

Pregunta 5. En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio, alto, o localmente avanzado, en quienes se decida brindar radioterapia (RT) más terapia de privación de andrógenos (TDA) como primera opción terapéutica, ¿se debería brindar TDA de larga o corta duración?

Introducción

En caso se decida brindar RT como opción inicial de tratamiento, se propuso añadir TDA ya que tiene el objetivo de retardar el crecimiento del cáncer de próstata disminuyendo los niveles de andrógenos o evitando su acción en la próstata, a través de medios quirúrgicos u hormonales (3, 56). La TDA de tipo hormonal es la más utilizada actualmente y, generalmente, combina el uso de un antiandrógeno con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (TDA con bloqueo hormonal completo o total) (57). Para motivos de esta pregunta, abordaremos el uso de TDA de tipo hormonal.

Diversas RS evidenciaron el beneficio de añadir TDA en comparación con solo brindar RT en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio o alto, o localmente avanzado (58-63), por lo cual se volvió parte del manejo estándar (1-3, 64, 65). Por ello, cuando se decida brindar RT más TDA, un aspecto a considerar es la duración de la terapia hormonal. La TDA según su duración puede ser de corta duración (4 a 6 meses), de duración intermedia (18 meses), o larga duración (24 a 36 meses) (66, 67). Para motivos de esta pregunta el GEG consideró solo comparar las TDA de corta y larga duración ya que la de duración intermedia es una modalidad reciente de tratamiento, y los resultados de los estudios que la utilizan aún son preliminares (67).

Estudios previos evidenciaron el beneficio de adicionar TDA de corta o larga duración a la RT (58-63). Sin embargo, la mayoría de los estudios comparaban estas terapias contra solo RT y no entre ellas, por lo que realmente se tiene incertidumbre sobre cuál debe ser la duración de la TDA. Además, se ha propuesto que con la nueva clasificación de pacientes con riesgo intermedio (favorable o desfavorable) y con el uso dosis actuales de RT, son inciertos los beneficios y daños de la TDA de corta o larga duración en este grupo de pacientes (66). En base a ello, el GEG decidió plantear esta pregunta.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
5	Varones con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio o alto, o localmente avanzado, en quienes se decida brindar radioterapia más terapia de privación androgénica	RT más Terapia de privación androgénica de larga duración (24 a 36 meses) / RT más Terapia de privación androgénica de corta duración (4 a 6 meses)	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Supervivencia específica a la enfermedad o libre de enfermedad • Recurrencia bioquímica • Toxicidad aguda a la RT • Toxicidad tardía a la RT • Toxicidad a la privación androgénica

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**).

Se encontraron cuatro RS publicadas como artículos científicos: Leal 2015 (68), Helgstrand 2016 (69), Xue 2018 (61), Moris 2020 (63). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Moris 2020*	9/14	Mayo de 2019	03 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Supervivencia libre de enfermedad • Calidad de vida • Mortalidad específica por cáncer de próstata • Recurrencia bioquímica • Toxicidad
Xue 2018	8/16	Setiembre de 2017	02 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Supervivencia libre de enfermedad
Helgstrand 2016*	4/14	Setiembre de 2015	02 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Supervivencia específica a la enfermedad
Leal 2015	7/16	No menciona	01 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Supervivencia libre de enfermedad • Supervivencia específica a la enfermedad • Toxicidad

*Esta RS no realiza MA

Se decidió realizar una búsqueda de novo de ECA (**Anexo N° 2**) debido a que las RS encontradas combinaron ECA que respondían a la pregunta de interés con otros ECA que utilizaban diferentes grupos comparadores (solo contra RT), y cuyas definiciones de la duración de las terapias fue variable (algunos que brindaban TDA por ocho meses pero lo clasificaban como larga duración y otros incluían TDA de duración intermedia). Además, no todos proporcionaban resultados diferenciados por grupo de riesgo alto, intermedio favorable o desfavorable, y se tuvo en cuenta que se han publicado resultados de un mayor tiempo de seguimiento de algunos de los estudios incluidos en las RS.

Para reducir la heterogeneidad, se decidió incluir solo aquellos ECA que hayan definido TDA de larga duración como un periodo de 24 a 36 meses, de corta duración como un periodo de 4 a 6 meses, cuyos grupos comparadores haya incluido el uso de la RT más TDA, y en caso se hayan encontrado dos o más publicaciones sobre un mismo ECA, se decidió incluir el estudio que proporcionó los resultados más actuales. Producto de ello, se encontraron cuatro ECA: Bolla 2009 (70), Zapatero 2015 (71), Mirhadi 2017 (72), y Lawton 2017 (73). A continuación, se describen los desenlaces críticos o importantes evaluados por los ECA:

ECA	Desenlaces críticos o importantes evaluados por el ECA
Lawton 2017 [NRG RTOG 9202]	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de enfermedad • Supervivencia específica a la enfermedad • Supervivencia global • Progresión local • Metástasis distal • Recurrencia bioquímica • Toxicidad aguda y tardía a la radioterapia
Mirhadi 2017 [RTOG 9202]	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Supervivencia específica a la enfermedad • Recurrencia bioquímica • Toxicidad aguda y tardía a la radioterapia • Toxicidad a la deprivación androgénica
Zapatero 2015 [DART01/05 GICOR]	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de recurrencia bioquímica • Supervivencia global • Supervivencia libre de metástasis • Supervivencia específica a la enfermedad • Toxicidad tardía a la radioterapia
Bolla 2009 [EORTC-22961]	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Supervivencia libre de progresión clínica • Supervivencia libre de metástasis regional y distal • Supervivencia libre de recurrencia bioquímica • Toxicidad aguda y tardía a la radioterapia

Evidencia por cada desenlace:

Subpoblación 1: TDA larga duración vs corta duración en subgrupo de pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Supervivencia global (SG) a 10 años:
 - Para este desenlace se contó con un ECA: Mirhadi 2017 (72).
 - El ECA de Mirhadi 2017 (n=133) fue un análisis secundario del estudio RTOG 9202 que solo incluyó pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio. Los participantes tuvieron las siguientes características: la mayoría tenía un PSA de 10 – 20 ng/ml, principalmente un puntaje Gleason de 2 a 6 puntos, y todos se encontraban en estadio T2. No se mencionan la proporción ni se informan los resultados para pacientes con riesgo intermedio favorable o desfavorable por separado.
 - La intervención fue TDA con bloqueo hormonal completo (goserelina más flutamida) de larga duración (24 meses), iniciado antes de la RT. A ello se le adicionó RT a dosis 65 a 70 Gy a la próstata, y de 45 Gy a los linfonodos pélvicos.
 - El comparador fue TDA con bloqueo hormonal completo de corta duración (04 meses), iniciado antes de la RT. A ello se le adicionó RT a la dosis mencionada previamente.

- Para el desenlace SG a 10 años, el evento fue definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa evaluado a 10 años de seguimiento.
- Supervivencia global (SG) a 05 años:
 - Para este desenlace se contó con un ECA: Zapatero 2015 (71).
 - El ECA de Zapatero 2015 (n=166) proporciona los datos del estudio DART01/05 GICOR para pacientes con riesgo intermedio y alto por separado. Para este desenlace, el ECA incluyó pacientes de riesgo intermedio con las siguientes características: la mayoría tenía un puntaje Gleason de 7 a menos puntos, y un estadiaje clínico principalmente T2. No se mencionan la proporción ni se informan los resultados para pacientes con riesgo intermedio favorable o desfavorable por separado.
 - La intervención fue TDA con bloqueo hormonal completo (goserelina más flutamida o bicalutamida) de corta duración (4 meses), iniciado antes de la RT. A ello se le adicionó RT a dosis de 76 a 82 Gy (mediana de 78 Gy a la próstata, y 56 Gy a vesículas seminales).
 - El comparador fue TDA con bloqueo hormonal completo de larga duración (24 meses), iniciado antes de la RT. A ello se le adicionó RT a la dosis mencionada previamente.
 - Para el desenlace SG a 05 años, el evento fue definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa evaluado a 05 años de seguimiento.
- Supervivencia específica a la enfermedad (SEE) a 10 años:
 - Para este desenlace se contó con un ECA: Mirhadi 2017 (72).
 - Los participantes, intervención y comparador fueron mencionados previamente.
 - Para el desenlace SEE a 10 años, el evento fue definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte debida al cáncer de próstata, toxicidad del tratamiento, o causa de muerte desconocida más metástasis distal. El desenlace fue evaluado a 10 años de seguimiento.
- Recurrencia bioquímica a 10 años:
 - Para este desenlace se contó con un ECA: Mirhadi 2017 (72).
 - Los participantes, intervención y comparador fueron mencionados previamente.
 - El desenlace de recurrencia bioquímica a 10 años fue definido como la ocurrencia de tres elevaciones consecutivas del PSA después de que se alcanzó el valor más bajo (nadir), la administración de TDA debida al incremento del PSA, o un nivel nadir de PSA > 4,0 ng/ml después del tratamiento. El desenlace fue evaluado a 10 años de seguimiento.
- Recurrencia bioquímica a 05 años:
 - Para este desenlace se contó con un ECA: Zapatero 2015 (71).
 - Los participantes, intervención y comparador fueron mencionados previamente.
 - El desenlace de recurrencia bioquímica a 05 años fue definido como la ocurrencia de la progresión bioquímica de la enfermedad (incremento de 2,0 ng/ml o más en PSA a partir del valor más bajo), muerte por cualquier causa, o no ocurrencia del evento en la última evaluación de seguimiento.
- Toxicidad aguda a la radioterapia:

- Para este desenlace se contó con un ECA: Mirhadi 2017 (72).
- Los participantes, intervención y comparador fueron mencionados previamente.
- El desenlace de toxicidad aguda a la radioterapia fue definido como la ocurrencia de toxicidad de grado 3 o mayor dentro de los primeros 90 días desde el inicio de la RT.
- Toxicidad tardía genitourinaria a la radioterapia
 - Para este desenlace se contó con dos ECA: Zapatero 2015 (71), y Mirhadi 2017 (72).
 - Para este desenlace, el ECA de Zapatero 2015 no proporciona información para el grupo de riesgo intermedio por separado, la intervención y comparador fueron descritos previamente. En contraste, los participantes, intervención y comparador del ECA de Mirhadi 2017 fueron mencionados previamente. Se decidió no realizar un MA dada esta heterogeneidad y pocos estudios encontrados.
 - El desenlace de toxicidad tardía genitourinaria fue definido como la ocurrencia de toxicidad de grado 3 o mayor luego de los 90 días desde el inicio de la RT en un ECA (72), y en otro no se especifica (71).
- Toxicidad tardía gastrointestinal a la radioterapia
 - Para este desenlace se contó con dos ECA: Zapatero 2015 (71), y Mirhadi 2017 (72).
 - Para este desenlace, el ECA de Zapatero 2015 no proporciona información para el grupo de riesgo intermedio por separado, la intervención y comparador fueron descritos previamente. En contraste, los participantes, intervención y comparador del ECA de Mirhadi 2017 fueron mencionados previamente. Se decidió no realizar un MA dada esta heterogeneidad y pocos estudios encontrados.
 - El desenlace de toxicidad tardía gastrointestinal fue definido como la ocurrencia de toxicidad de grado 3 o mayor luego de los 90 días desde el inicio de la RT en un ECA (72), y en otro no se especifica (71).
- Toxicidad a la deprivación androgénica
 - Para este desenlace se contó con un ECA: Mirhadi 2017 (72).
 - Los participantes, intervención y comparador fueron mencionados previamente.
 - El desenlace de toxicidad aguda a la deprivación androgénica no tuvo una definición especificada en el estudio. Sin embargo, se tuvo en cuenta que estos eventos se referirían a pérdida de la lívido, disfunción eréctil, sofocos, entre otros.

Subpoblación 2: TDA larga duración vs corta duración en subgrupo de pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Supervivencia global (SG) a 15 años:
 - Para este desenlace se contó con un ECA: Lawton 2017 (73).
 - El ECA de Lawton 2017 (n=1520) reporta los resultados más recientes del estudio NRG RTOG 9202 que incluyó pacientes con cáncer de próstata localizado

- de riesgo alto o localmente avanzado de reciente diagnóstico, con PSA < 150 ng/ml e índice de Karnofsky mayor a 70%.
- La intervención fue TDA con bloqueo hormonal completo (goserelina más flutamida) de larga duración (24 meses), iniciado antes de la RT. A ello se le adicionó RT a la próstata, a dosis de 65 – 70 Gy para pacientes con estadio T2 y 67,5 – 70 Gy para pacientes con estadio T3 y T4.
 - El comparador fue TDA con bloqueo hormonal completo de corta duración (04 meses), iniciado antes de la RT. A ello se le adicionó RT a la dosis mencionada previamente.
 - El desenlace fue definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. El desenlace fue evaluado a 15 años de seguimiento.
- Supervivencia global (SG) a 05 años:
 - Para este desenlace se encontraron dos ECA: Bolla 2009 (70), y Zapatero 2015 (71).
 - Los ECA de Bolla 2009 (n=1113) y Zapatero (n=189) reportan los resultados más recientes de los estudios EORTC-22961 y DART 01/05 GICOR, respectivamente. El ECA de Bolla 2009 incluyó pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, mientras que el de Zapatero incluyó pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado, con PSA < 100 ng/ml e índice de Karnofsky mayor a 70%.
 - La intervención fue TDA con bloqueo hormonal completo (triptorelina más flutamida o bicalutamida en el ECA de Bolla, y goserelina más flutamida o bicalutamida en el ECA de Zapatero) de corta duración (6 meses en el ECA de Bolla y 04 meses en el ECA de Zapatero), iniciado antes de la RT. A ello se adicionó RT a dosis de 70 Gy en el ECA de Bolla, y 76 a 82 Gy, en el ECA de Zapatero.
 - El comparador fue TDA con bloqueo hormonal completo de larga duración (30 meses en el ECA de Bolla, y 24 meses en el ECA de Zapatero), iniciado antes de la RT. A ello se le adicionó RT a las dosis mencionadas previamente.
 - Para el desenlace SG a 05 años, el evento fue definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa evaluado a 05 años de seguimiento.
 - Supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 15 años:
 - Para este desenlace se contó con un ECA: Lawton 2017 (73).
 - Los participantes, intervención y comparador fueron mencionados previamente.
 - El desenlace SLE a 15 años fue definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión, metástasis distal, recurrencia bioquímica según la definición de Fénix, o muerte antes de estos eventos. El desenlace fue evaluado a 15 años de seguimiento.
 - Recurrencia bioquímica a 15 años:
 - Para este desenlace se contó con un ECA: Lawton 2017 (73).
 - Los participantes, intervención y comparador fueron mencionados previamente.
 - El desenlace de recurrencia bioquímica fue definido según los criterios de Fénix, el cual fue evaluado a 15 años de seguimiento.
 - Recurrencia bioquímica a 05 años:

- Para este desenlace se encontraron dos ECA: Bolla 2009 (70), y Zapatero 2015 (71).
- Los participantes, intervención y comparador fueron mencionados previamente.
- El desenlace de recurrencia bioquímica fue definido como un nivel de PSA > 1,5 ng/ml y un incremento del nivel de PSA en dos oportunidades consecutivas separadas de al menos tres meses en el ECA de Bolla, y según la definición de Fénix en el ECA de Zapatero. El desenlace fue evaluado a 05 años de seguimiento en ambos casos.
- Toxicidad aguda a la radioterapia:
 - Para este desenlace se contó con un ECA: Lawton 2017 (73).
 - Los participantes, intervención y comparador fueron mencionados previamente.
 - La definición del desenlace fue mencionada previamente y fue evaluado a 15 años de seguimiento.
- Toxicidad tardía genitourinaria a la radioterapia:
 - Para este desenlace se contó con tres ECA: Bolla 2009 (70), Zapatero 2015 (71), y Lawton 2017 (73).
 - Los participantes, intervención y comparador fueron mencionados previamente.
 - La definición del desenlace fue mencionada previamente y fue evaluado a 05 y 15 años de seguimiento.
- Toxicidad tardía gastrointestinal a la radioterapia:
 - Para este desenlace se contó con tres ECA: Bolla 2009 (70), Zapatero 2015 (71), y Lawton 2017 (73).
 - Los participantes, intervención y comparador fueron mencionados previamente.
 - La definición del desenlace fue mencionada previamente y fue evaluado a 05 y 15 años de seguimiento.
- Toxicidad a la deprivación androgénica:
 - Para este desenlace no encontraron RS.

Tabla de Resumen de Evidencia (Summary of Findings, SoF):

Subpoblación 1: TDA larga duración vs corta duración en subgrupo de pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio:

<p>Población: Varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio en quienes se decida brindar radioterapia más terapia de deprivación androgénica como primera opción terapéutica</p> <p>Intervención: Radioterapia más Terapia de deprivación androgénica de larga duración (24 a 36 meses)</p> <p>Comparador: Radioterapia más Terapia de deprivación androgénica de corta duración (4 a 6 meses)</p> <p>Autores: Sergio Goicochea-Lugo</p> <p>Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SG a 10 y 05 años: ECA de Mirhadi 2017 (72) y Zapatero 2015 (71), respectivamente. • SEE a 10 años: ECA de Mirhadi 2017 (72). • Recurrencia bioquímica a 10 y 05 años: ECA de Mirhadi 2017 (72) y Zapatero 2015 (71), respectivamente. • Toxicidad aguda a la radioterapia: ECA de Mirhadi 2017 (72). • Toxicidad tardía genitourinaria a la radioterapia: ECA de Mirhadi 2017 (72) y Zapatero 2015 (71). • Toxicidad tardía gastrointestinal a la radioterapia: ECA de Mirhadi 2017 (72) y Zapatero 2015 (71). • Toxicidad a la deprivación androgénica: ECA de Mirhadi 2017 (72). 					
Beneficios:					
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Número de participantes	Efectos	Certeza	Importancia
SG a 10 años (tiempo hasta la muerte)	1 ECA	133	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un ECA no encontró diferencias en SG a 10 años (65% de supervivencia en larga duración vs 61% de supervivencia en corta duración, p = 0,53) 	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
SG a 05 años (tiempo hasta la muerte)	1 ECA	166	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un ECA no encontró diferencias en SG a 05 años (HR: 1,67; IC 95%: 0,61 a 4,60 [Tendencia de mayor Hazard de morir con uso de TDA corta duración]) 	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
SEE a 10 años (tiempo hasta muerte por cáncer de próstata, toxicidad)	1 ECA	133	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un ECA no encontró diferencias en SLE a 10 años (97% de supervivencia en larga duración vs 96% de supervivencia en corta duración, p = 0,72) 	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Recurrencia bioquímica a 10 años	1 ECA	133	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un ECA no encontró diferencias en la incidencia de recurrencia a 10 años (55% de supervivencia en larga duración vs 53% de supervivencia en corta duración, p = 0,99) 	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Recurrencia bioquímica a 05 años	1 ECA	166	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un ECA no encontró diferencias en la incidencia de recurrencia a 5 años (HR: 1,82; IC 95%: 0,76 a 4,33 [Tendencia de mayor Hazard de recurrencia con el uso de TDA de corta duración]) 	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Daños:					
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Número de participantes	Efectos	Certeza	Importancia
Toxicidad aguda a la RT (grado 3 o mayor) en los primeros 90 días	1 ECA	133	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un ECA reporta que la incidencia de toxicidad aguda al a RT fue similar entre la TDA de larga y corta duración (5,1% vs 9,5%, respectivamente; p=0,51). 	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE

<p>Toxicidad tardía genitourinaria a la RT (grado 3 o mayor) luego de los primeros 90 días</p>	1 ECA	166	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA encontró que la incidencia de toxicidad genitourinaria fue similar entre la TDA de larga y corta duración en pacientes con riesgo intermedio y alto (3,0% vs 2,8%, respectivamente; p=1,00). 	 <p>MUY BAJA^{a,b,c}</p>	IMPORTANTE
<p>Toxicidad tardía gastrointestinal a la RT (grado 3 o mayor) luego de los 90 días</p>	2 ECA	299	<ul style="list-style-type: none"> Dos ECA encontraron incidencias de toxicidad gastrointestinal similares entre la TDA de larga y corta duración (5,1% vs 0%, p=0,32; y 2,0% vs 1,0%, p=0,54, respectivamente) 	 <p>MUY BAJA^{a,b,c}</p>	IMPORTANTE
<p>Toxicidad a la privación androgénica (grado 3 o mayor)</p>	1 ECA	133	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA encontró que la incidencia de toxicidad a la privación androgénica fue similar entre la TDA de larga y corta duración (5,1% vs 5,4%, respectivamente; p=1,00) 	 <p>BAJA^{a,b}</p>	IMPORTANTE

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; **HR:** Hazard Ratio; **IC:** Intervalo de confianza; **RT:** Radioterapia; **TDA:** Terapia de Deprivación Androgénica.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a. Se disminuyó un nivel de evidencia por alto riesgo de sesgo por falta de cegamiento y por uso de neoadyuvancia.
 b. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión.
 c. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta, ya que no se presentaron resultados diferenciados para pacientes con riesgo intermedio en el ECA de Zapatero et al.

Subpoblación 2: TDA larga duración vs corta duración en subgrupo de pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado:

<p>Población: Varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado en quienes se decida brindar radioterapia más terapia de privación androgénica como primera opción terapéutica</p> <p>Intervención: Radioterapia más Terapia de privación androgénica de larga duración (24 a 36 meses)</p> <p>Comparador: Radioterapia más Terapia de privación androgénica de corta duración (4 a 6 meses)</p> <p>Autores: Sergio Goicochea-Lugo</p> <p>Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> SG a 05 y 15 años: ECA de Bolla 2009 (70) – Zapatero 2015 (71), y Lawton 2017 (73), respectivamente. SLE a 15 años: ECA de Lawton 2017 (73). Recurrencia bioquímica a 5 y 10 años: ECA de Bolla 2009 (70) – Zapatero 2015, y Lawton 2017 (73), respectivamente Toxicidad aguda a la radioterapia: ECA de Lawton 2017 (73). Toxicidad tardía genitourinaria a la radioterapia: ECA de Bolla 2009 (70), Zapatero 2015 (71), y Lawton 2017 (73) Toxicidad tardía gastrointestinal a la radioterapia: ECA de Bolla 2009 (70), Zapatero 2015 (71), y Lawton 2017 (73) 					
Beneficios:					
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Número de participantes	Efectos	Certeza	Importancia
SG a 15 años (tiempo hasta la muerte)	1 ECA	1520	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA encontró una reducción relativa del Hazard de morir a 15 años de 12% con el uso de TDA de larga duración (HR: 0,88, IC 95%: 0,79 a 0,98). 	 <p>MODERADA^a</p>	CRÍTICO
SG a 05 años (tiempo hasta la muerte)	2 ECA	1302	<ul style="list-style-type: none"> Dos ECA encontraron beneficios en mortalidad a 05 años con el uso de la TDA de larga duración (HR: 3,43; IC 95%: 1,26 a 9,32, y HR: 1,42; IC 95%: 1,09 a 1,85 [Mayor Hazard de morir con uso de TDA corta duración]) 	 <p>MODERADA^a</p>	CRÍTICO

SLE a 15 años (tiempo hasta progresión, metástasis, recurrencia bioquímica, o muerte)	1 ECA	1520	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA encontró reducción relativa del Hazard de eventos relacionados a la enfermedad a 15 años de 29% con el uso TDA de larga duración (HR: 0,71; IC 95%: 0,64 a 0,79) 	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Recurrencia bioquímica a 15 años	1 ECA	1520	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA encontró una reducción relativa del Hazard de recurrencia bioquímica a 15 años de 42% con el uso de TDA de larga duración (HR: 0,58; IC 95%: 0,55 a 0,66) 	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Recurrencia bioquímica a 05 años	2 ECA	1302	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA encontró que la TDA de larga duración tuvo una tendencia a reducir la recurrencia bioquímica 05 años pero no fue estadísticamente significativo (HR: 1,91; IC 95%: 0,97 a 3,77) Un ECA encontró que un 14.6% de recurrencia con uso de larga duración vs 38.1% con corta duración. 	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Daños:					
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Número de participantes	Efectos	Certeza	Importancia
Toxicidad aguda (grado 3 o mayor)	1 ECA	1520	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA encontró que la incidencia de toxicidad aguda fue similar entre la TDA de larga y corta duración (8,0% vs 10,0%, respectivamente) 	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	IMPORTANTE
Toxicidad tardía genitourinaria (grado 3 o mayor)	3 ECA	2822	<ul style="list-style-type: none"> Tres ECA encontraron que la incidencia de toxicidad tardía genitourinaria de grado 3 o mayor fue similar entre la TDA de larga y corta duración (3,0% vs 2,8% a 5 años, p=1,00; similar a 6,4 años, p>0,05; y similar, p>0,05, a 15 años de seguimiento) 	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Toxicidad tardía gastrointestinal (grado 3 o mayor)	3 ECA	2822	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA encontró que la TDA de larga duración se asoció a una mayor frecuencia de toxicidad tardía gastrointestinal de grado 3 o mayor (3,0% vs 1,5%, p=0,04) a un seguimiento de 15 años. Dos ECA no encontraron diferencia entre la frecuencia de toxicidad tardía rectal entre la TDA de larga y corta duración (2,0% vs 1,0%, p=0,54, a 5 años; y similar, p>0,05, a 6,4 años). 	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	IMPORTANTE
<p>ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza; RT: Radioterapia; TDA: Terapia de Deprivación Androgénica.</p> <p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <p>a. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por alto riesgo de sesgo por falta de cegamiento y uso de neoadyuvancia.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta, ya que el ECA de Zapatero no reporta resultados para el grupo de alto riesgo por separado.</p> <p>c. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia.</p>					

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

Subpoblación 1: TDA larga duración vs corta duración en subgrupo de pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio:

Presentación:

Pregunta 5: En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio, alto, o localmente avanzado, en quienes se decida brindar radioterapia (RT) más terapia

de privación de andrógenos (TDA) como primera opción terapéutica, ¿se debería brindar TDA de larga o corta duración?	
Población - Subgrupo:	Varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio en quienes se decida brindar RT más TDA como primera opción terapéutica
Intervención y comparador:	Intervención: RT más Terapia de privación androgénica (TDA) de larga duración. Control: RT más TDA de corta duración.
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Supervivencia específica a la enfermedad • Recurrencia bioquímica • Toxicidad aguda a la RT • Toxicidad tardía a la RT • Toxicidad a la TDA
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:				
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
<ul style="list-style-type: none"> • Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efectos	
	SG a 10 años	1 ECA	No se encontraron diferencias a 10 años de seguimiento entre TDA de larga y corta duración (65% vs 61%, p=0,53)	El GEG consideró que no se encontraron beneficios en supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad ni recurrencia bioquímica a 05 ni 10 años de seguimiento entre el uso de TDA de larga y corta duración. Por ello, se consideró que los beneficios serían triviales.
	SG a 05 años	1 ECA	No se encontraron diferencias a 05 años de seguimiento entre TDA de larga y corta duración (HR: 1,67; IC 95%: 0,61 a 4,60)	
	SEE a 10 años	1 ECA	No se encontraron diferencias a 10 años de seguimiento entre TDA de larga y corta duración (97% vs 96%, p=0,72)	
	Recurrencia bioquímica a 10 años	1 ECA	No se encontraron diferencias a 10 años de seguimiento entre TDA de larga y corta duración (55% vs 53%, p=0,99)	
	Recurrencia bioquímica a 05 años	1 ECA	No se encontraron diferencias a 05 años de seguimiento entre TDA de larga y corta duración (HR: 1,82; IC 95%: 0,76 a 4,33)	

Daños:				
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande ○ Moderado ● Pequeño ○ Trivial ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efectos	<p>El GEG consideró que si bien la incidencia de toxicidad aguda y tardía a la radioterapia, así como de toxicidad a la deprivación androgénica fueron similares entre la TDA de larga y corta duración, se evidenció que el uso de la TDA de larga duración tiende a tener una mayor incidencia de eventos de toxicidad, y estos eventos podrían tener un mayor impacto según las preferencias del paciente, por ejemplo, para alguno de ellos la disfunción eréctil o estenosis uretral serían de mayor severidad. En base a ello, se consideró que los daños podrían llegar a ser pequeños.</p> <p>Además, el GEG consideró importante mencionar que si bien los estudios no reportaron resultados diferenciados según los grupos de riesgo intermedio favorable y desfavorable, es posible que los daños sean mayores en pacientes con riesgo intermedio favorable, quienes tendrían un mejor pronóstico y por ello no sería adecuado exponerlos a un tratamiento prolongado con consecuentes eventos adversos.</p>
	Toxicidad aguda a la RT (grado 3 o mayor)	1 ECA	Un ECA reporta que la incidencia de toxicidad aguda al a RT fue similar entre la TDA de larga y corta duración (5,1% vs 9,5%, respectivamente; p=0,51).	
	Toxicidad tardía genitourinaria a la RT (grado 3 o mayor)	1 ECA	Un ECA encontró que la incidencia de toxicidad genitourinaria fue similar entre la TDA de larga y corta duración en pacientes con riesgo intermedio y alto (3,0% vs 2,8%, respectivamente; p=1,00).	
	Toxicidad tardía gastrointestinal a la RT (grado 3 o mayor)	2 ECA	Dos ECA encontraron incidencias de toxicidad gastrointestinal similares entre la TDA de larga y corta duración (5,1% vs 0%, p=0,32 ; y 2,0% vs 1,0%, p=0,54 , respectivamente)	
	Toxicidad a la deprivación androgénica (grado 3 o mayor)	1 ECA	Un ECA encontró que la incidencia de toxicidad a la deprivación androgénica fue similar entre la TDA de larga y corta duración (5,1% vs 5,4%, respectivamente; p=1,00)	
	Toxicidad aguda a la RT (grado 3 o mayor)	1 ECA	Un ECA reporta que la incidencia de toxicidad aguda al a RT fue similar entre la TDA de larga y corta duración (5,1% vs 9,5%, respectivamente; p=0,51).	
Certeza de la evidencia:				
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Muy baja ● Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios 	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	<p>El GEG consideró que la certeza general de la evidencia sería la certeza más baja de los desenlaces críticos. Por ello la certeza general fue baja.</p>
	SG a 10 años	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO	
	SG a 05 años	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO	
	SEE a 10 años	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO	
	Recurrencia bioquímica a 10 años	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO	
	Recurrencia bioquímica a 05 años	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO	
	Toxicidad aguda a la RT (grado 3 o mayor)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	
Toxicidad tardía genitourinaria a la RT (grado 3 o mayor)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE		

	Toxicidad tardía gastrointestinal a la RT (grado 3 o mayor)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Toxicidad a la privación androgénica (grado 3 o mayor)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	
Desenlaces importantes para los pacientes:				
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para 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			El GEG consideró que probablemente no se han evaluado todos los desenlaces importantes para los pacientes. Se consideró que sería importante evidenciar los resultados específicos para disfunción eréctil, incontinencia urinaria, eventos cardiovasculares, entre otros.	
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			No se encontraron beneficios con el uso de la TDA de larga duración y los daños podrían tener una magnitud importante, no todos los desenlaces importantes para los pacientes fueron evaluados y la certeza de evidencia fue baja. Por ello, el GEG decidió que el balance posiblemente favorece al uso de la TDA de corta duración en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio.	
Uso de recursos:				
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> Costos extensos <input checked="" type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Costos y ahorros insignificantes <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce			El GEG consideró que los costos serían mayores con el uso de TDA de larga duración, la cual se suele brindar de 24 a 32 meses en comparación con el uso de TDA de corta duración, la cual se suele brindar de 4 a 6 meses. Dado que el uso sería prolongado los costos serían moderados.	
Equidad:				
¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador? (Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables 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 type="radio"/> Probablemente reducido <input checked="" type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce			El GEG considero que probablemente no tenga un impacto en la equidad ya que esta terapia puede brindarse y monitorearse de forma descentralizada.	
Aceptabilidad:				
Luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños, ¿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			Personal de salud: El GEG consideró que la mayoría de los profesionales no aceptaría brindar TDA de larga duración luego de conocer la	

<p>○ Varía ○ Se desconoce</p>		<p>evidencia sobre sus beneficios y daños. Sin embargo, se consideró que algunos estarían de acuerdo en considerar brindar TDA en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio desfavorable o en aquellos con riesgo intermedio favorable pero que no tengan una caída adecuada del PSA.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que la mayoría de los pacientes no aceptaría recibir TDA de larga duración luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños e incluso algunos tendría una mayor negativa en caso valoren más los daños derivados de la TDA (disfunción eréctil, ginecomastia, entre otros) o RT (estenosis uretral).</p>
<p align="center">Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?</p>		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<p>○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce</p>	<p>El seguro social de salud del Perú, EsSalud, cuenta con los siguientes fármacos para la TDA con bloqueo completo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> ○ Leuprorelina acetato: ampolla de 3,75 mg ○ Triptorelina: ampolla de 3,75 mg ● Antiandrógenos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Flutamida: tableta de 250 mg ○ Bicalutamida: tableta de 50 y 150 mg 	<p>Disponibilidad de fármacos: El GEG consideró que es factible brindar la TDA con bloqueo hormonal completo pues se encuentran aprobados en el petitorio del seguro social, EsSalud.</p> <p>Disponibilidad de recursos logísticos (citas): El GEG consideró que brindar TDA de larga requeriría de una programación adecuada de las citas para monitoreo.</p>

Subpoblación 2: TDA larga duración vs corta duración en subgrupo de pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado:

Presentación:

<p align="center">Pregunta 5: En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio, alto, o localmente avanzado, en quienes se decida brindar radioterapia (RT) más terapia de privación de andrógenos (TDA) como primera opción terapéutica, ¿se debería brindar TDA de larga o corta duración?</p>	
Población - Subgrupo:	Varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado, en quienes se decida brindar RT más TDA como primera opción terapéutica
Intervención y comparador:	Intervención: RT más TDA de larga duración Control: RT más TDA de corta duración
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> ● Supervivencia global ● Supervivencia libre de enfermedad ● Recurrencia bioquímica ● Toxicidad aguda a la RT ● Toxicidad tardía a la RT ● Toxicidad a la TDA
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:				
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ● Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto	<p>El GEG consideró que la supervivencia global a 05 y 10 años, así como la supervivencia libre de enfermedad a 15 años fueron mayores con el uso de la TDA de larga duración en comparación con la TDA de corta duración. Además, se encontraron resultados contradictorios en la recurrencia bioquímica a 05 años pero a un tiempo de seguimiento de 15 años, la recurrencia bioquímica fue menor con el uso de la terapia de larga duración. En base a esto, se consideró que la magnitud de los beneficios fue grande.</p>
	SG a 15 años	1 ECA	Un ECA encontró una reducción relativa del Hazard de morir a 15 años de 12% con el uso de TDA de larga duración (HR: 0,88, IC 95%: 0,79 a 0,98).	
	SG a 05 años	2 ECA	Dos ECA encontraron beneficios en mortalidad a 05 años con el uso de la TDA de larga duración (HR: 3,43; IC 95%: 1,26 a 9,32 , y HR: 1,42; IC 95%: 1,09 a 1,85 [Mayor Hazard de morir con uso de TDA corta duración])	
	SLE a 15 años	1 ECA	Un ECA encontró reducción relativa del Hazard de eventos relacionados a la enfermedad a 15 años de 29% con el uso TDA de larga duración (HR: 0,71; IC 95%: 0,64 a 0,79)	
	Recurrencia bioquímica a 15 años	1 ECA	Un ECA encontró una reducción relativa del Hazard de recurrencia bioquímica a 15 años de 42% con el uso de TDA de larga duración (HR: 0,58; IC 95%: 0,55 a 0,66)	
	Recurrencia bioquímica a 05 años	2 ECA	Un ECA encontró que la TDA de larga duración tuvo una tendencia a reducir la recurrencia bioquímica 05 años pero no fue estadísticamente significativo (HR: 1,91; IC 95%: 0,97 a 3,77) Un ECA encontró que un 14.6% de recurrencia con uso de larga duración vs 38.1% con corta duración.	
Daños:				
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande ○ Moderado ● Pequeño ○ Trivial ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efectos	<p>El GEG consideró que no se encontraron diferencias en las incidencias de toxicidad aguda y tardía genitourinaria, las cuales fueron consideradas relativamente bajas. Si bien, dos ECA no encontraron diferencias en toxicidad gastrointestinal a 5 y 6,4 años de seguimiento, un ECA encontró que la TDA de larga duración se asoció a una mayor incidencia de este tipo de toxicidad evaluado a más largo tiempo de seguimiento (15 años). Por ello, se decidió que los daños podrían ser pequeños y estarían dados principalmente por la toxicidad gastrointestinal.</p>
	Toxicidad aguda (grado 3 o mayor)	1 ECA	Un ECA encontró que la incidencia de toxicidad aguda fue similar entre la TDA de larga y corta duración (8,0% vs 10,0%, respectivamente)	
	Toxicidad tardía genitourinaria (grado 3 o mayor)	3 ECA	Tres ECA encontraron que la incidencia de toxicidad tardía genitourinaria de grado 3 o mayor fue similar entre la TDA de larga y corta duración (3,0% vs 2,8% a 5 años, p=1,00 ; similar a 6,4 años, p>0,05 ; y similar, p>0,05 , a 15 años de seguimiento)	

	Toxicidad tardía gastrointestinal (grado 3 o mayor)	3 ECA	<p>Un ECA encontró que la TDA de larga duración se asoció a una mayor frecuencia de toxicidad tardía gastrointestinal de grado 3 o mayor (3,0% vs 1,5%, p = 0,04) a un seguimiento de 15 años.</p> <p>Dos ECA no encontraron diferencia entre la frecuencia de toxicidad tardía rectal entre la TDA de larga y corta duración (2,0% vs 1,0%, p=0,54, a 5 años; y similar, p>0,05, a 6,4 años).</p>
--	---	-------	---

Certeza de la evidencia:
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	
<input type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input checked="" type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios	SG a 15 años	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	El GEG consideró que la certeza general de la evidencia sería la certeza más baja de los desenlaces críticos. Por ello la certeza general fue moderada.
	SG a 05 años	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	
	SLE a 15 años	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	
	Recurrencia bioquímica a 15 años	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	
	Recurrencia bioquímica a 05 años	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	
	Toxicidad aguda (grado 3 o mayor)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE	
	Toxicidad tardía genitourinaria (grado 3 o mayor)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	
	Toxicidad tardía gastrointestinal (grado 3 o mayor)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	

Desenlaces importantes para los pacientes:
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para 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		El GEG consideró que probablemente no se han evaluado todos los desenlaces importantes para los pacientes. Se consideró que sería importante evidenciar los resultados específicos para disfunción eréctil, incontinencia urinaria, eventos cardiovasculares, entre otros.

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

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

<ul style="list-style-type: none"> <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 		<p>Se encontraron grandes beneficios con el uso de la TDA de larga duración, principalmente por la reducción de la mortalidad global, y daños pequeños y relativamente poco frecuentes. Si bien no todos los desenlaces importantes para los pacientes fueron evaluados, se evaluaron desenlaces críticos para la supervivencia de estos pacientes y la certeza de evidencia fue moderada. Por ello, el GEG decidió que el balance probablemente favorece al uso de la TDA de larga duración en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado.</p>
Uso de recursos:		
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?		
<p align="center">Juicio</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costos extensos <input checked="" type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Costos y ahorros insignificantes <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 	<p align="center">Evidencia</p>	<p align="center">Consideraciones adicionales</p> <p>El GEG consideró que los costos serían mayores con el uso de TDA de larga duración y estos costos serían moderados pero justificables para el beneficio evidenciado.</p>
Equidad:		
¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador?		
(Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables 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)		
<p align="center">Juicio</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reducido <input type="radio"/> Probablemente reducido <input checked="" type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 	<p align="center">Evidencia</p>	<p align="center">Consideraciones adicionales</p> <p>El GEG considero que probablemente no tenga un impacto en la equidad ya que esta terapia puede brindarse y monitorearse de forma descentralizada.</p>
Aceptabilidad:		
Luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
<p align="center">Juicio</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 	<p align="center">Evidencia</p>	<p align="center">Consideraciones adicionales</p> <p>Personal de salud: El GEG consideró que la mayoría de los profesionales aceptaría brindar TDA de larga duración luego de conocer la evidencia sobre sus beneficios y daños</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que la mayoría de los pacientes aceptaría recibir TDA de larga duración y que los potenciales daños producto de la TDA como disfunción eréctil, ginecomastia, entre otros, sería justificable a los beneficios encontrados.</p>
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
<p align="center">Juicio</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 	<p align="center">Evidencia</p> <p>El seguro social de salud del Perú, EsSalud, cuenta con los siguientes fármacos para la TDA con bloqueo completo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Leuprorelina acetato: ampolla de 3,75 mg <input type="radio"/> Triptorelina: ampolla de 3,75 mg 	<p align="center">Consideraciones adicionales</p> <p>Disponibilidad de fármacos: El GEG consideró que es factible brindar la TDA con bloqueo hormonal completo pues se encuentran aprobados en el petitorio del seguro social, EsSalud.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Antiandrógenos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Flutamida: tableta de 250 mg ○ Bicalutamida: tableta de 50 y 150 mg 	Disponibilidad de recursos logísticos (citas): El GEG consideró que brindar TDA de larga requeriría de una programación adecuada de las citas para monitoreo.
--	--	--

Resumen de los juicios:

Subpoblación 1: TDA larga duración vs corta duración en subgrupo de pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	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 BENEFICIOS / DAÑOS	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 elevados	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	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: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR LA INTERVENCIÓN "A" O LA INTERVENCIÓN "B" (CONTROL)	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	

Subpoblación 2: TDA larga duración vs corta duración en subgrupo de pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

	JUICIOS						
DAÑOS	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 BENEFICIOS / DAÑOS	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 elevados	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	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: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR LA INTERVENCIÓN "A" O LA INTERVENCIÓN "B" (CONTROL)	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: El uso de la TDA de larga duración tendría nulos beneficios y daños pequeños en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio en comparación con el uso de la TDA de corta duración. Si bien, los ECA evaluados no presentan resultados diferenciados para pacientes con riesgo intermedio favorable o desfavorable, el GEG consideró que los daños podrían ser mayores en pacientes de riesgo intermedio favorable y algunos pacientes podrían considerar que los daños serían mayores dados los efectos secundarios al uso de la TDA de larga duración (reducción de la libido, impotencia sexual, ginecomastia, entre otros). En base a ello, se decidió emitir una recomendación a favor del uso de TDA con bloqueo hormonal completo de corta duración en lugar que el uso de TDA con bloqueo hormonal completo de larga duración.</p> <p>Fuerza: La certeza de evidencia fue baja, no se conoce con claridad el balance para pacientes con riesgo intermedio favorable y desfavorable, no se consideraron todos los desenlaces importantes para los pacientes, los daños podrían ser percibidos con una mayor magnitud por algunos pacientes, los costos serían moderados, probablemente la mayoría de pacientes no aceptaría recibir TDA de larga duración, y pese a que la mayoría de profesionales de salud no aceptaría brindar TDA de larga duración, un grupo de ellos podría reevaluar su uso en pacientes con características especiales. En base a ello, se decidió emitir una recomendación condicional.</p>	<p>En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio favorable o desfavorable, en quienes se decida brindar RT más TDA como opción terapéutica inicial, sugerimos brindar TDA con bloqueo hormonal completo de corta duración (4 a 6 meses) en lugar de TDA con bloqueo hormonal completo de larga duración (24 a 36 meses).</p> <p>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>
<p>Dirección: El uso de la TDA de larga duración tendría grandes beneficios en adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado ya que incrementó la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad y redujo la recurrencia bioquímica, en comparación con el uso de TDA de corta duración. En contraste, los daños se consideraron pequeños y relativamente poco frecuentes. En base a ello, se decidió emitir una recomendación a favor del uso de la TDA con bloqueo hormonal completo de larga duración en lugar del uso de TDA con bloqueo hormonal completo de corta duración.</p> <p>Fuerza: La certeza de evidencia fue moderada, si bien probablemente no se evaluaron todos los desenlaces importantes para los pacientes, se evaluaron desenlaces críticos de supervivencia, los costos serían moderados pero justificables por el</p>	<p>En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado, en quienes se decida brindar RT más TDA como opción terapéutica inicial, recomendamos brindar TDA con bloqueo hormonal completo de larga duración (24 a 36 meses) en lugar de TDA con bloqueo hormonal completo de corta duración (4 a 6 meses).</p> <p>Recomendación fuerte a favor Certeza de la evidencia: Moderada (⊕⊕⊕⊖)</p>

<p>beneficio evidenciado, la mayoría de los profesionales de salud y pacientes aceptaría brindar y recibir la TDA de larga duración, y sería factible de implementar. Por ello, se decidió emitir una recomendación fuerte.</p>	
---	--

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
<p>El GEG consideró que los pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio desfavorable tendrían un peor pronóstico en comparación con los de riesgo intermedio favorable (9). Este pronóstico sería más cercano al de pacientes con riesgo alto, por lo que es plausible que el uso de TDA de larga duración pueda tener un potencial beneficio. Sin embargo, dado que al momento no se tiene evidencia directa de ECA sobre los beneficios y daños en pacientes con riesgo intermedio desfavorable, se consensuó que se considere reevaluar el uso de la TDA de larga duración en pacientes que no tengan caída adecuada de los niveles de PSA (cerca de 0 ng/ml) luego de la RT más TDA de corta duración u otra alternativa terapéutica.</p>	<p>En aquellos varones con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio desfavorable que no tengan caída adecuada de los niveles de PSA (cerca de 0 ng/ml) luego de la RT más TDA, considerar reevaluar los beneficios y daños para decidir brindar TDA de larga duración (24 a 36 meses) u otra alternativa terapéutica.</p>
<p>Estudios iniciales que evaluaban el uso de RT más ADT en comparación con solo RT, utilizaban dosis bajas de radioterapia (65 a 70 Gy). En contraste, actualmente se ha propuesto que utilizando dosis altas de radioterapia se pueda obviar el uso de la ADT (67). Sin embargo, los ECA evaluados incluían dosis actuales de RT adicional a la TDA, evidenciando la importancia del uso de ambas terapias. Por ello, el GEG consideró importante mencionar las dosis totales de RT conformada, las cuales se consensuó sean de 72 a 80 Gy, en 36 a 40 fracciones. Esto avalado en las dosis utilizadas en los ECA incluidos en esta pregunta y evaluados en otra RS (74) y en esquemas propuestos por otras GPC.</p>	<p>En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio o alto, o localmente avanzado, no sometidos a cirugía prostática, en quienes se decida brindar RT como opción terapéutica inicial, considere brindar RT conformada a dosis total de 72 a 80 Gy, en 36 a 40 fracciones.</p>
<p>El GEG consideró importante especificar el esquema de tratamiento hormonal tomando en cuenta los fármacos disponibles en el seguro social. En ese sentido, se consideró que los ECA incluidos utilizaron TDA con bloqueo hormonal completo, en los cuales se combinó un agonista</p>	<p>Considerar utilizar los siguientes fármacos y dosis para brindar TDA con bloqueo hormonal completo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina: acetato de leuprorelina 7,5 mg

<p>de hormona liberadora de gonadotropina con un antiandrógeno (70-73).</p>	<p>cada mes por vía IM o triptorelina 3,75 mg cada mes por vía IM.</p> <ul style="list-style-type: none">• Un antiandrógeno: flutamida 250 mg cada 08 horas por VO o bicalutamida a 50 mg cada 24 horas por VO.
---	---