reporte selectivo.
- Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta: la población corresponde a pacientes con CHC en estadio intermedio y avanzado.
- Se disminuyó un nivel por imprecisión: debido a que el número de eventos/pacientes total es <300.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

Presentación:

Pregunta 7. En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B) no elegible para resección o tratamiento ablativo, ¿se debería brindar TACE más RT o TACE sola?	
Población:	En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B) no elegible para resección o tratamiento ablativo
Intervención:	TACE más RT
Comparador:	TACE sola
Desenlaces:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Respuesta tumoral (CR+PR) • Calidad de vida • Leucopenia • Elevación de transaminasas séricas • Elevación de bilirrubina total • AFP sérica sin disminución o normalización
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:					
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo / Diferencia (IC 95%)	Certeza	El GEG consideró que el beneficio fue pequeño (puesto que, los efectos observados sobre la mortalidad por todas las causas, proporción sin respuesta tumoral mostraron cierta ventaja, más no fueron tan importantes; sobre la calidad de vida solo se obtuvo un estudio que reportó resultados, manteniéndose la incertidumbre de su conclusión).
	Mortalidad por todas las causas (rango de seguimiento: 3 años)	7 ECA (n=552)	17 menos por 100 (de -23 menos a -10)	⊕○○○ MUY BAJA	
	Proporción sin respuesta tumoral (CR+PR) (rango de seguimiento: 18 meses)	8 ECA (n=632)	25 menos por 100 (de -30 a -19 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	
	Calidad de vida	1 ECA (n=66)	La calidad de vida relacionada con la salud fue significativamente mejor en el TACE + 3-DCRT que en el grupo TACE solo ($p = 0.034$).	⊕○○○ MUY BAJA	
En resumen, en <i>pacientes adultos de 18 años a con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B) no elegible para resección o tratamiento ablativo</i> , por cada 100 personas a las que se le brinde TACE más 3-DCRT en lugar de TACE sola: <ul style="list-style-type: none"> • Podría ser que disminuyamos 17 casos de mortalidad por todas las causas (-23 a -10), disminuyamos 25 casos la proporción sin respuesta tumoral (CR+PR) (-30 a -19), se mejore la calidad de vida, aunque la evidencia es incierta. 					
Daños:					
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales

<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo / Diferencia (IC 95%)	Certeza	El GEG consideró que los daños fueron moderados (puesto que, se observó un efecto importante sobre la elevación de bilirrubina total, pudiendo afectar al 50% de pacientes sometidos a TACE+RT; sobre los desenlaces de leucopenia, elevación de transaminasas, AFP sérica sin disminución o normalización se reportaron resultados no concluyentes, manteniéndose la incertidumbre de sus efectos).
	Leucopenia (rango de seguimiento: 13.2 meses)	5 ECA (n=438)	6 más por 100 (de -4 a +16)	⊕○○○ MUY BAJA	
	Elevación de transaminasas séricas (rango de seguimiento: 7.5 meses)	4 ECA (n=280)	22 más por 100 (de -11 a +100)	⊕○○○ MUY BAJA	
	Elevación de bilirrubina total (rango de seguimiento: 6 meses)	2 ECA (n=172)	18 más por 100 (de +37 a +48)	⊕○○○ MUY BAJA	
	AFP sérica sin disminución o normalización	1 ECA (n=96)	La tasa de participantes con AFP sérica sin disminución o normalización fue significativamente menor en el TACE + 3-DCRT que en el grupo TACE solo ($p = 0.007$).	⊕○○○ MUY BAJA	
<p>En resumen, en <i>pacientes adultos de 18 años a con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B) no elegible para resección o tratamiento ablativo</i>, por cada 100 personas a las que se le brinde TACE más 3-DCRT en lugar de TACE sola:</p> <ul style="list-style-type: none"> Podría ser que incrementemos 18 casos de elevación de bilirrubina total (+37 a +48), y se disminuya la tasa de participantes con AFP sérica sin disminución o normalización, aunque la evidencia es incierta. Podría ser que no modifiquemos la leucopenia y la elevación de transaminasas séricas, aunque la evidencia es incierta. 					
Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?					
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales	
<input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza		
	Mortalidad por todas las causas (rango de seguimiento: 3 años)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}		
	Calidad de vida	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}		
	Leucopenia (rango de seguimiento: 13.2 meses)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}		
	Elevación de bilirrubina total (rango de seguimiento: 6 meses)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}		
	AFP sérica sin disminución o normalización	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}		
	Proporción sin respuesta tumoral (CR+PR) (rango de seguimiento: 18 meses)	SUBROGADO	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}		
	Elevación de transaminasas séricas (rango de seguimiento: 7.5 meses)	SUBROGADO	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}		

	Entre los desenlaces considerados para la toma de decisiones (mortalidad por todas las causas, proporción sin respuesta tumoral, y elevación de bilirrubina total), se consideró la menor certeza de evidencia (muy baja).										
Desenlaces importantes para los pacientes:											
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?											
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales								
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí	El GEG consideró que probablemente si se evaluaron los desenlaces importantes para la población de interés, aunque hubiera sido importante contar con desenlaces como mortalidad a causa de cáncer.										
Balance de los efectos:											
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)											
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales								
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce			Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente favorece al comparador.								
Uso de recursos:											
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?											
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales								
<input type="radio"/> Costos elevados <input checked="" type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 35%;">Intervención: TACE* + 3-DCRT**</th> <th style="width: 35%;">Comparador: TACE*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Costo unitario por procedimiento (incluidos los honorarios profesionales y técnicos cuando corresponda)</td> <td>USD 12,721.51 S/ 48,316.29 + S/ 921.00</td> <td>USD 12,721.51 S/ 48,316.29</td> </tr> <tr> <td>Diferencia</td> <td colspan="2"> <ul style="list-style-type: none"> Por persona tratada, TACE + 3-DCRT cuesta S/ 921 más que el comparador. Por ello, se consideró que la intervención incurriría en costos moderados frente al comparador. </td> </tr> </tbody> </table>		Intervención: TACE* + 3-DCRT**	Comparador: TACE*	Costo unitario por procedimiento (incluidos los honorarios profesionales y técnicos cuando corresponda)	USD 12,721.51 S/ 48,316.29 + S/ 921.00	USD 12,721.51 S/ 48,316.29	Diferencia	<ul style="list-style-type: none"> Por persona tratada, TACE + 3-DCRT cuesta S/ 921 más que el comparador. Por ello, se consideró que la intervención incurriría en costos moderados frente al comparador. 		
	Intervención: TACE* + 3-DCRT**	Comparador: TACE*									
Costo unitario por procedimiento (incluidos los honorarios profesionales y técnicos cuando corresponda)	USD 12,721.51 S/ 48,316.29 + S/ 921.00	USD 12,721.51 S/ 48,316.29									
Diferencia	<ul style="list-style-type: none"> Por persona tratada, TACE + 3-DCRT cuesta S/ 921 más que el comparador. Por ello, se consideró que la intervención incurriría en costos moderados frente al comparador. 										
<p>*Thein HH, Isaranuwatthai W, Qiao Y, Wong K, Sapisochin G, Chan KKW, Yoshida EM, Earle CC. Cost-effectiveness analysis of potentially curative and combination treatments for hepatocellular carcinoma with person-level data in a Canadian setting. Cancer Med. 2017 Sep;6(9):2017-2033. doi: 10.1002/cam4.1119. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28791798; PMCID: PMC5603843</p> <p>**Tarifario EsSalud (2018), Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/downloads/estadistica/CATALOG_TARIFA_S_PRESTAC_DE_SALUD_TERCEROS_NO_ASEGURADOS.pdf</p> <p>Tipo de cambio: 1 USD es igual a S/ 3.70</p>											
Equidad:											
Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?											
<u>Definiciones</u>											
<ul style="list-style-type: none"> Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc). Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc). 											
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales								
<input type="radio"/> Reducido <input checked="" type="radio"/> Probablemente reducido			El GEG consideró que, el brindar TACE+3-DCRT en lugar de TACE sola probablemente reduzca la equidad								

<input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input type="radio"/> Probablemente incremente la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		en la población en general, puesto que, para brindar la radioterapia adicional es necesario la inclusión de personal de salud debidamente capacitado (radiólogos intervencionistas), equipo médico especializado, entre otros.
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Personal de salud: El GEG consideró que los profesionales de la salud probablemente no aceptarían brindar la TACE+3-DCRT en lugar de TACE en los pacientes adultos con hepatocarcinoma, después de la valoración de los efectos de beneficios y daños observados.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que los pacientes a su vez, probablemente no aceptarían la TACE+3-DCRT de acuerdo al balance realizado y explicado por el médico tratante, no obstante, esto puede variar según las preferencias de los mismos.</p>
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que el realizar la TACE+3-DCRT probablemente no sea factible de implementar en la mayoría de los establecimientos de salud, puesto que para ello es necesario la inclusión de personal de salud debidamente capacitado (radiólogos intervencionistas), equipo médico especializado, entre otros.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIO	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑO	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIO / DAÑO	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Incrementa la inequidad	Probablemente incrementa la inequidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: Los beneficios del realizar TACE+3-DCRT en lugar de TACE sola se consideraron pequeño (puesto que, los efectos observados sobre la mortalidad por todas las causas, proporción sin respuesta tumoral mostraron cierta ventaja, más no fueron tan importantes; sobre la calidad de vida solo se obtuvo un estudio que reportó resultados, manteniéndose la incertidumbre de su conclusión) y los daños se consideraron moderados (puesto que, se observó un efecto importante sobre la elevación de bilirrubina total, pudiendo afectar al 50% de pacientes sometidos a TACE+RT; sobre los desenlaces de leucopenia, elevación de transaminasas, AFP sérica sin disminución o normalización se reportaron resultados no concluyentes, manteniéndose la incertidumbre de sus efectos). Esto sumado al hecho de que brindar la intervención implicaría un mayor uso de recursos, la reducción de la equidad, la probable no aceptabilidad ni factibilidad; por ello, se emitió una recomendación a favor del comparador.</p> <p>Fuerza: La certeza de la evidencia fue muy baja. Por ello, esta recomendación fue condicional.</p>	<p>En adultos de 18 años a más con diagnóstico de CHC estadio intermedio (BCLC B) no elegible para resección o tratamiento ablativo, sugerimos brindar TACE sola en lugar de TACE más RT.</p> <p>Recomendación condicional a favor del comparador</p> <p>Certeza de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>