

Análisis de Impacto Presupuestal de Radioterapia Conformacional 3D para cáncer gástrico

Grupo desarrollador

Unión temporal Instituto Nacional de Cancerología (INC) - Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud (IECAS).

Autores

Juan Sebastián Castillo
Julieth Valdelamar
Adriana Valdelamar
Oscar Andrés Gamboa
Nelly Astrid Moreno
Teófilo Lozano Apache
Carlos Adolfo Gamboa
Lina Angélica Buitrago

Expertos clínicos

Rosalba Ospino

Fuentes de Financiación

Ministerio de Salud y Protección Social

Declaración de conflictos de intereses

Se declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido del proceso, por lo que se asume que el proceso de análisis de impacto presupuestal de la tecnología fue desarrollado de forma transparente e imparcial.

INTRODUCCIÓN

En el mundo, el cáncer de estómago ocupa el tercer lugar entre las neoplasias con mayores tasas de mortalidad. Así, en el 2008 GLOBOCAN (1) reportó una tasa de mortalidad de 10,3 por 100.000 y un total de 988.602 casos nuevos con una tasa de incidencia ajustada por edad de 14,0 casos por 100.000, siendo ésta más alta entre los hombres (19,7 frente a 9,0 por 100.000 entre las mujeres).

En Colombia, el cáncer gástrico es una enfermedad de alta frecuencia y alta morbilidad, siendo la principal causa de muerte por cáncer en ambos sexos, representado fundamentalmente por el adenocarcinoma de tipo intestinal.

Nuestro país es considerado un país de riesgo alto para este tipo de neoplasia. Su elevado número de casos nuevos (más de 6500 cada año), se asocia con la mortalidad más alta para un cáncer en el país: más de 4000 muertes cada año. Según GLOBOCAN, en Colombia para el 2008 se reportaron 6.638 casos nuevos, lo que corresponde a una tasa de incidencia de 17,4 por 100.000, siendo este el cuarto tipo de cáncer con mayor incidencia en el país y el segundo en mortalidad (13,3 por 100.000); por sexos se observa un comportamiento similar al mundial, siendo las tasas de mortalidad e incidencia más altas en el grupo de los hombres (17,8 y 23,4 por 100.000 respectivamente). Otras fuentes como el Observatorio Nacional de Salud, muestran una incidencia anual de cáncer de estómago para el año 2011 en 10,24 por 100.000, con una letalidad del 42,37%, una de las más altas entre los tipos de cáncer analizados. Para el 2010, el cáncer gástrico aparece entre las diez primeras causas de muerte en el país, siendo Quindío, Cauca y Norte de Santander, los departamentos con las tasas ajustadas por edad más altas (19,5, 15,95 y 15,17 por 100.000 respectivamente) (2).

El tratamiento del cáncer gástrico depende de su estadio clínico. La cirugía (gastrectomía subtotal o total) está indicada como el principal tratamiento curativo (**grado de recomendación A**). Se puede realizar disección endoscópica en estadios tempranos. Por su parte, la quimio-radioterapia preoperatoria en tratamientoneo-adyuvante no es ofrecida de rutina, de igual forma, la radioterapia preoperatoria tampoco es usada de forma regular en todos los pacientes (**grado de recomendación C**). En tratamiento adyuvante, la quimio-radioterapia, está indicada para cáncer gástrico en estadios II a IIIB de alto riesgo y resecabilidad potencial (**grado de recomendación A**), mientras que la radioterapia postoperatoria sola no es recomendada (**grado de recomendación B**). Por último, la quimioterapia adyuvante sola no es recomendada para cáncer gástrico localmente avanzado (**grado de recomendación C**) (3).

Las indicaciones anteriores de la radioterapia derivan de estándares clínicos internacionales. En Colombia, no existe a la fecha un estándar nacional de manejo, el cual será construido en los

próximos años. No obstante, el protocolo de manejo institucional del cáncer gástrico en el INC recomienda el uso de quimioterapia más radioterapia adyuvante (esquema de Macdonald), en pacientes con estadio III e intención curativa o en estadios avanzados con potencial resecabilidad de la lesión (**Grado de recomendación B**)(4).

Mecanismo de acción de la radioterapia

Dentro de las opciones de radioterapia disponibles para implementar la recomendación anterior se encuentran la radioterapia convencional (2D) y la radioterapia conformacional o 3D, por lo que es necesario conocer su mecanismo de acción. La radioterapia es un tratamiento contra el cáncer que “utiliza partículas u ondas de alta energía, tales como rayos x, rayos gamma, rayos de electrones o de protones, para eliminar o dañar las células cancerosas”. Esta puede ser aplicada sola o junto con otros tratamientos, como la cirugía o la quimioterapia (5).

La radiación funciona “al romper un segmento de la molécula del ADN dentro de la célula cancerosa, lo cual impide que la célula, crezca, se divida y se propague”(6). Este proceso es más efectivo cuando las células se encuentran en fase de división o se dividen rápidamente, que cuando se encuentran en reposo o se dividen lentamente (5). Es posible que durante este proceso, también se afecten las células de tejidos normales circundantes produciendo algunos efectos secundarios indeseados.

Existen diferentes formas de administrar la radiación, siendo la radioterapia externa una de las más conocidas. Dentro de este tipo de tratamiento, se han desarrollado técnicas como la radioterapia AP-PA o 2D, la radioterapia conformacional en 3D y la más reciente, la radioterapia de intensidad modulada (IMRT). Otra forma de administración de la radioterapia es la braquiterapia, donde se ubica una fuente de radiación cerca al tumor (6, 7).

Este análisis de impacto presupuestal tiene como objetivo estimar el esfuerzo financiero necesario para la adopción de la radioterapia conformacional en 3D, en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer gástrico en estadio II a IIIB, que hayan sido sometidos a gastrectomía subtotal o total.

TRATAMIENTO ACTUAL

La radioterapia convencional, es el tratamiento de haz externo tradicional que realiza la planificación en dos dimensiones, que consiste en un “sistema de obtención de volúmenes blanco planeados (PTVs) mediante el trazado manual del contorno tumoral sobre imágenes sucesivas de corte (generalmente TAC), teniendo en cuenta 2 dimensiones del volumen” (8).

No obstante, el uso de radioterapia convencional en 2D puede presentar limitaciones como la incapacidad para planificar tratamientos con haces no coplanares, es decir que el empleo de unos pocos campos, limita la posibilidad de conformar la distribución de la dosis alrededor del blanco planificado, siendo el volumen irradiado con valores altos de dosis siempre mayor que el volumen de planificación, afectando a menudo órganos circundantes. También pueden existir deficiencias en el cálculo de la dosis, ya que este cálculo en 2D se basa en algoritmos simples y a la dificultad de determinar con precisión las heterogeneidades en el paciente, por lo que los valores de dosis calculados no tienen en cuenta los cambios de densidad en los tejidos ni la naturaleza 3D de la superficie del cuerpo (8).

La Comisión de Regulación en Salud (CRES) como unidad administrativa especial adscrita al Ministerio de Salud y Protección Social, en ejercicio de sus facultades legales -dispuestas en el numeral 1 del Artículo 7º de la Ley 1122 de 2007, y el artículo 25º de la Ley 1438 de 2011- mediante el acuerdo número 029 del 2011 artículo 45, incorporó la radioterapia y la quimioterapia como servicios de alto costo en el Plan Obligatorio de Salud (9, 10).

TECNOLOGÍA EVALUADA

La radioterapia conformacional en 3D es una técnica que permite la planificación de imágenes tridimensionales para delimitar con mayor exactitud el volumen tumoral blanco, que será irradiado desde varias direcciones, asegurando que las dosis planeadas serán dirigidas a ese punto. Así, esta técnica también busca reducir la afectación de tejido sano adyacente. Esta técnica, por tanto, implica una planificación y demarcación del volumen blanco y de volúmenes a proteger, el cálculo de la distribución de las dosis y sus puertas de entrada no coplanares (11).

En ese sentido, los planificadores en 3D son, respecto a los sistemas convencionales en 2D, más efectivos en la definición de volúmenes tumorales y en la conformación precisa de la planificación 3D (8).

Toxicidad a órganos en riesgo

La toxicidad se refiere a la dosis y volumen de irradiación que recibe los órganos adyacentes sanos. En una revisión sistemática de Morganti et al. (12) se retoman varios estudios para comparar la radioterapia convencional AP-PA y la radioterapia conformacional en términos de dosis de irradiación a órganos en riesgo. De este modo, para la columna vertebral se registran dosis máximas mayores de 45 Gy en la técnica AP-PA y menores de 45 Gy con la técnica conformacional 3D. En hígado se comparó las dosis promedio de los cuatro estudios revisados, mostrando una ventaja para la técnica convencional en cuanto a los desenlaces. Con relación al riñón derecho, las dosis de irradiación fueron variadas entre los diferentes estudios, algunos favoreciendo la técnica AP-PA y otros la conformacional 3D; solo un estudio reportó diferencias significativas a favor de la conformacional 3D (13). Finalmente para el riñón izquierdo, se mostró una mejor conservación con la técnica conformacional.

A pesar de que los estudios revisados muestran cierta superioridad de la técnica conformacional en 3D, aún no hay suficiente evidencia que soporte esta afirmación.

Efectividad comparada

Teniendo en cuenta que la indicación con mayor recomendación en cáncer gástrico para utilizar radioterapia contempla el esquema Macdonald, se revisaron estudios donde se aplica este esquema, difiriendo en el tipo de radioterapia administrada.

Si bien en la literatura no se registran estudios comparativos directos de las técnicas incluidas en esta evaluación, se encontró que el porcentaje de supervivencia global y libre de enfermedad reportado en las investigaciones revisadas (14-18), es superior para la radioterapia conformacional 3D. En cuanto a la recurrencia a distancia, aunque el porcentaje es mayor en la radioterapia en 2D, sólo el estudio de Tsang et al.(18) muestra una mayor recurrencia con la radioterapia en 3D. Macdonald et al. (14) separa las recurrencias locales de las regionales (19% y 65% respectivamente), sin embargo si se integran como recurrencia loco-regional, con fines comparativos con los otros estudios, este porcentaje llega a ser mayor para la radioterapia en 2D.

Así, se podría decir que la radioterapia conformacional en 3D tiene una ventaja en cuanto a la supervivencia global y libre de enfermedad y un menor grado recurrencia de la enfermedad. No obstante, vale la pena anotar que dichos estudios difieren en aspectos como tipo de estudio, tamaño de la muestra y tiempo de seguimiento de los pacientes y por tanto estas comparaciones no podrían ser concluyentes (ver Tabla 1).

Tabla 1. Efectividad comparada

Tipo radioterapia	Recurrencia	Supervivencia a global	Supervivencia libre de enfermedad	Estudio	Observaciones
RT Convencional 2D	Recurrencia local:	50 % a los tres años	48 % a los tres años	Macdonald et al. (14)	<p>Tipo de estudio: ensayo clínico. Muestra: 556 pacientes. Mediana seguimiento a pacientes: 5 años.</p> <p>Pese a que existen casos en los que se presenta más de un tipo de recaída el máximo nivel de desagregación que presenta este estudio es el relacionado a continuación. Se definió recaída local si se detectó reaparición del tumor en la anastomosis quirúrgica, en la cama gástrica; como regional se detectó el tumor en la cavidad peritoneal (incluido hígado, nódulos linfáticos intra-abdominales y peritoneo) y como distal si se encontraba metástasis fuera de la cavidad peritoneal.</p>
	19 % (23 pacientes de 120)				
	Recurrencia regional:				
	65 % (78 pacientes de 120)				
	Recurrencia a distancia:				
	33 % (40 pacientes de 120)				
RT Conformacional 3D	Recurrencia loco- regional:	70 % a los dos años	70 % a los dos años	Ringash et al. (16)	<p>Tipo de estudio: prospectivo. Muestra: 20 pacientes. Mediana de seguimiento: 2,9 años (rango 2,2 a 3,2 años).</p>
	4 de 20 pacientes (20 %)				
	Recurrencia a distancia:				
	3 de 20 pacientes (15 %)	54 % a los tres años	50 % a los tres años	Tsang et al. (18)	Se incluyeron pacientes estadios IB a IV con
	Recurrencia loco- regional:				

	6 de 63 pacientes (9,5 %)				gastrectomía de intención curativa, estado de funcionalidad medido con escala Karnofsky 70 o más y aclaramiento de creatinina normal. Tipo de estudio: retrospectivo. Muestra: 63 pacientes. Mediana de seguimiento: 27,2 meses (rango 1,7 y 71,1 meses).
	Recurrencia a distancia:				
	24 de 63 pacientes (38,1 %)				
	Recurrencia loco-regional:				
	21,40%				
	Recurrencia sistémica:				
	78,60%				
		70,9 % a los 5 años	59,1 % a los 5 años	Costa et al. (15)	Tipo de estudio: retrospectivo. Muestra: 142 pacientes, 90 pacientes tratados con sólo cirugía y 52 con cirugía y quimioradioterapia. Mediana de seguimiento: 45 meses, 49 para grupo de cirugía y 37 para el grupo de quimioradioterapia. El estudio incluyó sólo pacientes de los estadios IB- IIIC según clasificación de la American Joint Committee on Cáncer (AJCC) Los factores que influyeron en la supervivencia fueron: tipo de cirugía, sitio del tumor, extensión de la resección, nódulos linfáticos e invasión perineural.

Eventos adversos: no hay suficiente evidencia que compare de forma directa las dos tecnologías en cuanto a la aparición de eventos adversos en la indicación de interés, sin embargo, existen comparaciones indirectas de las técnicas, las cuales concluyen que la radioterapia conformacional, por tener mayor especificidad de la dosis al volumen blanco y mayor protección de los órganos adyacentes, podría evitar un mayor número de eventos adversos inmediatos y tardíos (12).

Con fines de comparación entre las dos tecnologías, se resumieron los estudios de Macdonald (14) y Costa (15), el primer estudio reporta los eventos adversos gastrointestinales (33 %) y hematológicos (54 %) con radioterapia convencional 2D y el segundo estudio reporta eventos

gastrointestinales (8 pacientes de 52 (15 %))y hematológicos (19 %) con radioterapia conformacional 3D, sin embargo se debe tener en cuenta que estos dos estudios difieren en el número de la muestra (Macdonald= 556 pacientes con adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica; Costa = 142 pacientes con adenocarcinoma gástrico), en el tipo de estudio (Macdonald: ensayo clínico; Costa: estudio retrospectivo), pero coinciden en el manejo de los pacientes con el esquema Macdonald (ver Tabla 2).

Tabla 2. Eventos adversos

Evento adverso/Toxicidad	Tipo radioterapia	Frecuencia/ Porcentaje	Referencia	Observaciones
Toxicidad hematológica	RT Convencional 2D	54%	Macdonald et al.(14)	Tres pacientes fallecieron como resultado de: fibrosis pulmonar, evento cardíaco y sepsis.
Toxicidad gastrointestinal (náusea, vómito y diarrea)		33%		
Toxicidad no hematológica	RT Conformacional 3D	De 20 pacientes 3	Ringash et al. (16)	Estudio prospectivo. Esquema Macdonald en 14 pacientes que completaron el esquema. No se precisa en todos los casos el tipo de evento adverso hematológico o no hematológico.
Toxicidad hematológica		De 20 pacientes 2		
Toxicidad gastrointestinal	RT Conformacional 3D	14%	Tsang et al. (18).	Estudio retrospectivo en pacientes que reciben adyuvancia entre 2000 y 2004.
Toxicidad hematológica		24%		

Tabla 2. Eventos adversos

Evento adverso/Toxicidad	Tipo radioterapia	Frecuencia/ Porcentaje	Referencia	Observaciones
Toxicidad general sin especificar	RT Conformacional 3D y IMRT*	Toxicidad aguda grado 3 de 0% en IMRT y de 10% en el 3D. Ningún paciente experimentó toxicidad renal a largo plazo grado 3. No hubo toxicidad gastrointestinal tardía grado 3 en ninguno de los dos grupos.	Liu et al. (17)	22 pacientes, estudio retrospectivo. 10 recibieron 3D y 12 IMRT
Toxicidad gastrointestinal	RT Conformacional 3D	8 pacientes de 52 (15%)	Costa et al. (15)	Estudio retrospectivo realizado en pacientes que acuden a un centro de tratamiento en Brasil entre 1998 y 2008. Tener en cuenta la particularidad de la cirugía d2- linfadenectomía.
Toxicidad hematológica		19%		

* Se incluye a manera informativa los datos de IMRT, no obstante esta alternativa no hace parte de la comparación establecida en el estudio.

INSUMOS Y MÉTODOS

- Definición de la población

Población total: en el libro Radiation Oncology: an evidence-based approach (3) la radioterapia en 3D es indicada para pacientes con cáncer gástrico en estadio II a IIIB altamente resecable (**grado de recomendación A**). Además, es recomendada después de la resección D2 en pacientes con cáncer gástrico avanzado local o locorregional (**Grado de recomendación B**).

En la práctica clínica, los expertos confirman esta indicación, agregando que la radioterapia se realiza con intención curativa, en pacientes con cáncer gástrico en estadios IIIA a IIIB (T2 a T4), que hayan sido sometidos previamente a gastrectomía subtotal o total y que presenten márgenes

comprometidos y ganglios linfáticos positivos, resecables y operables. La radioterapia se realiza en concomitancia con quimioterapia bajo el esquema Macdonald (5 fluoracilo- leucovorin).

Método de consulta de la información: para definir la población objetivo en la evaluación de impacto de la radioterapia conformacional 3D en pacientes con cáncer gástrico, se realizó la estimación de la incidencia a partir de los datos de mortalidad reportados en el DANE y los datos del INC sobre el estadio al diagnóstico, para realizar la distribución de los casos estimados en los diferentes estadios de la enfermedad.

Otras fuentes consultadas para realizar estas estimaciones fueron: el Registro Poblacional de Cali, el Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO) y GLOBOCAN. En los cálculos realizados se desestimaron como fuentes el Registro Poblacional de Cali, dado que las estadísticas son representativas de la ciudad, pero no del nivel nacional. SISPRO es una fuente que aun cuenta con un alto nivel de subregistro y deficiencias en la información dada la desarticulación de los Sistemas de Información de los actores (prestadores de servicio y entes gubernamentales) (19).

De GLOBOCAN, se toma la relación incidencia-mortalidad para la realización de los cálculos, más no sus datos de incidencia por rango de edad, ya que se considera más preciso realizar los cálculos a través de la mortalidad registrada por el DANE.

Guías de Práctica Clínica: se revisó la guía de NCCN de cáncer gástrico, en la cual se identificaron las recomendaciones de la radioterapia 3D en esta enfermedad (20).

Revisión de la literatura especializada: se usó la información de estadios clínicos al diagnóstico reportada en el anuario estadístico por el Instituto Nacional de Cancerología.

Tabla 3. Resultados de la revisión de literatura

Título	Fuente	Autor(es)	Información
Anuario Estadístico 2010(14)	Disponible en: www.cancer.gov.co . Consultado [01-Nov-2013]	Instituto Nacional de Cancerología	Porcentaje de tumores de estómago estadios II-III B -29,63%-

The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Gastric Cancer(13)	National Comprehensive Cancer Networking 2013;11:531-546	NCCN	Recomiendan la radioterapia concomitante a la quimioterapia en pacientes con cáncer gástrico resecable (T2 o mayor con cualquier N) o en cáncer no resecable sin metástasis
--	--	------	---

- *Estimación de población en SISPRO*

Cáncer Gástrico: la base SISPRO fue consultada para cáncer gástrico (Código CIE 10 C 16) donde se registran 7.508 casos de cáncer gástrico en el año 2012. Este dato corresponde a casos incidentes y prevalentes de la enfermedad, dado que se requieren estimar los casos incidentes en estadios II-III B de la enfermedad, que serían candidatos al uso de radioterapia conformacional 3D, se decidió estimar los casos a través de las muertes reportadas para cáncer gástrico en el año 2010.

Estimación de la incidencia en cáncer gástrico: para calcular la incidencia del cáncer gástrico en Colombia se realizó una estimación global por sexo y grupo de edad. Dicha estimación se basó en las estimaciones de incidencia y mortalidad reportadas por GLOBOCAN 2008 (1) y la mortalidad reportada por los registros oficiales de los certificados de defunción procesados por el DANE para el año 2010, donde los casos sin información de edad fueron reasignados proporcionalmente a los grupos de edad de acuerdo a la causa básica de muerte. Para obtener las estimaciones de incidencia para cada sexo se siguieron los siguientes pasos:

Se estimó la mortalidad para el año 2015 que corresponde a la mitad del periodo del horizonte temporal usado en el análisis (3 años): Se actualizó la tasa de mortalidad con base en el drift, $\delta(22)$, así:

$$M_{ij} = M_{ik} \exp((j - k)\delta)$$

Con:

M_{ij} : mortalidad por cáncer gástrico estimada para el grupo de edad i en el año j .

M_{ik} : mortalidad por cáncer gástrico estimada para el grupo de edad i en el año k

$$\delta_{\text{Hombres}} = -0.0181$$

$$\delta_{\text{Mujeres}} = -0.027$$

Luego la estimación de la mortalidad de hombres para el año 2015 con base en la mortalidad del año 2010 estaría dada por:

$$M_{i2015(\text{Hombres})} = M_{i2010} \exp(5\delta_{\text{Hombres}})$$

Y la de mujeres por:

$$M_{i2015(\text{Mujeres})} = M_{i2010} \exp(5\delta_{\text{Mujeres}})$$

Estimación de la incidencia para cada grupo de edad: Está dada por:

$$I_{ijk} = \frac{I_{Gik}}{M_{Gik}} M_{ijk}$$

Con:

I_{ijk} : La incidencia de cáncer gástrico estimada para el sexo **k** en el grupo de edad **i** durante el año **j**.

M_{ijk} : La mortalidad por cáncer gástrico estimada para el sexo **k** en el grupo de edad **i** durante el año **j**.

I_{Gik} : La incidencia de cáncer gástrico reportada para el sexo **k** en el grupo de edad **i**.

M_{Gik} : La mortalidad por cáncer gástrico reportada para el sexo **k** en el grupo de edad **i**.

A partir del total de casos estimados, se calculó los casos de cáncer II-III B usando la información reportada por el INC.

Casos II-III B = Total de casos * porcentaje de casos estadios II-III B al diagnóstico

- *Decisión*

Al contar con una metodología válida para la estimación de los casos incidentes a partir de la mortalidad (23), se decidió estimar los casos a partir de las muertes reportadas por el DANE para el año 2010, a pesar de contar con información reportada por GLOBOCAN 2008 (1) y el registro poblacional de cáncer de Cali (24). Debido a que los datos de GLOBOCAN se estiman a partir de la información reportada por el registro de Cali y este solo incluye información de su área de influencia y no de todo el país, el grupo considero que los casos estimados a partir de la mortalidad dan una aproximación más cercana a la incidencia de la enfermedad en el país.

La información de SISPRO, incluye casos prevalentes e incidente en diferentes estadios de la enfermedad, lo cual no permite identificar la población en la cual estaría indicada el uso de la radioterapia conformacional 3D y por tal razón no se usa esta fuente de información en la estimación de los casos.

Estimación preliminar

Tabla 4. Casos de cáncer gástrico estimados.

Edad	Población hombres	Población mujeres	Tasa incidencia por 100.000 hombres	Tasa incidencia por 100.000 mujeres	Casos (II-IIIb)
15-24	1.796.830	1.918.089	0,170182266	0,236030689	2
25-29	1.624.909	1.763.566	1,347651793	1,397022799	14
30-34	1.554.382	1.702.018	3,411925972	3,14598745	32
35-39	1.336.307	1.482.559	5,442631475	4,470483102	41
40-44	1.281.517	1.421.671	8,295659252	7,140983701	62
45-49	1.244.390	1.389.889	14,68839782	8,463895787	89
50-54	1.117.370	1.254.833	27,37448152	12,31140919	136
55-59	893.740	1.019.510	40,40079759	15,14919482	153
60-64	715.923	801.375	54,66992297	22,22499142	169
65-69	542.397	609.476	87,65164405	34,02122253	202
70-74	417.248	480.749	127,6622111	52,61988633	233
75-79	296.111	367.915	160,4640709	74,53426023	222
80 +	345.273	474.870	209,7568044	124,9468184	390

Fuente: Cálculos Instituto Nacional de Cancerología, 2013.

- *Tratamiento*

Para la indicación de cáncer gástrico en estadios II a IIIb con tratamiento quirúrgico previo, las tecnologías comparadas son la radioterapia convencional en 2D (tecnología actual) y la radioterapia conformacional en 3D (tecnología nueva). Ambas tecnologías se aplican como tratamiento adyuvante, en concomitancia con quimioterapia en esquema Macdonald (5-fluoracilo-leucovorin), con dosis de 45 Gy en 25 fracciones de 1,8 Gy por

5 semanas. La administración de la radioterapia inicia a partir del segundo ciclo de quimioterapia (4).

En la práctica clínica, los pacientes que va hacer sometidos a quimioradioterapia adyuvante, independientemente si es con radioterapia convencional o conformacional se siguen las mismas fases de tratamiento, es decir el mismo número de consultas, de exámenes médicos y el mismo seguimiento a los 2 años (Ver tabla 3). Sin embargo la única diferencia observada entre las dos tecnologías está en el tipo de planeación, simulación y demarcación al inicio, lo que implica la utilización de radiografías convencionales e imágenes en 2D para la radioterapia convencional e imágenes en 3D para radioterapia conformacional.

Para el manejo del paciente que recibirá quimioradioterapia adyuvante según la indicación se sigue las siguientes fases de tratamiento:

Tabla 5. Fases de tratamiento de quimio-radioterapia

Fase del tratamiento		Tipo de intervención
INICIO TRATAMIENTO DEL	Consultas	Oncología
		Radioterapia (planeación, simulación y demarcación)
		Gastroenterología
		Enfermería oncológica
		Valoración nutricional (si es el caso)
		Cuidados paliativos (si es el caso)
		Psicología (si es el caso)
		Promoción y prevención-centro de educación
	Laboratorio clínico	Cuadro hemático
		Fosfatasa alcalina
		AST
		ALT
		Creatinina
		BUN
		Tiempo de protrombina (PT) (s hay problemas de coagulación)
		Tiempo parcial de tromboplastina (TPT)
		Albúmina
		Glicemia
		Bilirrubinas diferenciales (total y directas)
		Antígeno carcinoembrionario

Fase del tratamiento		Tipo de intervención
		Test de H pylori
		Perfil hepático
	Imágenes	Tomografía computarizada de tórax (simulación para Radioterapia en 2D o 3D
		Rx tórax convencional
		Ultrasonografía endoscópica (USE)
		Gammagrafía ósea (si la fosfatasa alcalina está alta, en sospecha de metástasis)
	Biopsia	Biopsia de estómago (obtenida post-cx)
	Endoscopias	Endoscopia de vías digestivas altas
DURANTE	Consultas	Oncología (consulta por cada ciclo)
		Radioterapia
		Gastroenterología
		Enfermería oncológica (4 ciclos)
		Valoración nutricional (opcional)
	Laboratorio clínico	Cuadro hemático
		Fosfatasa alcalina
		AST
		ALT
		Creatinina
		BUN
		Tiempo de protrombina (PT)
		Tiempo parcial de tromboplastina (TPT)
		Albúmina
		Glicemia
		Bilirrubinas diferenciales (total y directas)
		Antígeno carcinoembrionario
		Test de H pylori
		Perfil hepático
Seguimiento 0 a 2 años	Consultas	Gastroenterología
		Valoración nutricional
		Ac
	Laboratorio clínico	Cuadro hemático
		Fosfatasa alcalina
		AST
		ALT
		Creatinina
		BUN
		Tiempo de protrombina (PT)

Fase del tratamiento		Tipo de intervención
		Tiempo parcial de tromboplastina (TPT)
		Albúmina
		Glicemia
		Bilirrubinas diferenciales (total y directas)
		Antígeno carcinoembrionario
		Perfil hepático
	Endoscopia	Endoscopia de vías digestivas altas
	Imágenes	Tomografía computarizada de tórax
		Rx tórax
		Ultrasonografía endoscópica (USE)
		Gammaografía ósea (si la fosfatasa alcalina está alta)

- *Horizonte temporal*

El horizonte temporal de este AIP en el caso base corresponde a un año. Adicionalmente, se reportan las estimaciones del impacto presupuestal para los años 2 y 3, bajo el supuesto de la inclusión en el POS en el año 1.

- *Perspectiva*

La perspectiva de este AIP corresponde al tercero pagador, que en este caso es el sistema General de Seguridad Social en Salud.

- *Costos y métodos de costeo*

Se estimaron costos directos asociados a las nuevas tecnologías, las tecnologías actuales y el manejo de los eventos adversos secundarios al uso de éstas. Para la estimación de los costos se usaron las siguientes fuentes:

- Manuales ISS 2001+30% y SOAT.
- SISMED 2012 para medicamentos.
- Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos.

A continuación se explica en detalle el procedimiento de cálculo de los costos.

Identificación: se estimaron los costos de la radioterapia convencional en 2D y la radioterapia conformacional en 3D asociados a la indicación en cáncer gástrico. En la identificación de los eventos generadores de costos se consultó inicialmente a los expertos en radioterapia, gastroenterología y enfermería oncológica del Instituto Nacional de Cancerología, se revisaron guías internacionales de práctica clínica para cáncer gástrico de la National Comprehensive Cancer Network(13), del Scottish Intercollegiate Guidelines Network(19) y de la European Society for Medical Oncology(20) y el protocolo de manejo del paciente con cáncer del INC(18).

Cantidad y frecuencia de uso: para la estimación de la cantidad y la frecuencia de uso de cada recurso identificado, se consultó a los expertos en radioterapia, gastroenterología y enfermería oncológica del Instituto Nacional de Cancerología, debido a que no existe una guía de práctica clínica para cáncer gástrico en el contexto colombiano y la literatura consultada no hace referencia a las cantidades y frecuencia de uso de los eventos generadores de costo.

Para los casos de cáncer avanzado el costo de tratamiento anual fue ajustado a la probabilidad de supervivencia libre de recaída dado que este tipo de pacientes reciben este esquema de tratamiento hasta nueva recaída o muerte, para los casos tempranos se estimó el ciclo completo de tratamiento.

Valoración monetaria: la valoración monetaria se realizó usando los manuales ISS 2001 y SOAT para los procedimientos. La información reportada por el SISMED 2012 y las Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013 para los medicamentos. En caso de no encontrarse información para algún procedimiento o medicamento en las fuentes anteriormente mencionadas, se usó la información del Instituto Nacional de Cancerología.

Los costos de los eventos adversos reportados en las GPC utilizadas fueron actualizados a 2012 usando el Índice de Precios al Consumidor (IPC), informado por el DANE.

A continuación se presenta el procesamiento realizado en cada una de las fuentes de información para la obtención de los datos de costo usados en el análisis.

Manuales ISS 2001 y SOAT: los procedimientos identificados fueron expresados en unidades de valor relativo (UVR) para el manual ISS 2001+ 30%; y en número de salarios mínimos legales diarios para el manual SOAT. El valor de la UVR usado fue el determinado en el manual ISS 2001, teniendo en cuenta las variaciones de éste de acuerdo a las características de los procedimientos. Para el caso del manual SOAT, fue usado el valor del salario mínimo legal vigente para Colombia en el 2013 (\$19.650).

Para la estimación de los costos de los procedimientos quirúrgicos, se tuvo presente, que en los manuales se divide los servicios profesionales (cirujano, ayudante y anestesiólogo), los derechos

de sala y los materiales de sutura, por lo tanto, el costo del procedimiento correspondió a la suma de estos tres elementos. El costo de los derechos de sala y los materiales de sutura, estuvo de acuerdo al número de UVR del procedimiento para el manual ISS y al grupo quirúrgico para el manual SOAT.

Se realizó una homologación de los procedimientos identificados, entre los manuales ISS 2001 y SOAT.

Base SISMED: la metodología realizada para la estimación de los costos de los medicamentos a través de la base SISMED inicia verificando los medicamentos que se encuentran con tope de precio informado en las Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos.

Los medicamentos fueron codificados usando la clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC). Dado que un mismo principio activo puede tener varias presentaciones y ser producido por diferentes compañías farmacéuticas, se estimó un costo ponderado por dosis del medicamento usando como ponderador las unidades reportadas. Se estimó el costo por miligramo del medicamento

Para la estimación del costo ponderado por dosis, se desarrolló una herramienta en Excel que realiza el cálculo expresado en la siguiente fórmula:

$$C = \sum_{i=1}^n c_i \frac{n_i}{N}$$

Donde

C= costo por dosis ponderado

n = número de presentaciones del medicamento (la presentación quedo definida por los miligramos por tableta, vial, etc. y la marca, por lo tanto, una misma marca podía tener más de una presentación)

c_i = es el costo por dosis de la i-ésima presentación del medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

n_i = número de unidades reportadas para i-ésima presentación del medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

N= total de unidades reportadas para el medicamento

Para los medicamentos con precio tope por miligramo, se usó la información reportada en las Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013.

En las **Tabla 6** y en la **Tabla 7** se especifican los costos asociados a la radioterapia convencional en 2D y la radioterapia conformacional en 3D con sus respectivos costos complementarios de valoración previa, tratamiento y seguimiento de 0 a 2 años.

Tabla 6. Costos tratamiento actual de Radioterapia convencional en 2D

Procedimiento	Precio base	Precio mínimo	Precio máximo	Fuente
Valoración previa				
Consultas	\$ 251.200,00	\$90.160,00	\$117.209,00	(31,32)
Laboratorios	\$ 236.200,00	\$85.140,00	\$110.686,00	(31,32)
Exámenes diagnósticos	\$ 1.322.400,00	\$656.945,00	\$854.029,00	(31,32)
Imágenes	\$794.900,00	\$288.315,00	\$374.810,00	(31,32)
Tratamiento				
Consultas	\$ 342.900,00	\$121.980,00	\$158.576,00	(31,32)
Laboratorios	\$ 944.800,00	\$340.560,00	\$442.744,00	(31,32)
Exámenes diagnósticos	\$ 39.676,00	\$30.520,00	\$39.676,00	(31,32)
Radioterapia 2D + quimioterapia	\$5.007.136,00	\$5.147.299,00	\$6.170.760,00	(31,32)
Seguimiento 0 a 2 años	\$ 1.776.800,00	\$674.865,00	\$877.329,00	(31,32)

Tabla 7. Costos tratamiento a evaluar Radioterapia conformacional en 3D

Procedimiento	Precio base	Precio mínimo	Precio máximo	Fuente
Valoración previa				
Consultas	\$251.200,00	\$90.160,00	\$117.209,00	(31,32)
Laboratorios	\$236.200,00	\$85.140,00	\$110.686,00	(31,32)
Exámenes diagnósticos	\$1.322.400,00	\$656.945,00	\$854.029,00	(31,32)
Imágenes	\$794.900,00	\$288.315,00	\$374.810,00	(31,32)
Tratamiento				
Consultas	\$342.900,00	\$121.980,00	\$158.576,00	(31,32)
Laboratorios	\$944.800,00	\$340.560,00	\$442.744,00	(31,32)
Exámenes diagnósticos	\$ 39.676,00	\$30.520,00	\$39.676,00	(31,32)
Radioterapia 3D + quimioterapia	\$9.726.136,00	\$8.177.224,00	\$10.109.662	(35)
Seguimiento 0 a 2 años	\$1.776.800,00	\$674.865,00	\$877.329,00	(31,32)

- *Modelo*

Datos del modelo:

En la **Tabla 8** y en la **Tabla 9** se muestran las probabilidades de eventos adversos de acuerdo a las tecnologías evaluadas y los costos del tratamiento de éstos.

Tabla 8. Probabilidad de eventos adversos de acuerdo a la tecnología

Variables	Riesgo evento tecnología actual	Riesgo evento tecnología nueva
Evento adverso	Probabilidad riesgo evento tecnología actual	Probabilidad riesgo evento tecnología nueva
Gastrointestinales (náuseas y vómito)	33% *	15%†
Hematológicos (neutropenia)	54% *	19% †
*Buergy D, Lohr F, Baack T, Siebenlist K, Haneder S, Michaely H, et al. Radiotherapy for tumors of the stomach and gastroesophageal junction--a review of its role in multimodal therapy. RadiatOncol. 2012;7:192.(27) †Costa WL, Coimbra FJ, Fogaroli RC, Ribeiro HS, Diniz AL, Begnami MD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy after d2-lymphadenectomy for gastric cancer: the role of n-ratio in patient selection. results of a single cancer center. RadiatOncol. 2012;7:169.(15)		

Tabla 9. Costo de eventos adversos

Descripción	Precio mínimo	Precio medio	Precio máximo	Fuente
Eventos gastrointestinales (náuseas y vómitos)	\$503.191	\$1.204.016	\$2.325.221	(33)
Eventos hematológicos (neutropenia)	\$3.676.233	\$4.595.292	\$5.514.350	(34)

Escenarios: en el año 2000, de 40 sitios con radioterapia externa, 26 eran cobaltoterapias, 14 eran aceleradores lineales y de estos, 11 disponían de equipos para planeación (10 de ellos simulación convencional). Esto representa un potencial de uso de la nueva tecnología para ese año de 35% (14/40) (28).

En el año 2005, de 42 aparatos de radioterapia externa en el país, había 15 aceleradores lineales que pueden ser usados para RT 3D e IMRT. Esto representa un potencial de uso de la nueva tecnología para ese año de 35,7% (15/42) (29).

Debido a que no se conocen estadísticas más recientes de los equipos de radioterapia, se iniciaron los escenarios en un 20% para el 2014, aumentando a 45% y 50% en los años 2015 y 2016 del modelo.

RESULTADOS

En la tabla 11 se muestran los resultados del impacto al presupuesto para una participación del 20%. El remplazo de la radioterapia convencional por la radioterapia 3D en cáncer gástrico, tendría un impacto en el presupuesto de salud en el primer año de implementación de \$785.075.689,49 y \$1.177.613.534, para una participación del 20% y 30% respectivamente. La evidencia reportada en los estudios muestra una ventaja de la radioterapia conformacional en 3D en términos de supervivencia, conservación de tejidos sanos adyacentes, mayor precisión de dosis en el volumen blanco y una reducción en los eventos adversos.

Tabla 11. Impacto de la radioterapia 3D en cáncer gástrico en relación a la participación en el mercado

Impacto Presupuestal (Escenario 1) AÑO 1	Impacto Presupuestal (Escenario 2) AÑO 1
Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 20%	Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 30%
\$ 785.075.689,49	\$ 1.177.613.534,23

REFERENCIAS

1. International Agency for Research on Cancer –IARC-. GLOBOCAN <http://www.globocan.iarc.fr2008> [18-Nov-2013].
2. Instituto Nacional de Salud, Observatorio Nacional de Salud. Primer Informe ONS, aspectos relacionados con la frecuencia de uso de los servicios de salud, mortalidad y discapacidad en Colombia, 2011. Bogotá D.C., Colombia: Imprenta Nacional de Colombia; 2013.
3. Lu JJ, Brady LW, Abitbol AA. Radiation oncology : an evidence-based approach. Berlin: Springer; 2008. xx, 675 p. p.
4. Instituto Nacional de Cancerología. Protocolo de manejo del pacientes con cáncer <http://www.cancer.gov.co> [11-Nov-2013].
5. American Cancer Society. Radioterapia: una guía para pacientes y sus familias 2013.
6. American Cancer Society. Principios de radioterapia. 2012.
7. Pelayo C. Radioterapia externa: Lo que el médico general debe saber. Revista Médica Clínica Las Condes. 2013;24(4):705-15.
8. Rodríguez J, Bouso B, González M, López-Pardo E, Reza M, Sánchez L, et al. Efectividad y Seguridad de los Planificadores en 3D frente a los Planificadores en 2D y 2'5D en Oncología Radioterápica. . In: (SERGAS) AdedtsdGA-tSXdPSyASXdSGdS, editor. Santiago de Compostela1999.
9. Comisión de Regulación en Salud. Acuerdo número 029 de 2011. República de Colombia.
10. Romero M, Cañon O, Bueno J, Nuñez R, Rodríguez C, Rodríguez Melo C, et al. Efectividad, seguridad, y análisis económico de la radioterapia conformacional en abdomen y la radioterapia conformacional 3d-crt en tórax en el tratamiento del cáncer. UNIDAD ADMINISTRATIVA ESPECIAL COMISIÓN DE REGULACIÓN EN SALUD UAE–CRES. 2011.
11. Pombar M, Iglesias, A., García J, Gonzáles E, Ruano A. Planificadores 3D y simulación virtual del tratamiento. Situación en España. Supervivencia asociada a su aplicación. In: Servicio Gallego de Saúde AdadtsdG, editor. Santiago de Compostela: Avalia-t; 2003.
12. Morganti AG, Di Castelnuovo A, Massaccesi M, Cellini F, Cilla S, Macchia G, et al. Planning comparison between standard and conformal 3D techniques in post-operative radiotherapy of gastric cancer: a systematic review. Br J Radiol. 2013;86(1029):20130274.
13. Soyfer V, Corn BW, Melamud A, Alani S, Tempelhof H, Agai R, et al. Three-dimensional non-coplanar conformal radiotherapy yields better results than traditional beam arrangements for adjuvant treatment of gastric cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;69(2):364-9.
14. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med. 2001;345(10):725-30.

15. Costa WL, Coimbra FJ, Fogaroli RC, Ribeiro HS, Diniz AL, Begnami MD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy after d2-lymphadenectomy for gastric cancer: the role of n-ratio in patient selection. results of a single cancer center. *Radiat Oncol*. 2012;7:169.
16. Ringash J, Khaksart SJ, Oza A, Couture J, Japp B, Moore M, et al. Post-operative radiochemotherapy for gastric cancer: adoption and adaptation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2005;17(2):91-5.
17. Liu G, Bair R, Bair E, Liauw S, Koshy1 M. Clinical Outcomes for Gastric Cancer Following Adjuvant Chemoradiation Utilizing Intensity Modulated Radiation Therapy *International Journal of Radiation Oncology * Biology * Physic*. 2012;84(3 supplement):s318 - s9.
18. Tsang WK, Leung SF, Chiu SK, Yeung WW, Ng EK, Yeo W, et al. Adjuvant chemoradiation for gastric cancer: experience in the Chinese population. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007;19(5):333-40.
19. Bernal O, J F. Sistemas de información en el sector salud en Colombia. . *Rev Gerenc Polit Salud*, Bogotá, Colombia. 2011.
20. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Gastric Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11:531-46
21. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico www.cancer.gov.co2010 [01-Nov-2013].
22. Buitrago L, Gamboa O, Pinzón C. Efectos de edad periodo y cohorte para la mortalidad por cáncer de mama, próstata, pulmón, cuello uterino y gástrico. Colombia, 1980 a 2009. . Documento de trabajo. 2013.
23. Piñeros M, Ferlay J, Murillo R. Cancer incidence estimates at the national and district levels in Colombia. *Salud Publica Mex*. 2006;48(6):455-65.
24. Universidad del Valle. Registro Poblacional de Cáncer de Cali. <http://rpcc.univalle.edu.co/es/index.php>. [01-Nov-2013].
25. Scottish Intercollegiate Guidelines Network S. Management of oesophageal and gastric cancer: A national clinical guideline <http://www.sign.ac.uk2006> [10-Nov-2013].
26. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi57-63.
27. Buergy D, Lohr F, Baack T, Siebenlist K, Haneder S, Michaely H, et al. Radiotherapy for tumors of the stomach and gastroesophageal junction--a review of its role in multimodal therapy. *Radiat Oncol*. 2012;7:192.
28. Instituto Nacional de Cancerología, Ministerio de Protección Social, OPS/OMS. Evaluación de los servicios de radioterapia en Colombia. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17322s/s17322s.pdf2005>.

29. Reyes S. Caracterización de la radiología, imagenología y medicina nuclear en Colombia. 2006.
30. Tarifario SISMED 2012. Colombia. Available from: <http://www.sispro.gov.co/?ReturnUrl=http://websvr.sispro.gov.co:80/sismed>.
31. Manual Tarifario ISS. Acuerdo 256 2001 Colombia. Available from: <http://lexsaludcolombia.files.wordpress.com/2010/10/tarifas-iss-2001.pdf>.
32. Manual Tarifario SOAT. Decreto 2433 del 31 de diciembre de 1996. Colombia 2010 Available from: <http://consultorsalud.com/component/content/article/120-manual-soat-2010>.
33. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología-FEDESALUD. Guía de Atención Integral para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata. Colombia 2013.
34. Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos. Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013.
35. Tarifario Instituto Nacional de Cancerología 2012.