

Costo efectividad de la cirugía reductora de riesgo en trompas y ovarios en casos con mutación del gen BRCA1 en Colombia

Cost-effectiveness of risk-reducing salpingo-oophorectomy in cases of BRCA1 gene mutation in Colombia

Mario A. González-Mariño

Recibido 14 mayo 2017 / Enviado para modificación 23 noviembre 2017 / Aceptado 12 febrero 2018

RESUMEN

MG: MD. M. Sc. Senología y Patología Mamaria. Ph. D. Medicina Preventiva y Salud Pública Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.
marioar90@hotmail.com

Objetivo Evaluar la utilidad de la cirugía reductora de riesgo en trompas y ovarios en casos con mutación del gen BRCA1 en Colombia

Material y Métodos Análisis de costo-efectividad en el que se incorporan tres procesos: a. Pacientes con pruebas de tamización para cáncer de mama y ovario. b. cirugía reductora de riesgo en trompas y ovarios c. cirugía reductora de riesgo en trompas y ovarios con mastectomía bilateral. Se evalúa como desenlace la ganancia en años de supervivencia.

Resultados La cohorte con cirugía reductora de riesgo en trompas y ovarios y mastectomía bilateral es la de mayor ganancia con 13 años mientras que la cirugía reductora de riesgo en trompas y ovarios gana 4,95 años con respecto al grupo de seguimiento.

Conclusiones Las tres opciones evaluadas son aceptables, pero de ellas la de mayor ganancia en la supervivencia es la combinación de cirugía reductora de riesgo en trompas y ovarios con mastectomía bilateral.

Palabras Clave: Evaluación de costo-efectividad; neoplasias ováricas; neoplasias de la mama; ovariectomía; medicina preventiva (*fuentes: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Objective To assess the usefulness of risk reduction salpingo-oophorectomy in cases with mutation of the BRCA1 gene in Colombia.

Material and Methods Cost-effectiveness analysis in which three processes are incorporated: a. Patients with screening tests for breast and ovarian cancer. b. Risk reduction surgery in the fallopian tubes and ovaries c. Reductive surgery in the fallopian tubes and ovaries with bilateral mastectomy. The outcome is evaluated as the gain in years of survival.

Results The cohort with risk reduction surgery in the fallopian tubes and ovaries and bilateral mastectomy is the one with the highest gain with 13 years, while the risk reduction surgery in the fallopian tubes and ovaries gain 4.95 years with respect to the follow-up group.

Conclusions The three options evaluated are acceptable, but of them the one with the greatest gain in survival is the combination of risk-reducing surgery in the fallopian tubes and ovaries with bilateral mastectomy.

Key Words: Cost-benefit analysis; ovarian neoplasms; breast neoplasms; ovariectomy; prophylactic surgical procedures (*source: MeSH, NLM*).

Las mujeres con mutación en el gen BRCA1 tienen un riesgo elevado de desarrollar cáncer de ovario, trompa de Falopio, mama y peritoneal (1-3). Se estima que las mujeres con mutaciones clínicamente significativas en el gen BRCA 1

aumentan el riesgo de cáncer de mama de una mujer hacia la edad de 70 años entre el 45 al 65% y el riesgo de cáncer de ovario, trompas de Falopio o peritoneal al 39% (4,5). Una de las medidas de prevención contempladas es la extirpación quirúrgica preventiva de ovarios y trompas de Falopio (SOB) (6) dado el hallazgo de compromiso con carcinoma in situ y carcinoma seroso invasivo oculto encontrado en las trompas de mujeres con cirugía profiláctica por mutación del gen BRCA (1,2,7). Cuando se lleva a cabo esta cirugía, se deben realizar también lavados peritoneales y deben examinarse cuidadosamente las superficies peritoneales. Además, el cirujano debe estar preparado para llevar a cabo un procedimiento de estadificación en caso de hallazgos inesperados. Adicionalmente, los patólogos deben realizar cortes seriados en las muestras presentadas para definir con precisión la presencia de malignidad oculta que se presenta en por lo menos el 2,5% de las mujeres con SOB (8).

La evaluación de la cirugía reductora de riesgo en trompas y ovarios en mujeres con mutación del gen BRCA1 se puede abordar mediante un modelo de evaluación económica que es una representación esquemática para simular procesos de salud-enfermedad mediante un modelo Markov (9).

MATERIAL Y METODOS

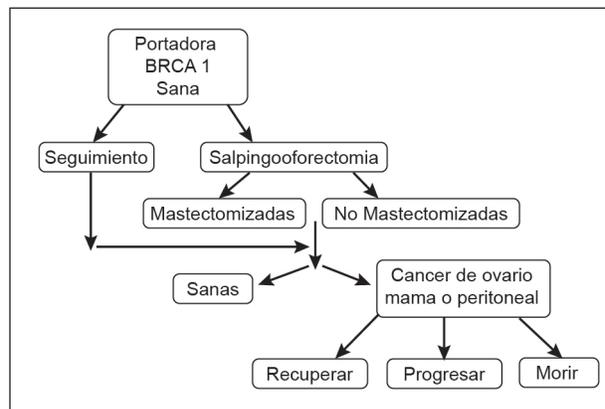
El estudio se realizó mediante un modelo Markov con longitud de ciclos anuales desde los 40 años según la expectativa de vida de las mujeres al momento de su nacimiento en 1975. Se incorporan tres procesos o acciones mutuamente excluyentes: a. evolución de las mujeres con mutación del gen BRCA1 con pruebas de tamización para cáncer de mama y ovario con mamografía y resonancia nuclear magnética anuales como cribado de cáncer de mama y Ca125 con ecografía transvaginal semestrales para cáncer de ovario. b. Evolución de las mujeres con mutación del gen BRCA1 en quienes se realiza SOB bilateral; c. Evolución de las mujeres con mutación del gen BRCA1 en quienes se realiza SOB bilateral y mastectomía bilateral. Se evalúa la ganancia en años de supervivencia.

Debido al efecto beneficioso de la cirugía reductora de riesgo en trompas y ovarios, los cánceres de mama incidentes se estimaron con un pronóstico similar a los de la población general mientras que los de ovario se consideraron de mejor pronóstico. Se revisan en los tres grupos la aparición de cáncer de mama, ovario y peritoneal.

El modelo refleja el estado de salud de cada mujer con mutación del gen BRCA1 entre los 40 y los 64 años que corresponde a la expectativa de vida de las mujeres en Colombia para el año de nacimiento de la edad de ingre-

so en el modelo (40 años). Una mujer puede permanecer en el mismo estado de salud o pasar a otro. La probabilidad de cada resultado determina el número de muertes en cada estado de salud. En la Figura 1, se resumen los escenarios evaluados.

Figura 1. Escenarios evaluados en el modelo Markov



El modelo asume varios supuestos

1. Una intervención (cirugía reductora de riesgo en trompas y ovarios con o sin mastectomía bilateral profiláctica) se comparó con el seguimiento con las pruebas de tamización (mamografía, resonancia nuclear magnética de mama anual y ecografía transvaginal con Ca-125 semestral).
2. No ha ocurrido cáncer de ovario, trompas, peritoneo o mama al inicio del modelo

Se usaron probabilidades de desarrollo de los diferentes eventos de acuerdo con informaciones calculadas o estimadas tanto en el grupo de intervención como de observación.

El cálculo de los costos de los procedimientos en pesos colombianos se obtuvo del cálculo de tarifas ISS (Instituto de Seguros Sociales de Colombia) 2001 + 30% y cuando no se encontraron en el listado se tomaron en cuenta valores del mercado.

Se valoró el estudio teniendo en cuenta la perspectiva del sistema de salud. El estudio no considera los costos directos no médicos, como los costos de transporte o desplazamiento, ni tampoco los costos indirectos debido a la pérdida en productividad ocasionada por la enfermedad, tanto del paciente como de los familiares o amigos.

Se evaluó la solidez de las conclusiones globales mediante análisis de sensibilidad, cambiando los parámetros individuales.

La relación del costo por año de vida ganado y el producto interno bruto por persona se hizo con base en el valor de los dólares internacionales en 2011. Los datos se tabularon en el programa TreeAge Pro 2011.

RESULTADOS

Se encuentra una ganancia de 12,8 años con el esquema de seguimiento para cáncer de mama y ovario. Esta ganancia resulta inferior a las otras alternativas por lo cual se deja como referencia en la comparación de la efectividad obtenida con las otras dos estrategias evaluadas. Hay una mayor ganancia de años para la cohorte que recibe cirugía reductora de riesgo en trompas y ovarios y mastectomía bilateral con 13 años de ganancia mientras que con la cirugía reductora de riesgo en trompas y ovarios se ganan 4,95 años con respecto al grupo de seguimiento. Tabla 1 y Figura 2.

Al evaluar los costos por año de vida ganado se encuentra que estos se asocian directamente con el resultado de

la ganancia en años. De esta forma la mayor ganancia en años también es la que genera el mayor costo, lo cual evidentemente se ve reflejado en la relación entre el incremento del costo con respecto al incremento en la efectividad (razón de costo efectividad incremental, ICER)

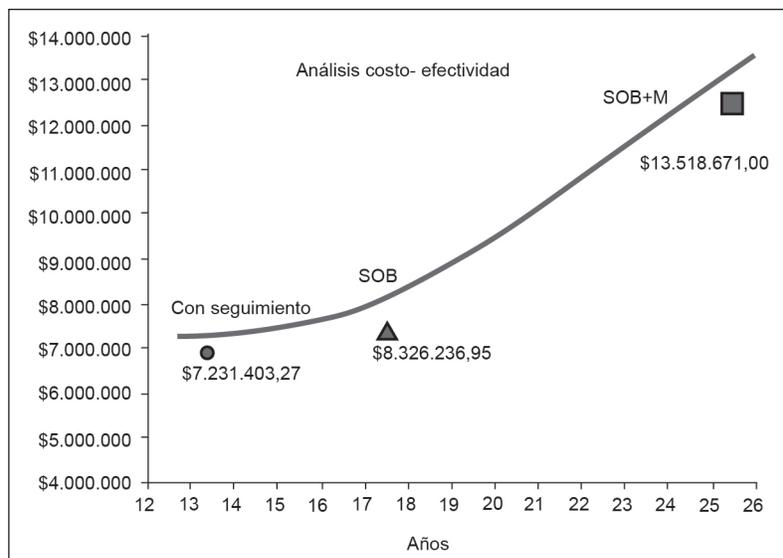
En la Figura 2, se muestran los costos y ganancias en años de las intervenciones. Siguiendo la práctica habitual, los costos de intervención están en el eje y y los beneficios para la salud en el eje x.

El costo por año de vida ganado en pesos colombianos se convirtió a dólares americanos a tasa de 2011 de 1 846 pesos por cada dólar con los siguientes resultados: seguimiento 3 917,33, SOB 4 510,42 y 7323,22 para la combinación de SOB y mastectomía (SOB+M).

Tabla 1. Análisis costo efectividad

Tratamiento	Años Ganados (E)	Incremento (IE)	Costo (Pesos Col)	incremento Costo	IC/IE
Seguimiento	12,88757	0	7231403,27	0	0
SOB	17,83633	4,94875	8326236,95	1094833,68	221234,388
SOB+M	25,90327	8,06694	13512618,4	5186381,43	642918,061

Figura 2. Relación de costo efectividad



DISCUSIÓN

En este estudio se evalúa la cirugía reductora de riesgo en trompas y ovarios con o sin mastectomía bilateral y el seguimiento con pruebas de tamización para cáncer de mama y ovario encontrando que su implementación resulta costo-efectiva en todas las alternativas según los parámetros de la Comisión sobre Macroeconomía y Salud, de la Organización Mundial de la Salud (10), pero no así con el umbral en un escenario óptimo propuesto

por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, corporación de la cual hacen parte entidades gubernamentales de Colombia (11).

El mejor resultado en el análisis costo-efectividad se obtuvo al adicionar la mastectomía bilateral a la cirugía reductora de riesgo en trompas y ovarios seguido por este único procedimiento y finalmente la tamización periódica para cáncer de mama y ovario. La combinación de los dos procedimientos quirúrgicos consiguió ganar casi el doble de años de vida al compararla con la cohorte de seguimiento;

esto en concordancia con lo reportado por Schrag (12), pero opuesta al hallazgo de Grann que encontró la salpingo-oooforectomía como el procedimiento más costo-efectivo (13).

Como resultado del modelo se debería escoger la combinación de mastectomía bilateral y cirugía reductora de riesgo en trompas y ovarios como medida para prevenir el cáncer de mama y ovario en mujeres con mutación del gen *BRCA1* con el umbral propuesto por la OMS para la región. Es de notar que, en la literatura relacionada con el tema, se sugiere que es poco probable establecer el valor de umbral de forma tan precisa, tanto por cuestiones prácticas como teóricas. En general se reconoce que las decisiones deben considerar el beneficio en la salud, así como el impacto en el presupuesto de financiar la nueva tecnología (14,15). Para la implementación de los resultados del modelo, dado el beneficio que se consigue con la cirugía combinada y que las mutaciones tienen baja prevalencia, la inversión que se requiere no desequilibra el presupuesto global destinado a la salud.

Con el cribado, se consiguió una ganancia de más de 12 años con el esquema de seguimiento para cáncer de mama y ovario. Esta ganancia se asume que resulta del beneficio demostrado de la tamización con RNM y mamografía en la detección temprana de cáncer de mama (13,16,17) y posiblemente con el cribado semestral en cáncer de ovario (18), sin que existan datos con respecto a ésta última estrategia. Con los diferentes métodos de tamización se busca identificar la enfermedad en una etapa más temprana, con un pronóstico más favorable (19-21) lo que difiere con los otros dos procedimientos quirúrgicos con los que se compara que buscan anticipar el inicio de la enfermedad.

Para comprobar el grado de estabilidad de los resultados se realizó análisis de sensibilidad con lo cual se comprobó la robustez de los resultados. Sin embargo, ningún enfoque protege completamente contra el cáncer; los casos de cáncer de mama después de la mastectomía bilateral y la carcinomatosis peritoneal después de la ooforectomía bilateral están bien documentados (22,23).

El promedio de edad de aparición del cáncer de mama oscila entre 40-50 años en las portadoras de la mutación del gen *BRCA1* en comparación con 60-70 años en el cáncer de mama esporádico (24-26). En estudios que estiman la realización de mastectomía profiláctica a edades más tempranas a la evaluada en el modelo propuesto en este estudio también se ha obtenido beneficio en años de vida ganados (27) y estos son mayores a medida que la edad es menor cuando se evalúa la cirugía profiláctica a partir de los treinta años (12). Sin embargo, la edad óptima para estos procedimientos y la vigilancia a largo plazo son preguntas que restan por resolver con respecto a la cirugía profiláctica (28).

Aunque se ha aprendido mucho acerca de la penetrancia de mutaciones en ciertas poblaciones, actualmente no se puede predecir con precisión el riesgo de cáncer de forma individual en mujeres que tienen mutación *BRCA1* (26), lo que dificulta la extrapolación de los datos obtenidos.

Las ganancias calculadas en la esperanza de vida se deben interpretar con cuidado. Un aumento de 26 años en la esperanza de vida no implica que en una mujer individual se pueda anticipar una ganancia de 26 años de vida adicionales. Más bien, estos logros reflejan los beneficios promedio de una cohorte de mujeres a una edad y un nivel de riesgo definido. Una mujer con mutación *BRCA1* que se somete a una mastectomía profiláctica pero que no estaba destinada a desarrollar cáncer de mama, no gana con el procedimiento. En contraste, una mujer que lo va a tener, puede beneficiarse considerablemente (12).

El gran beneficio obtenido en este modelo con los procedimientos quirúrgicos profilácticos sobre las evaluaciones publicadas en países desarrollados puede resultar porque en Colombia se registra una mayor mortalidad que en países como los Estados Unidos de tal manera, que su prevención genera un alto impacto en la supervivencia (29).

Las técnicas de modelos matemáticos son un componente integral en investigación para encontrar mejores formas de reducir la carga del cáncer (30). En los procesos de simulación, es decir, cuando se corre el modelo, se toma la mejor información posible (9). La simulación es un método teórico que a pesar de sus limitaciones puede brindar la mejor información en los casos en que no es posible o fácil realizar un estudio experimental (16). Sin embargo, las incertidumbres en los modelos de simulación son un poco más complejos que los existentes en las pruebas clínicas (30) ♦

Conflicto de intereses: Ninguno.

REFERENCIAS

1. Levine DA, Argenta PA, Yee CJ, Marshall DS, Olvera N, Bogomolny F, et al. Fallopian tube and primary peritoneal carcinomas associated with *BRCA* mutations. *J Clin Oncol.* 2003; 21:4222-4227.
2. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K et al. A Strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1*. *Science.* 1994; 266 (5182):66-71.
3. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2003;348 (23):2339-47.
4. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, et al. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with *BRCA1* or *BRCA2* Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *Am J Hum Genet.* 2003; 72(5):1117-1130.
5. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol.* 2007;25(11):1329-33.
6. Finch A, Evans G, Narod SA. *BRCA* carriers, prophylactic salpingo- oophorectomy and menopause: clinical management considerations and recommendations. *Women's Health.* 2012; 8(5): 543-555.

7. Oliver P MR, Magriñá J, Tejerizo A, Jimenez JS. Prophylactic salpingectomy and Prophylactic salpingoophorectomy for adnexal high-grade serous epithelial carcinoma: a reappraisal. *Surgical Oncology*. 2015;24: 335-334.
8. Legare RD: Genetics: Predisposition and Management. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2011; 54(1):180–190.
9. Parada L, Taborda A. Modelos de evaluación económica: su aplicación en las decisiones sanitarias. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2011; 40 (2): 352-362.
10. WHO Commission on Macroeconomics and Health. *Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health*. Geneva: WHO; 2001.
11. Faria R, Mejía A (eds). *Documentos técnicos de apoyo a la construcción del caso de referencia colombiano para la evaluación económica en salud*. Bogotá DC: Instituto de Evaluación Tecnológica - IETS; 2014.
12. Schrag D Kuntz KM., Garber JE, Weeks JC. Decision analysis - effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with brca1 or brca2 mutations. *N Engl J Med*. 1997; 336:1465-1471.
13. Grann VR, Patel PR, Jacobson JS, Warner E, Heitjan DF Comparative effectiveness of screening and prevention strategies among BRCA1/2-affected mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 125(3):837–847.
14. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. *Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud*. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
15. Devlin N, Parkin D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ*. 2004 May; 13(5):437-452.
16. Sigal BM, Munoz DF, Kurian AW, Plevritis SK. A simulation model to predict the impact of prophylactic surgery and screening on the life expectancy of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012 Jul; 21(7):1066-1077.
17. González MA. Evaluación de la utilidad de un programa de cribado mamográfico en Bogotá, Colombia. *Revista de Salud Pública (Bogotá)* 2012; 4(1):41-52.
18. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/ Familial high risk assessment Breast and ovarian. Version 2.2015* <https://goo.gl/6tKX2y>. Consultado en enero de 2016.
19. Greenwald P, Nasca PC, Lawrence CE, et al. Estimated effect of breast self-examination and routine physician examinations on breast-cancer mortality. *N Engl J Med*. 1978; 299:271-273.
20. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography: a meta-analysis. *JAMA*. 1995;273:149-154.
21. Bourne TH, Whitehead MI, Campbell S, Royston P, Bhan V, Collins WP. Ultrasound screening for familial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1991; 43:92-97.
22. Eldar S, Meguid MM, Beatty JD. Cancer of the breast after prophylactic subcutaneous mastectomy. *Am J Surg*. 1984; 148:692-693.
23. Antoniou A., Pharoah PD P, Narod S, Risch H.A, Eyfjord J E, Loman JN, et al. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *Am. J. Hum. Genet*. 2003; 72:1117–1130.24.
24. Salhab M, Bismohun S, Mokbel K. Risk-reducing strategies for women carrying brca1/2 mutations with a focus on prophylactic Surgery. *BMC Womens Health*. 2010; 10:28.
25. Gaffney DK, Brohet RM, Lewis CM, Holden JA, Buys SS, Neuhausen SL, et al: Response to radiation therapy and prognosis in breast cancer patients with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Radiother Oncol*. 1998, 47:129-136.
26. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, van den Bosch LM, Dahmen G, van Geel AN, et al: Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. *Lancet*. 1998, 351:316-321.
27. Grann VR, Panageas KS, Whang W, Antman KH, Neugut AI: Decision analysis of prophylactic mastectomy and oophorectomy in BRCA1- positive or BRCA2-positive patients. *J Clin Oncol*. 1998, 16:979-985.
28. Petrucelli N, Daly MB, Feldman GL. BRCA1 and BRCA2 Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *GeneReviews*®. [Internet]. Disponible en: <https://goo.gl/VtGvZC>.
29. Robles SC, Galanis E. El cáncer de mama en América Latina y el Caribe: informar sobre las opciones. *Organización Panamericana de la Salud*; 2001.
30. Ramsey SD, McIntosh M, Etzioni R, Urban N. Simulation modeling of outcomes and cost effectiveness. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000 Aug; 14(4):925-938.