

Cáncer de mama: costo-efectividad de la determinación de receptores hormonales y tratamiento adyuvante con tamoxifeno en estadios I y II

Dres. Javier Pintos¹, Ana Pérez-Galán²

Resumen

Introducción: El objetivo del presente trabajo fue estimar los costos de la determinación de receptores hormonales en cáncer de mama en estadios I y II en relación a los beneficios clínicos y riesgos del tratamiento con tamoxifeno en mujeres con tumores positivos para receptores estrogénicos (RE+).

Metodología: Se estimaron los efectos del tratamiento adyuvante con tamoxifeno en mujeres con cáncer mamario RE+ a partir de los meta-análisis publicados en la última década. Se estimaron los costos de la determinación de RE, de hormonoterapia, quimioterapia, así como el costo promedio del tratamiento de recurrencias, a partir de los datos obtenidos del CASMU. Se compararon los efectos del tratamiento y los costos con el escenario hipotético en que el tamoxifeno no sea utilizado como adyuvante.

Resultados: Se estimó que de cada 200 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en estadio I o II, la terapia con tamoxifeno durante cinco años (20mg/día) evitaría la aparición de 21 recurrencias en cinco años, comparado con el no uso de tamoxifeno como adyuvante. La institución agregaría un gasto de 20.000 dólares derivado de la determinación de 200 RE y evitaría un costo de 130.505 dólares procedente del tratamiento de las 21 recurrencias evitadas.

Discusión: La determinación de RE y el tratamiento adyuvante con tamoxifeno en mujeres con tumores RE+ es altamente beneficioso para las pacientes, con una sustancial reducción en el riesgo de recurrencia y de muerte. Sumado a este beneficio, la determinación de RE permite disminuir gastos a las instituciones médicas, fundamentalmente mediante la prevención de recurrencias.

Palabras clave: Neoplasmas de la mama
Receptores de progesterona
Tamoxifen
Análisis de costo-beneficio
Uruguay

1. Candidato a Ph.D. en Epidemiología y Bioestadística. División de Epidemiología. Departamento de Oncología. Universidad McGill, Montreal, Canadá.

2. Especialista en Administración de Servicios de Salud. Asistente de Medicina Preventiva y Social. Adjunto de Proyectos de la Dirección General del CASMU.
Institución responsable: Centro de Asistencia del Sindicato Médico

del Uruguay (CASMU).

Correspondencia: Dra. Ana Pérez. Asilo 3336 – Dirección General del CASMU, Montevideo-Uruguay.

E-mail: aperez@mednet.org.uy

Recibido: 4/2/00.

Aceptado: 2/6/00.

Revisado: 30/6/00.

Introducción

En los últimos 40 años se asiste a un desarrollo importante en el mundo del número y complejidad de los procedimientos de diagnóstico y terapéutica, a un aumento de la demanda de los servicios de salud, y a una superespecialización de los recursos humanos del sector salud⁽¹⁾.

En respuesta a este fenómeno, en los países más industrializados se ha desarrollado en las dos últimas décadas la evaluación de tecnologías en salud (ETS), en vinculación directa con el creciente aumento en los costos de la atención y la introducción de una gran variedad de tecnologías médicas de eficacia no siempre comprobada⁽²⁻⁵⁾.

La evaluación de tecnologías en salud puede ser definida como una estrategia⁽²⁾ que comprende el análisis exhaustivo y crítico de la evidencia científica, que valora beneficios, riesgos y costos de las tecnologías, y que se concreta en recomendaciones destinadas a los responsables de tomar decisiones en un macro o micronivel sanitario.

Para muchos autores el concepto de tecnologías en salud es muy amplio, e incluye fármacos, equipos, procedimientos médicos y quirúrgicos, así como programas en salud pública, que pueden ser utilizados en la promoción de salud, prevención, diagnóstico, tratamiento o rehabilitación sanitaria. Es en el marco de esta estrategia de evaluación de tecnologías que se ha preparado este documento.

Cáncer de mama

El cáncer mamario es el neoplasma maligno de más alta incidencia y mortalidad en la población femenina uruguaya^(6,7). Se estima que en 1991 se diagnosticaron 2.444 casos, con una tasa anual ajustada por edad de 112 por 100.000 mujeres⁽⁶⁾, una de las más altas del mundo⁽⁸⁾. La incidencia aumenta con la edad, y los principales factores de riesgo identificados comprenden, entre otros, menarca temprana, menopausia tardía, y primer embarazo a término tardío⁽⁹⁾.

Uno de los factores de riesgo más importantes es la historia familiar de cáncer mamario, sobre todo a temprana edad. La mayoría de los tumores con alta agregación familiar están asociados con mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2⁽¹⁰⁾. Entre los factores de riesgo modificables se encuentra la dieta, que ha sido extensamente estudiada en nuestro medio. Existen investigaciones epidemiológicas en Uruguay que han mostrado que el alto consumo de grasas, carnes rojas y carnes fritas o asadas, está asociado con un aumento del riesgo de cáncer mamario^(11,12), mientras que la ingesta de alimentos ricos en fibras y en fitoestrógenos está asociada con una reducción del riesgo^(13,14).

El tamoxifeno y el cáncer de mama

El tratamiento del cáncer de mama en estadios tempranos comprende la cirugía, ya sea sola o más frecuentemente en combinación con la radioterapia, quimioterapia u hormonoterapia, o ambas. Muchos tumores son estrógeno-dependientes, por lo que las drogas antiestrogénicas, como el tamoxifeno, ayudan a aumentar las chances de remisión del tumor y a reducir la aparición de recurrencias. El tamoxifeno se usa rutinariamente desde los años 70 para el tratamiento de estadios avanzados y recurrencias de cáncer mamario, y partir de los 80 se ha utilizado como adyuvante para el tratamiento del tumor primario en estadios tempranos⁽¹⁵⁾.

El tamoxifeno y sus metabolitos activos son considerados moduladores selectivos del receptor estrogénico, y el fármaco actúa como agonista parcial de este receptor⁽¹⁶⁾. La actividad agonista del tamoxifeno explica sus efectos beneficiosos sobre la densidad mineral ósea y la concentración de lipoproteínas plasmáticas, así como la proliferación del endometrio. La actividad antagonista es considerada la responsable de inhibir el crecimiento tumoral.

El tratamiento adyuvante con tamoxifeno del cáncer mamario reduce sustancialmente el riesgo de recurrencias y de muerte en aquellas mujeres con tumores con alta concentración de receptores estrogénicos (RE). Estos beneficios serán desarrollados en más detalle en próximas secciones. La respuesta terapéutica al tamoxifeno, incluyendo la regresión tumoral y el riesgo de recurrencia, depende de la concentración de RE en el tumor⁽¹⁷⁾.

Otros beneficios de la terapia con tamoxifeno incluyen la reducción de la concentración del colesterol total, de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), el aumento de la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas, y una marcada disminución de incidencia de cáncer en la mama contralateral⁽¹⁸⁾. Este efecto llevó a que se realizaran ensayos clínicos para estudiar el efecto preventivo del fármaco en mujeres con muy alto riesgo de desarrollar cáncer primario de mama⁽¹⁹⁾.

Si bien el tamoxifeno es un fármaco bien tolerado por la mayoría de las pacientes, existen efectos adversos importantes. El más grave es el aumento de la incidencia de cáncer endometrial: la terapia con tamoxifeno duplica el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio. Sin embargo, la reducción del riesgo de cáncer en la mama contralateral es por lo menos dos veces superior al aumento del riesgo de cáncer de endometrio⁽²⁰⁾. Otros efectos adversos incluyen sangrados vaginales y aumento del riesgo de fenómenos tromboticos profundos y venosos superficiales⁽¹⁹⁾.

Objetivo

El objetivo del presente estudio fue evaluar el costo-efec-

tividad de la determinación de receptores hormonales (RH) en pacientes con diagnóstico de cáncer primario de mama en estadios I y II y del tratamiento adyuvante con tamoxifeno en los casos en que esta determinación resulte positiva. Se estimaron las ventajas y desventajas de tal determinación a través del análisis de la situación que se plantea en el Centro de Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay (CASMU), institución de asistencia médica colectiva (IAMC) que atiende en forma integral a 270.000 usuarios.

Metodología

En la medida que existen algunas discrepancias en la literatura respecto a las definiciones utilizadas en el área de evaluación económica en salud, a continuación se explicitan las principales definiciones en las que se basó el presente estudio, de acuerdo con lo desarrollado por Battista y colaboradores⁽¹⁾:

- * Costo-efectividad: compara las diferencias en costos con las diferencias en efectos, alcanzadas por dos o más intervenciones. Los efectos son habitualmente medidos en términos de prevención, remisión de la enfermedad, sobrevivencia, retorno al trabajo o a las actividades cotidianas. (Indicadores de morbilidad, mortalidad, casos tratados, etcétera).
- * Costo-beneficio: los efectos no son medidos en términos de salud, sino en términos monetarios. Se cuantifica el beneficio económico de la utilización de distintas alternativas.
- * Costo-utilidad: relaciona las diferencias entre costos y años de vida ganados ajustados por utilidad, producidos por dos o más intervenciones. Se utilizan distintos métodos para asignar valores de utilidad económica a los estados de salud, siendo el más común el asignar un valor de calidad de vida a los años de vida ganados.

El presente trabajo es un estudio de costo-efectividad: estimación de los efectos en salud, medido en términos de recurrencias evitadas, en relación a la carga económica invertida para obtener dichos efectos.

Se estimaron los costos de la determinación de RE y los beneficios y riesgos del tratamiento adyuvante con tamoxifeno en estadios I y II de cáncer de mama, y se compararon con los costos y los resultados del hipotético escenario en que el tamoxifeno no se utilice como tratamiento adyuvante en estadios I y II. Esta situación hipotética no se corresponde con la realidad de las instituciones de salud del país, dado que en muchos casos el tamoxifeno es utilizado en estadios tempranos de la enfermedad como terapia adyuvante a pesar de no existir deter-

minación de RE. La limitación de utilizar un escenario hipotético será analizada con más detalle en la sección de discusión.

Tasas de sobrevida y recurrencias

Para determinar las diferencias en tasa de sobrevida y en tasa de recurrencias, se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline y Cancerlit. Se seleccionaron los ensayos clínicos publicados entre 1991 y 1999 que compararon tratamiento adyuvante con tamoxifeno versus placebo (control) –ya sea tamoxifeno como único adyuvante versus no adyuvante, o tamoxifeno más quimioterapia versus sólo quimioterapia– según la presencia de RE en el tumor.

De todos las referencias encontradas, la más comprensiva es el meta-análisis de 55 ensayos clínicos randomizados que estudiaron la administración de tamoxifeno como terapia adyuvante en estadios tempranos (I y II) de cáncer de mama⁽²⁰⁾, realizada por el Early Breast Cancer Trialists' Group (EBCTG). Los autores del EBCTG consideran que estos 55 estudios, que comprenden 37.000 mujeres, representan 87% de la evidencia mundial sobre el tema.

Distribución etaria de las pacientes con cáncer de mama

Se analizó la distribución etaria de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en estadios I y II, y la proporción de tumores con nódulos linfáticos metastásicos, dado que la probabilidad de que un tumor mamario sea RE positivo (RE+) depende de la edad de la paciente, y que el beneficio terapéutico del tamoxifeno es algo superior en mujeres con nódulos linfáticos metastásicos⁽²⁰⁾. La cantidad de casos anuales y su distribución etaria se estimó a partir de la base informatizada de historias clínicas del CASMU, que codifica exclusivamente las variables del resumen del egreso de sanatorio de historias clínicas del CASMU, abarcando el período de octubre 1997 a setiembre 1998. Lamentablemente esta base de datos no registra la presencia o ausencia de nódulos metastásicos, por lo que la estimación de la proporción de cánceres de mama con nódulos positivos se hizo a partir del meta-análisis del EBCTG.

Estimación de costos

Se estimaron los costos institucionales de los siguientes parámetros: determinación de RE, hormonoterapia adyuvante, quimioterapia adyuvante, así como el costo promedio del tratamiento de las recurrencias de cáncer mamario. Con este fin se obtuvieron los datos necesarios de documentos internos del sector presupuestos y costos del área contable y del sector venta de servicios del CASMU, correspondientes al mes de julio de 1999.

Resultados

En el período estudiado, que abarcó un año, se diagnosticaron en el CASMU aproximadamente 200 casos de cáncer mamario en estadios I o II, 20% de los cuales se presentaron en mujeres menores de 50 años. Del total, estimamos que 60% presentaron nódulos linfáticos metastásicos⁽²⁰⁾ al momento del diagnóstico. Estos datos se resumen en la tabla 1.

Proporción de tumores RE+ según edad

La concentración de RE en tumores mamaros está determinada principalmente por la edad: la prevalencia de tumores RE+ aumenta con la edad de diagnóstico. Aproximadamente 50% de los casos diagnosticados por debajo de 50 años de edad son RE+, mientras que cerca de 75% de los mayores de 50 son RE+. Utilizando estos porcentajes, estimamos que una institución como el CASMU diagnostica anualmente un promedio de 140 casos de cáncer mamario con tumores RE+, 20 de los cuales se desarrollan en mujeres menores de 50 años. De los 60 tumores RE negativos (RE-), 20 se diagnostican en mujeres menores de 50 y el resto en mujeres de 50 o más años de edad (tabla 1).

Se debe resaltar que la definición de RE “negativo” o “positivo” es arbitraria, dado que todas las técnicas miden la concentración de receptores en una escala cuantitativa o semicuantitativa. Cualquiera sea la técnica utilizada –el “binding” y la inmunohistoquímica son las más extendidas– se recomienda que los laboratorios informen los resultados no solamente como “positivo” o “negativo”, sino que también informen los valores absolutos de la concentración, e informen el valor de corte que separa los positivos de los negativos⁽²¹⁾. Incluso hay autores que subdividen los resultados RE positivos en RE+, y RE++, dado que la respuesta a la terapia hormonal está

correlacionada con la concentración de RE.

Resultados del tratamiento adyuvante con tamoxifeno

El beneficio del tratamiento con tamoxifeno, medido en años de vida sin enfermedad evidente y años de vida ganados, fue estimado en base al meta-análisis del grupo EBCTCG⁽²⁰⁾. A partir de este trabajo, existe consenso en que el tratamiento adyuvante continuado con tamoxifeno durante cinco años es más beneficioso que durante uno, dos, o tres años, y los riesgos no aumentan sustancialmente. No existe evidencia en cuanto a que la prolongación del tratamiento más allá de los cinco años aumente el beneficio. En lo que respecta a la dosificación, se considera que la dosis óptima es 20 mg/día. Por tanto, la estimación de tiempo de sobrevida y tiempo libre de enfermedad (TLE) se hizo tomando en cuenta el meta-análisis de los ensayos clínicos que estudiaron el consumo diario de tamoxifeno durante cinco años.

Enfermedad con tumores pobres en RE (RE-). Las mujeres diagnosticadas en estadio I o II con tumores pobres en RE se benefician muy poco con el tratamiento adyuvante con tamoxifeno. Este beneficio, aunque pobre, puede ser debido a que algunos de los tumores diagnosticados como RE- son en realidad falsos negativos. De todas maneras, todos los protocolos terapéuticos revisados⁽²²⁻²⁴⁾ recomiendan no usar terapia hormonal como tratamiento adyuvante en mujeres con enfermedad RE-.

Enfermedad con tumores ricos en RE (RE+). Las mujeres con tumores RE+ se benefician sustancialmente con terapia hormonal adyuvante, ya sea evaluando el beneficio en términos de prolongación del tiempo de sobrevida como del TLE. Este beneficio se da en mujeres con nódulos axilares positivos o negativos, y es similar cuando se com-

Tabla 1. Distribución estimada de casos de cáncer de mama diagnosticados en estadios I y II, según grupo etario, presencia de nódulos metastásicos, y determinación de RE (CASMU, un año)

Grupo etario (en años)	Nódulos metastásicos		Total	
	Ausentes	Presentes		
Menores de 50	RE negativo	8	12	20
	RE positivo	8	12	20
	Subtotal	16	24	40
50 y más	RE negativo	16	24	40
	RE positivo	48	72	120
	Subtotal	64	96	160
Total	80	120	200	

para tamoxifeno versus no tamoxifeno que cuando se compara quimioterapia más tamoxifeno versus quimioterapia sola como adyuvante.

Los beneficios de la terapia con tamoxifeno tienden a aumentar con la edad. El meta-análisis publicado en 1992⁽²⁵⁾ sugería que las mujeres menores de 50 años (o premenopáusicas) no se beneficiaban con terapia hormonal de uno o dos años de duración, probablemente debido al alto tenor de estrógenos en estas mujeres. Es de destacar que existía poca información sobre el tratamiento durante cinco años. Los hallazgos del último meta-análisis⁽²⁰⁾, que incluye más información con terapia hormonal durante cinco años, muestran que las mujeres premenopáusicas con tumores RE+ también se benefician sustancialmente con terapia adyuvante con tamoxifeno.

A los propósitos de nuestro análisis –estimación de costo-efectividad– los resultados útiles son aquellos que muestran diferencias en tiempo de supervivencia y TLE. En el meta-análisis estos resultados están discriminados según presencia o ausencia de nódulos metastásicos. Lamentablemente, con los datos publicados en el referido artículo no es posible extraer información sobre diferencias en supervivencia y TLE según grupo etario. En la tabla 2 se resumen las diferencias en riesgo de muerte y riesgo de recurrencia cinco y diez años después del diagnóstico, para los ensayos clínicos que compararon cinco años de terapia adyuvante con tamoxifeno (sola o en adición a la quimioterapia) versus el no uso de tamoxifeno (ya sea ninguna terapia adyuvante o sólo quimioterapia). Se presentan los resultados sólo para mujeres con tumores RE+, dado que la diferencia en pacientes con tumores RE- es casi nula.

De los datos presentados en la tabla 2, se puede inferir que el tratamiento adyuvante con tamoxifeno en mujeres con tumores RE+ es más beneficioso para reducir el riesgo de recurrencia que para reducir la mortalidad por cáncer, sobre todo en los primeros cinco años.

A partir de los resultados presentados en la tabla 2 podemos estimar que en promedio, de cada 100 mujeres diagnosticadas con cáncer mamario RE+ y sin nódulos metastásicos, el tratamiento adyuvante con tamoxifeno va a prevenir la aparición de 12,5 recurrencias en los primeros cinco años. También estimamos que de cada 100 mujeres diagnosticadas con cáncer mamario RE+ y con nódulos metastásicos, la terapia hormonal adyuvante va a prevenir la aparición de 17,3 recurrencias en el mismo período. Pasados los cinco años, la diferencia en el riesgo de recurrencia permanece más o menos constante.

Análisis de costo-efectividad

Como ya fue expresado en la sección de metodología, se comparan dos escenarios:

- i) determinación de RE y tratamiento adyuvante con tamoxifeno en pacientes con tumores RE+ en estadios I y II;
- ii) escenario hipotético en el que no se realiza la determinación de RE, y en que el tamoxifeno no se utiliza como tratamiento adyuvante en estadios I y II.

En la tabla 3 se comparan estos dos escenarios para mujeres con tumores RE+. A partir de la distribución etaria y de

Tabla 2. Proporción de mujeres¹ con tumores RE positivos libres de enfermedad y sobrevivientes, según terapia adyuvante con tamoxifeno

Proporción mujeres (RE+) libres de recurrencias 5 y 10 años después del diagnóstico:						
	5 años			10 años		
	Tamoxifeno	Control	Diferencia	Tamoxifeno	Control	Diferencia
Sin nódulos	87,4%	74,9%	12,5%	79,2%	64,3%	14,9%
Con nódulos	75,6%	58,3%	17,3%	59,7%	44,5%	15,2%
Proporción mujeres (RE+) sobrevivientes 5 y 10 años después del diagnóstico:						
	5 años			10 años		
	Tamoxifeno	Control	Diferencia	Tamoxifeno	Control	Diferencia
Sin nódulos	91,8%	88,3%	3,5%	78,9%	73,3%	5,6%
Con nódulos	80,1%	74,2%	5,9%	61,4%	50,5%	10,9%

¹ Adaptado de EBCTG⁽²⁰⁾

Tabla 3. Estimación del número de recurrencias a cinco años del diagnóstico del cáncer primario, en mujeres con tumores RE positivos

Uso de tamoxifeno como terapia adyuvante en mujeres con tumores RE+					
	Número de casos	Número de mujeres sin recurrencias	Número de recurrencias	Años-mujer de tratamiento con tamoxifeno ¹	
Sin nódulos	56	49	7	(49x5 + 7x2,5)	
Con nódulos	84	63,5	20,5	(63,5x5 + 20,5x2,5)	
Total	140	112,5	27,5	631,25	
No uso de tamoxifeno como terapia adyuvante en mujeres con tumores RE+					
	Número de casos	Número de mujeres sin recurrencias	Número de recurrencias	Años-mujer de tratamiento con tamoxifeno	
Sin nódulos	56	42	14	0	
Con nódulos	84	49	35	0	
Total	140	91	49	0	

1. Años-mujer de tamoxifeno: se calculó estimando cinco años-mujer por paciente que no presenta recurrencia en cinco años, y 2,5 años-mujer por paciente que fue diagnosticada con una recurrencia en el mismo período.

la cantidad de casos con nódulos metastásicos de las pacientes diagnosticadas anualmente en el CASMU (tabla 1), estimamos que de cada 200 tumores examinados, 140 serían clasificados como RE+.

La tabla 3 presenta el número de recurrencias esperado en cinco años para mujeres con tumores RE+, y los años-mujer de terapia con tamoxifeno para cada uno de los dos escenarios. El número de recurrencias a cinco años del diagnóstico inicial fue calculado a partir del riesgo de recurrencia según presencia de nódulos metastásicos para cada uno de los dos escenarios.

En el primer escenario, el CASMU realizaría 200 determinaciones de RE, de las cuales 140 serían RE+. Estas 140 mujeres con tumores RE+ recibirían terapia adyuvante con tamoxifeno, sumada o no a la quimioterapia. En los primeros cinco años, en este escenario, dicha institución debería administrar tamoxifeno durante 631,25 años-mujer a una dosis diaria de 20 mg.

Durante esos cinco años, estimamos que se diagnosticarían en promedio 27,5 recurrencias (tabla 3), en lugar de las 49 que se diagnosticarían en el caso de no usar tamoxifeno como terapia adyuvante (segundo escenario). Por tanto desde el punto de vista de los resultados clínicos, la determinación de RE en 200 tumores en un año y el tratamiento adyuvante con tamoxifeno en mujeres con tumores RE+ evitaría 21,5 recurrencias en los cinco años siguientes a la determinación, y un importante número de

mueres prevenibles.

La aparición de recurrencias de esta enfermedad, más allá del impacto que representa para la paciente, es uno de los elementos principales en el análisis de los costos generados. Como presunción, y para simplificar el análisis, vamos a considerar que una vez que se hace diagnóstico de enfermedad recurrente, los costos de tratamiento y la sobrevivida son similares en aquellas mujeres que recibieron tamoxifeno antes de la recurrencia que en las que no lo recibieron.

En lo que refiere a costos, en el primer escenario el CASMU debería hacerse cargo del costo de la determinación de RE para 200 tumores en el primer año*, y evitaría los gastos derivados del tratamiento de 21,5 recurrencias durante los cinco años siguientes. Los costos promedio de la determinación de receptores hormonales son de 100 dólares, y de acuerdo con lo analizado para el CASMU el tratamiento de una paciente con recurrencia de cáncer mamario representa un valor promedio de 6.070 dólares+.

* Este estudio tiene precios variables en nuestro medio según la técnica utilizada, pero aun en sus niveles inferiores su valor es diez veces mayor al de la realización de la misma determinación en Canadá.

+ Se estima a partir del supuesto que una recurrencia requerirá cuatro consultas con especialista y dos internaciones de seis días cada una en un año.

En suma, se prevé un incremento en gastos de 20.000 dólares por concepto de determinación de 200 RE en un año, y 140 pacientes serían tratadas con tamoxifeno 20 mg/día durante cinco años. Este tratamiento ocasionaría la prevención de 21,5 recurrencias y evitaría el gasto de 130.505 dólares en los cinco años siguientes (6.070 dólares por 21,5).

Otros elementos a tener en cuenta en el primer escenario desde el punto de vista de la afectación económica de la institución son:

- * la terapia con tamoxifeno de estas pacientes
- * los ingresos provenientes por concepto de copagos en la provisión de medicamentos y la realización de estudios complementarios de acuerdo con la normativa de las IAMC.

De acuerdo con las estimaciones realizadas es razonable pensar que estos ingresos y egresos se anulen, por lo que se los ha excluido de la estimación de diferencias en costos entre los dos escenarios.

En lo que respecta a costos de la determinación de receptores, el precio presentado representa un valor promedio de los precios de los distintos métodos de determinación concomitante de RE y de receptores de progesterona (RP) en nuestro medio. La utilidad de la determinación de RP será analizada en más detalle en la próxima sección.

Desde el punto de vista de la afectación económica de las pacientes, esta alternativa en discusión implica asumir los costos de los copagos por concepto de medicación ambulatoria y eventualmente por la realización de técnicas de diagnóstico.

Discusión

En la literatura médica existe amplio consenso en que la determinación de RE y el tratamiento adyuvante con tamoxifeno en mujeres con tumores RE+ es muy beneficioso para las pacientes diagnosticadas en estadios I y II.

De acuerdo con la revisión de la literatura médica, el presente análisis de costo-efectividad que se plantea en nuestro país no tiene antecedentes entre los reportes de evaluación de tecnologías, posiblemente debido al bajo costo que la determinación de receptores hormonales tiene en los países desarrollados.

La principal limitación del presente estudio es que uno de los escenarios utilizados en la comparación es hipotético: el no uso de terapia adyuvante con tamoxifeno. Esta situación hipotética no se corresponde con la realidad de las instituciones médicas que no realizan determinación de RE. A pesar de no contar con la valiosa información de la concentración tumoral de RE, en muchos casos se realiza igualmente terapia adyuvante con tamoxifeno o con

quimioterapia.

En este escenario operacional, más próximo a la realidad, la indicación de hormonoterapia o quimioterapia, o ambos, sin determinación de RE se realiza siguiendo criterios clínico-patológicos no siempre bien definidos. En el mejor de los casos va a existir un cierto grado de error, que se traducirá en la indicación de tamoxifeno cuando su eficacia terapéutica es muy baja, en la indicación de quimioterapia cuando el tamoxifeno es igualmente efectivo, o en la no indicación de terapia adyuvante en situaciones en que la terapia hormonal es beneficiosa. Esta situación en que el clínico debe decidir a ciegas se traducirá en una disminución de los beneficios potenciales para las pacientes y en un aumento de costos para las instituciones médicas, dado que se deberán atender recurrencias evitables, y habrá una sobreindicación de quimioterapia concomitantemente con una subindicación de hormonoterapia con tamoxifeno. La cuantificación de esta desviación sólo podría ser confirmada mediante un estudio retrospectivo de casos clínicos que incluya la determinación tumoral de RE.

Es probable que los beneficios clínicos y la reducción de gastos que presentamos en la comparación con un escenario hipotético sean una sobrestimación de los beneficios reales provenientes de la introducción de la determinación de RE en un escenario más próximo a la realidad. De todas maneras, nuestros resultados marcan una tendencia clara respecto a que los beneficios para las pacientes y la reducción de gastos para las instituciones son sustanciales.

En lo que refiere a las pacientes diagnosticadas con tumores mamarios, la introducción de la determinación de receptores hormonales agrega costos mínimos para las pacientes, y los beneficios potenciales son muy importantes: disminución del riesgo de recurrencia y muerte, así como una disminución en la agresividad del tratamiento, dado que probablemente disminuya la indicación de quimioterapia, que resulta mal tolerada por las pacientes.

Una limitación potencial de nuestro estudio es que la proporción de mujeres con compromiso ganglionar no fue estimada a partir de una revisión de historias clínicas del CASMU, sino a partir de un estudio multicéntrico internacional⁽²⁰⁾. Cientos de historias tendrían que haber sido revisadas para obtener una estimación precisa de este parámetro: por ejemplo, 200 historias para tener una precisión de $\pm 7\%$. La proporción utilizada en nuestros cálculos (60%), incluso si fuera errada en $\pm 20\%$ (muy improbable), no modificaría sustancialmente los resultados ni las conclusiones.

Determinación de receptores de progesterona (RP)

Los receptores de progesterona están regulados por es-

trógenos, por lo que los tumores RE-/RP+ no son muy frecuentes (menos de 5%), y se considera que muchos de estos tumores probablemente son falsos RE negativos. La principal controversia es si la determinación de RP, independientemente de la determinación de RE, modifica la conducta clínica⁽²⁶⁾. Los resultados del meta-análisis⁽²⁰⁾ mostraron que en mujeres con tumores RE+, la determinación de RP no ayudó a predecir la respuesta al tamoxifeno: las tasas de recurrencias y mortalidad para pacientes con tumores RE+/RP+ fueron prácticamente iguales a las de pacientes con tumores RE+/RP-. En pacientes con tumores RE-, la determinación de RP puede llegar a tener cierto valor predictivo: las pacientes con tumores RE-/RP+ que recibieron tamoxifeno tuvieron un menor riesgo de recurrencia y muerte que las pacientes con tumores RE-/RP-. Sin embargo, esta reducción fue relativamente pequeña, y los autores del meta-análisis son cuidadosos al no aconsejar ni desaconsejar la terapia con tamoxifeno en mujeres con tumores RE-/RP+.

Tamoxifeno versus raloxifeno

El raloxifeno es otro modulador selectivo del receptor estrogénico⁽²⁷⁾, y ha sido aprobado en Estados Unidos para ser utilizado en la prevención de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. La evidencia existente muestra que es igualmente efectivo al tamoxifeno en reducir el riesgo de cáncer primario de mama, pero a diferencia de éste, parece no aumentar el riesgo de cáncer endometrial⁽²⁸⁾. Hasta el día de hoy no existe ningún ensayo clínico que compare los dos fármacos como adyuvante en el cáncer de mama, por lo que es muy improbable que el tamoxifeno sea sustituido en el futuro cercano. En caso que el raloxifeno sustituya aunque sea parcialmente al tamoxifeno en los próximos años, los resultados de este trabajo no serían válidos, dado que el raloxifeno es sustancialmente más costoso.

En suma, la determinación de RE en cáncer de mama en estadios I y II y el tratamiento adyuvante con tamoxifeno en mujeres con tumores RE+ es altamente beneficioso para las pacientes, con una muy importante reducción en el riesgo de recurrencia de la enfermedad y de muerte. Sumado a este beneficio, la determinación de RE permite disminuir gastos a las instituciones médicas, fundamentalmente mediante la prevención de recurrencias, y permite al clínico tomar importantes decisiones terapéuticas de una manera más racional y menos intuitiva. Por otro lado, existe controversia en la literatura médica sobre el valor clínico de la determinación de RP.

Agradecimientos

Los autores deseamos agradecer al Comité de Normatiza-

ción del Diagnóstico y Tratamiento de la Patología Mamaria, y particularmente a los doctores Miguel Mate y Graciela Sabini, por su invaluable ayuda en la preparación de este trabajo, puedan o no compartir plenamente las conclusiones de este estudio. También estamos agradecidos a la Dirección General del CASMU, que nos brindó acceso y nos permitió utilizar sus bases de datos y sus estimaciones de costos.

Declaración de intereses

Los autores declaran que no tienen ninguna relación económica, comercial, ni laboral, con ninguna empresa farmacéutica que manufacture o distribuya el fármaco tamoxifeno, ni con ningún laboratorio que determine la concentración de receptores hormonales.

Summary

Introduction. The aim of the article is to estimate costs in determining hormone receptors in stages I and II of breast cancer in relation to clinical benefits and risks in treatments with tamoxifen in women with positive tumors for estrogen receptors (RE+).

Methods. Effects of adjuvant treatment with tamoxifen in women with breast cancer RE+ were estimated utilizing published meta-analysis during the last decade. Costs of RE determination, hormone replacement therapy, chemotherapy as well as treatment of recurrences were estimated based on available data of CASMU. Effects of treatment and costs of a hypothetical situation without using tamoxifen as an adjuvant were compared.

Results. Of 200 women with diagnosis of breast cancer in stages I or II, therapy with tamoxifen over five years (20 mg per day) would avoid 21 recurrences in five years as compared with treatments without tamoxifen as adjuvant. The organization (CASMU) adding U\$S 20.000 in determining 200 RE would avoid U\$S 130.505 in costs for treatments of those 21 eschewed recurrences.

Conclusions. Determination of RE and adjuvant treatment with tamoxifen in women with RE+ tumors is highly beneficial for patients, including substantial reduction in risk for recurrence and death. Furthermore, determination of RE allows medical institutions to diminish costs by means of preventing recurrences.

Résumé

Introduction: L'objectif de ce travail a été d'estimer les coûts de la détermination de récepteurs d'hormones dans le cas de cancer du sein aux stades I et II en rapport aux bénéfices cliniques et aux risques du traitement avec du tamoxifén chez des femmes ayant des tumeurs positives pour des récepteurs œstrogéniques (RE+).

Métodologie: On a estimé les effets du traitement adjuvant avec du tamoxifène chez des femmes atteintes de cancer du sein RE+ à partir des méta-analyses publiées pendant la dernière décennie. On a estimé les coûts de la détermination de RE, de hormonothérapie, chimiothérapie, ainsi que le coût moyen du traitement de récurrences, à partir des données obtenues du CASMU. On a comparé les effets du traitement et les coûts en considérant l'hypothèse que le tamoxifène ne soit pas employé comme adjuvant.

Résultats: On a estimé que sur 200 femmes dont le diagnostic est un cancer du sein au stade I ou II, la thérapie avec du tamoxifène pendant cinq ans (20mg/jour) éviterait l'apparition de 21 récurrences en cinq ans, comparé à la non-utilisation du tamoxifène comme adjuvant. L'institution ajouterait des frais de US\$ 20 000 qui se découlent de la détermination de RE et éviterait un coût de US\$ 130 505 dérivés du traitement des 21 récurrences évitées.

Discussion: La détermination de RE et le traitement adjuvant avec du tamoxifène chez des femmes ayant des tumeurs RE+ est fortement bénéfique pour les malades, avec une réduction substantielle dans le risque de récurrence et de mort. Ce bénéfice et la détermination de RE permettent la diminution des frais aux institutions médicales, fondamentalement grâce à la prévention de récurrences.

Bibliografía

1. **Battista RN, Contandrioppulos A-P, Champagne F, Williams JI, Pineault R, Boyle P.** An integrative framework for health-related research. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 1155-60.
2. **Granados A.** La evaluación de las tecnologías médicas. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 581-5.
3. **Jennet B.** High technology medicine: benefits and burden. Oxford: Oxford University Press, 1986.
4. **Grimes DA.** Technology follies. The uncritical acceptance of medical innovation. *JAMA* 1993; 269: 3030-3.
5. **Fuchs VR, Garber AM.** The new technology assessment. *N Engl J Med* 1990; 323: 673-7.
6. **Vasallo JA, De Stefani E, Barrios E, Ronco A.** Incidencia del cáncer en Uruguay, 1991. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer, 1996.
7. **Vasallo JA, Barrios E.** Atlas de mortalidad por cáncer en el Uruguay. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer, 1994.
8. **Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J, eds.** Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VII. IARC Scientific Publications No. 143, Lyon: IARC, 1997.
9. **Colditz GA.** Epidemiology of breast cancer. Findings from the nurses' health study. *Cancer* 1993; 71(Suppl):1480-9.
10. **Casey G.** The BRCA1 and BRCA2 breast cancer genes. *Curr Opin Oncol* 1997; 9: 88-93.
11. **Ronco A, De Stefani E, Mendilaharsu M, Deneo-Pellegrini H.** Meat, fat and risk of breast cancer: A case-control study from Uruguay. *Int J Cancer* 1996; 65: 328-31.
12. **De Stefani E, Ronco A, Mendilaharsu M, Guidobono M, Deneo-Pellegrini H.** Meat intake, heterocyclic amines, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 573-81.
13. **De Stefani E, Correa P, Ronco A, Mendilaharsu M, Guidobono M, Deneo-Pellegrini H.** Dietary fiber and risk of breast cancer. *Nutr Cancer* 1997; 28: 14-9.
14. **Ronco A, De Stefani E.** Fitoestrógenos y riesgo de cáncer mamario: un estudio caso-control. *Rev Med Uruguay* 1999; 15: 94-102.
15. **Baum M, Brinkley DM, Dossett JA, McPherson K, Patterson JS, Rubens RD et al.** Improved survival among patients treated with adjuvant tamoxifen after mastectomy for early breast cancer [letter]. *Lancet* 1983; 2(8347): 450.
16. **Locker GY.** Hormonal therapy of breast cancer. *Cancer Treat Rev* 1998; 24: 221-40.
17. **McGuire WL.** Steroid receptors in human breast cancer. *Cancer Res* 1978; 38: 4289-91.
18. **Osborne CJ.** Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339:1609-18.
19. **Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM et al.** Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-88.
20. **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.** Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
21. **Wood AJ.** Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 974-84.
22. **Ministerio de Salud Pública-FISS (Fortalecimiento Interinstitucional del Sector Salud) (Uruguay).** Taller sobre protocolización clínica. Montevideo: MSP, 1999.
23. **NCCN.** Update of the NCCN Guidelines for Treatment of Breast Cancer. *Oncology* 1997; 11: 199-220.
24. **Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer.** *Can Med Assoc J* 1998; 158: S1-S83.
25. **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.** Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. *Lancet* 1992; 339: 1-15, 71-85.
26. **Bezwoda WR, Esser JD, Dansey R, Kessel I, Lange M.** The value of estrogen and progesterone receptor determinations in advanced breast cancer. Estrogen receptor level but not progesterone receptor level correlates with response to tamoxifen. *Cancer* 1991; 68: 867-72.
27. **Grese TA, Sluka JP, Bryant HU, Cullinan GJ, Glasebrook AL, Jones CD et al.** Molecular determinants of tissue selectivity in estrogen receptor modulators. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 14105-10.
28. **Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA et al.** The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999; 281: 2189-97.