

TITULO: Análisis de costos de la Terapia Neoadyuvante Total con radiación 5x5Gy versus la terapia convencional de quimiorradioterapia para el cáncer de recto localmente avanzado en peruanos.

AUTORES:

- **Robles Díaz, José Fernando**
Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro,
Concepción, Junín, Perú.
Universidad Peruana Los Andes, Huancayo, Junín, Perú.
- **Olivera Changra, Henry**
Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro,
Concepción, Junín, Perú.
Universidad Continental, Huancayo, Junín, Perú.

TITULO ABREVIADO: Análisis de costos de TNT versus quimiorradioterapia convencional en cáncer de recto.

FINANCIAMIENTO DEL TRABAJO: No se ha recibido financiamiento alguno.

DECLARACION DE CONFLICTOS DE INTERESES: No existen potenciales conflictos de intereses con esta investigación.

AGRADECIMIENTOS: Los autores agradecen a la Dirección Regional de Salud de Junín, Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro.

AUTOR PARA LA CORRESPONDENCIA:

José Fernando Robles Díaz

Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro, Concepción, Perú.

Av. Progreso N° 1235,1237 y 1239 – Perú Teléfono: 064 48 1270

Email: bayern014@hotmail.com

RESUMEN

Antecedentes y objetivo: En el cáncer de recto localmente avanzado (CR), existe el curso de quimiorradioterapia convencional (LCRT), y el nuevo paradigma del tratamiento neoadyuvante total con un curso corto de radioterapia (SCRT-TNT). Se dispone de escasos reportes de evaluación económica sobre el TNT, prestándose al análisis de costos en un país con un sistema de salud con financiamiento limitado. El objetivo de este estudio fue el análisis de costos para comparar SCRT-TNT vs LCRT.

Material y métodos: En 2020-2021, a los pacientes con CR que recibieron neoadyuvancia, se realizó un registro prospectivo, de los costos por el tratamiento oncológico, transporte, y horas en el hospital tanto del paciente como el familiar. Sirviendo este registro para proyectar los costos directos e indirectos de LCRT versus SCRT-TNT.

Resultados: Los esquemas LCRT y SCRT-TNT, tienen costos directos de S/.5.993,30 a S/.27.928,36, y S/. S/.3.409,81 a S/.18.159,42, respectivamente. Siendo los esquemas que llevan FOLFOX, los de mayores costos. La administración de radioterapia en 28 sesiones de 3D, y 5 sesiones en IMRT o VMAT, es de S/. 2.603,88, S/. 1.277,19 y S/. 1.027,77, respectivamente. El costo indirecto es mayor en los esquemas que lleva FOLFOX, siendo 2 veces a más, de su similar modalidad de irradiación con CAPOX. Los esquemas SCRT-TNT con CAPOX, reduce al menos al 50% el gasto, mientras que en el escenario SCRT-TNT con FOLFOX, se reduce en el 32%.

Conclusiones: Entre los pacientes con CR, el SCRT-TNT es el enfoque con menor costo en comparación con LCRT, a pesar de utilizar IMRT/VMAT. Siendo preferible su uso para ahorrar recursos hospitalarios y además que los costos indirectos de los pacientes también son mucho menores.

Palabras clave: Costos y Análisis de costo; Hipofraccionamiento de la Dosis de Radiación; Terapia Neoadyuvante; Neoplasias del Recto; Chemoradiotherapy; Curso Corto de Radioterapia.

ABSTRACT

Antecedent and objective: In locally advanced rectal cancer (RC), there is the conventional chemoradiotherapy course (LCRT), and the new paradigm of total neoadjuvant treatment with a short course of radiotherapy (SCRT-TNT). Few economic evaluation reports are available on TNT, lending itself to cost analysis in a country with a health system with limited funding. The objective of this study was the cost analysis to compare SCRT-TNT vs LCRT.

Material and methods: In 2020-2021, patients with RC who received neoadjuvant treatment were prospectively registered, of the costs for cancer treatment, transportation, and hours in hospital for both the patient and the family member. Serving this registry to project the direct and indirect costs of LCRT versus SCRT-TNT.

Results: The LCRT and SCRT-TNT schemes have direct costs of S / .5,993.30 to S / .27,928.36, and S / . S / .3,409.81 to S / .18,159.42, respectively. Being the schemes that carry FOLFOX, the ones with the highest costs. The administration of radiotherapy in 28 sessions of 3D, and 5 sessions in IMRT or VMAT, is of S / . 2,603.88, S / . 1,277.19 and S / . 1,027.77, respectively. The indirect cost is higher in the schemes that FOLFOX carries, being 2 times more than its similar modality of irradiation with CAPOX. The SCRT-TNT schemes

with CAPOX, reduce spending by at least 50%, while in the SCRT-TNT scenario with FOLFOX, they are reduced by 32%.

Conclusions: Among RC patients, SCRT-TNT is the lowest cost approach compared to LCRT, despite using IMRT / VMAT. Its use being preferable to save hospital resources and also that indirect costs for patients are also much lower.

Key word: Costs and Cost Analysis; Radiation Dose Hypofractionation; Neoadjuvant Therapy; Rectal Neoplasms; Quimioradioterapia; Short-course radiotherapy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal, según GLOBOCAN 2020, ocupa el tercer lugar en el mundo y cuarto lugar en el Perú, representando al 10% y 6,6% en incidencias de cáncer, respectivamente. Con una tasa de incidencia-mortalidad en Latinoamérica y nacional de 16,6–8,2 y 11,4-5,6 por 100.000 personas, respectivamente.¹ Convirtiéndolo en una de las patologías oncológicas predominantes en costos para el sistema de salud.

Se ha demostrado en el cáncer de recto localmente avanzado (CR), que la radioterapia (RT) antes de la escisión mesorrectal total produce tasas bajas de recurrencia pélvica en el tratamiento del cáncer de recto.⁽²⁻⁶⁾ Han surgido dos paradigmas de tratamiento radiante con resultados comparables en supervivencia global y periodo libre de recaída ambos grupos: El primero, de quimioradioterapia (QT-RT) de curso largo (LCRT), consistiendo en 50,4Gy en 28 fracciones con quimioterapia concurrente a base de Capecitabina, seguida de escisión mesorrectal total diferida; y la segunda, de radioterapia de curso corto (SCRT), consistiendo en 25 Gy en 5 sesiones, seguido de resección quirúrgica inmediata o diferida.⁷

Los partidarios de SCRT señalan la conveniencia del paciente, el menor costo y la toxicidad por radiación menos aguda. El Trans-Tasman Radiation Oncology Group⁴ y Bujko et al.⁶ no han informado diferencias significativas en los efectos tóxicos tardíos entre estos 2 regímenes. Se comparó SCRT con y sin demora prequirúrgica (la semana siguiente frente a una demora de 4-8 semanas) y mostró que los resultados oncológicos fueron similares pero que una demora permite menos complicaciones quirúrgicas y posoperatorias.⁷ Este retraso abre una ventana de tiempo para proporcionar un tratamiento sistémico eficaz temprano en el curso del tratamiento que previene el desarrollo de metástasis a

distancia. Esto es muy relevante porque los estudios aleatorizados muestran sistemáticamente una incidencia de metástasis a distancia de alrededor del 30% en pacientes que son tratados por CR.³ El nuevo paradigma es avanzar en el tratamiento sistémico útil con QT basada en oxaliplatino para prevenir el desarrollo de metástasis a distancia. En este sentido, lo ideal es poder realizar todos los tratamientos adyuvantes de forma preoperatoria. Este concepto se conoce como tratamiento neoadyuvante total (TNT). El objetivo principal de esto es prevenir metástasis a distancia instruyendo al paciente para que utilice un tratamiento sistémico eficaz en las primeras etapas de la enfermedad. Otros beneficios del TNT son una mejor respuesta local que puede manifestarse en una mejor respuesta clínica y patológica completa, una mejor tolerancia y adherencia al tratamiento y una reducción del tiempo total para el tratamiento completo con una resolución de la ostomía más temprana.^{8,9}

Hasta el momento, se dispone de escasos reportes de evaluación económica sobre el TNT, por lo tanto, es importante el debate sobre el régimen neoadyuvante óptimo para los pacientes con CR, prestándose al análisis de costos, en un país con un sistema de salud con financiamiento limitado. En consecuencia, el objetivo de este estudio fue realizar un análisis de costos para comparar SCRT-TNT vs LCRT en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado.

Material y métodos

En el periodo 2020-2021, a los pacientes con CR, que recibieron neoadyuvancia, se registraron de manera prospectiva, las características clínicas, mediante la historia clínica, mientras que los gastos de transporte, se recolectó mediante un cuestionario al paciente de su gasto diario por acudir al

instituto. Se obtuvieron los costos médicos a partir de los archivos de historia clínica y farmacia. Con este proceso se identificó los medicamentos junto a los dispositivos médicos utilizados en la preparación y administración del tratamiento de quimioterapia e irradiación. Así mismo se entrevistó a los profesionales involucrados para conocer los tiempos. Previamente el estudio fue aprobado por el comité de ética institucional. Solo se analizó los pacientes que brindaron los datos completos.

Costo estimado

Se creó un modelo de hoja de cálculo para proyectar los costos del tratamiento LCRT y el SCRT-TNT, a partir de los promedios de los pacientes que recibieron neoadyuvancia. Se incluyó los costos médicos directos e indirectos en moneda peruana (sol, S/.), asociado con el tiempo de trabajo de los profesionales de salud, equipamiento e infraestructura, medicamentos y consumibles utilizados. Y los costos no médicos asociados con el tiempo involucrado de los pacientes y familiares en el establecimiento, como el tiempo involucrado en el transporte desde su hogar.

A partir de los pacientes atendidos en el instituto que cumplían con el estadiaje tumoral (≥ 3) NxM0, con tratamiento completo y acceso completo de costos, se realizó el análisis de datos. La radiación si era en LCCR, se utilizó la técnica tridimensional (3D), pero si era en SCRT, se utilizó planificación inversa modulada (IMRT/VMAT).

Esquemas

Se realizó la comparación de los esquemas de tratamiento (Tabla 1):1) QT-RT con técnica tridimensional de 28 sesiones y Capecitabina oral más adyuvancia

con 8 cursos de CAPOX (LCRT 3D+CAPOX); 2) QT-RT con técnica tridimensional de 28 sesiones y Capecitabina oral más adyuvancia con 12 cursos de FOLFOX (LCRT 3D+FOLFOX); 3) RT con IMRT de 5 sesiones, seguido 6 cursos de CAPOX (SCRT IMRT+CAPOX); 4) RT con VMAT de 5 sesiones, seguido 6 cursos de CAPOX (SCRT VMAT+CAPOX); 5) RT con IMRT de 5 sesiones, seguido 9 cursos de FOLFOX (SCRT IMRT+FOLFOX); 6) RT con VMAT de 5 sesiones, seguido 9 cursos de FOLFOX (SCRT VMAT+FOLFOX). Cabe resaltar que FOLFOX involucra 4 días de hospitalización por cada curso, mientras que CAPOX involucra 6 horas de quimioterapia en hospital de día.

Costo directo

Se calculó a partir del costo de los medicamentos, dicha información compartida por el centro de costos de la farmacia institucional, utilización de equipos e infraestructura, los procedimientos de consulta, simulación, delimitación de volumen de tratamiento y planificación. Los gastos relacionados al personal de salud, se realizaron a través de la planilla de pago mensual de los profesionales, calculando el valor por minuto. No se analizó el costo del acto quirúrgico de la escisión mesorrectal, ya que no variaba entre la LCRT versus SCRT-TNT. No se realizó análisis de efectos tóxicos, ya que en la mayoría no presentaron efectos adversos de importancia.

Costo indirecto

Para los pacientes, se incluyeron los costos relacionados con el tiempo de permanencia dentro del hospital, calculando desde que ingresa al establecimiento de salud y hasta que se retira de este. Se determinó el gasto

relacionado al transporte a través del promedio de gastos del paciente por desplazarse desde su vivienda hasta el establecimiento. Nuestro análisis incluyó los costos asociados con un compañero acompañante, porque las terapias que recibieron los participantes del estudio suelen afectar la autonomía del paciente. Para calcular la pérdida de productividad del paciente o familiar por no trabajar, porque se encuentra en el hospital como beneficiario del tratamiento oncológico o acompañante, respectivamente. Se realizó a través del valor referencia poblacional de productividad por hora de trabajo para la macro región centro.¹⁰

Análisis estadístico.

Todos los datos y el análisis estadístico se realizaron con SPSS versión 21. Siendo la estadística descriptiva presentada como media o proporciones.

RESULTADOS

Luego de revisar el histórico de casos 2020–2021, se obtuvieron 38 paciente con esquema neoadyuvante, que contenían información completa para el estudio. Siendo sus características presentadas en la Tabla 2 y en la tabla 3 se expone el costo unitario de los recursos empleados para las proyecciones comparativas.

Los esquemas LCRT 3D+CAPOX, LCRT 3D+FOLFOX, SCRT IMRT+CAPOX, SCRT VMT+CAPOX, SCRT IMRT+FOLFOX y SCRT VAMT+FOLFOX, tienen costos directos de S/.5.993,30, S/.27.928,36, S/. 3.659,72, S/.3.409,81, S/.18.159,42 y S/.17.909,50, respectivamente. Siendo los esquemas que llevan FOLFOX, los de mayores costos. La administración de radioterapia en 28 sesiones de 3D y 5 sesiones en IMRT o VMAT, es de S/. 2.603,88, S/. 1.277,19

y S/. 1.027,77, respectivamente. Otorgando la planificación un valor incrementado para VMAT en S/. 324.54 y para IMRT en S/. 341.53 por encima del 3D. Así mismo, la totalidad de sesiones de teleterapia en 3D (28 sesiones) es el triple del costo que el IMRT de 5 sesiones y es el quíntuple del costo que el VMAT de 5 sesiones (tabla 4).

El costo indirecto es mayor en los esquemas que llevan FOLFOX, llegando a tener el doble del costo de CAPOX con la misma técnica de irradiación. Los esquemas SCRT-TNT con CAPOX, reduce al menos al 50% el gasto, mientras que en el escenario SCRT-TNT con FOLFOX, se reduce en el 32%. El gasto por pérdida de productividad familiar para LCRT 3D+CAPOX, LCRT 3D+FOLFOX, SCRT IMRT+CAPOX, SCRT VMT+CAPOX, SCRT IMRT+FOLFOX y SCRT VAMT+FOLFOX, es de S/.914.48, S/.1721.3, S/.428.25, S/.428.25, S/.1091.87 y S/.1091.87, respectivamente (tabla 4).

Los esquemas que involucran FOLFOX, hacen que el paciente tenga tiempo intrahospitalario por encima de las 850 horas, mientras que los esquemas con CAPOX son menos de 100 horas. Así mismo entre los esquemas SCRT-TNT, el de menor tiempo es el SCRT VMAT+CAPOX, con 61.6 horas dentro del hospital (figura 1).

En la distribución de los procesos, los esquemas SCRT-TNT solo involucran aproximadamente 3 horas para brindar la irradiación total prescrita, mientras que los esquemas LCRT, involucra como mínimo 14 horas. Así mismo la quimioterapia a dosis plena para FOLFOX en esquema SCRT-TNT versus LCRT, es de 756 horas versus 1008 horas, respectivamente. Mientras que para CAPOX en esquema SCRT-TNT versus LCRT, es de 36 horas versus 48 horas, respectivamente (figura 2).

DISCUSIÓN:

El instituto, es un establecimiento público, ubicado a 284km de la capital del país, asume una cobertura de la mayor parte de la zona central de los Andes peruanos. Los pacientes con cáncer de recto gozan del seguro integral de salud, encontrándose subvencionado los costos directos de la atención médica. En el caso de la terapia neoadyuvante, el estado peruano, asume el costo del medicamento, los consumibles asociados, equipamiento e infraestructura y la actividad de los profesionales de salud. Sin embargo, su financiamiento, es limitado por lo que se debe tomar decisiones gerenciales, con el soporte de la eficacia y además de los costos directos e indirectos asociados a la recuperación de la persona, ya que permitirá el aumento de la oferta de tratamientos oncológicos.^{11,12}

Desde que se publicó el estudio Gastrointestinal Tumor Study Group en el New England Journal of Medicine en 1985, hemos sabido que la cirugía del CR localmente avanzado por sí sola no es suficiente. Esta investigación demostró un beneficio claro en la adición de RT alrededor de las 5 semanas y QT concomitante después de la cirugía (adyuvante).¹³ En Suecia en 1997, realizaron RT preoperatorio (neoadyuvante) a dosis de 25Gy en 5 sesiones (SCRT) seguida de cirugía dentro de una semana versus la cirugía sola, obteniendo un mejor un mejor control local y una mayor supervivencia global con SCRT.¹⁴

Parece contrario a la intuición que un SCRT con 25Gy sea equivalente a un QT-RT con el doble de la dosis. Sin embargo, al analizar esto desde una perspectiva radiobiológica, estas dosis son equivalentes ya que los 25Gy se administran en dosis de 5Gy por sesión frente a los 1,8-2,0Gy por sesión de la

convencional. Además, el tratamiento se completa en solo 1 semana frente a 5-5,5 semanas.

Al analizar con el modelo cuadrático lineal y factores en el tiempo total de tratamiento, el SCRT administra una dosis equivalente a 35,7Gy en comparación con los 34,4Gy, administrada en el tratamiento de LCRT.^{9,15}

Entonces hasta aquí comprendemos que ambas modalidades (SCRT o LCRT) son equiparables en resultado locales. Hasta que aparece el concepto de TNT, con QT que utiliza ciclos de inducción y/o consolidación junto con QT-RT estándar antes de la cirugía, para aumentar la degradación patológica y actuar sobre la enfermedad micrometastásica oculta.¹⁶ Siendo comprobado en el estudio PRODIGE23, obteniendo supervivencia libre de metástasis a los 3 años de 78%.¹⁷ Posteriormente, el estudio RAPIDO, conjugaron el SCRT más la QT a dosis intensa, previo a la escisión mesorrectal, aleatorizando a los pacientes con características de alto riesgo a TNT con oxaliplatino durante 18 semanas versus QT-RT con adyuvancia de 24 semanas de oxaliplatino. El brazo TNT toleró bien el tratamiento con eventos adversos de grado 3 o superior: diarrea en el 17,6% del grupo, trastornos vasculares en el 8,5%, todos los demás eventos adversos afectados menos del 5%. El enfoque principal fue el fracaso relacionado con el tratamiento, que fue del 23,7% en el grupo que recibió TNT frente al 30,4% en el grupo de control ($p = 0,019$). La respuesta patológica completa se duplicó en el grupo TNT, alcanzando el 28,4% frente al 14,3% ($p < 0,001$) y se produjeron metástasis a distancia en el 20% de los pacientes del grupo de TNT frente al 26,8% de los pacientes del grupo de QT-RT ($p = 0,005$).⁸ Es así que la institución, ante la evidencia de mejores resultados clínicos y mejor perfil de toxicidad,^{8,9,16-18} ha optado desde el año 2021 someter

a los pacientes al esquema de tratamiento TNT, siguiendo las pautas del estudio RAPIDO, como SCRT-TNT, dejando de utilizar el esquema LCRT.

Se han publicado muchos estudios sobre los regímenes preoperatorios QT-RT que se han utilizado ampliamente en la práctica clínica. Sin embargo, la investigación sobre el análisis económico rara vez se informó. Este es el primer estudio latinoamericano que analiza los costos del TNT (SCRT más QT) y el LCRT para pacientes con CR avanzado.

Nuestros datos demuestran, que los esquemas SCRT-TNT son más económicos que los LCRT. Siendo el esquema SCRT IMRT/VMAT+CAPOX el que obtiene menores costos directos. A causa de la disminución de los costos en la teleterapia a una quinta parte (de 28 sesiones a 5 sesiones), y el uso de CAPOX, que se realiza de manera ambulatoria durante 6 horas aproximadamente por curso, mientras que FOLFOX, se tiene que hospitalizar al paciente durante 4 días por curso, aumentando los gastos en esta última modalidad. Sin embargo, usar QT ambulatoria con Capecitabina sin supervisión, involucra un riesgo de tratamiento irregular sino se escoge de manera adecuada al paciente, perjudicando el resultado.¹⁹⁻²¹ Ya que se debe administrar el SCRT con técnicas especiales, como IMRT o VMAT, favorece en costos utilizar la segunda opción, sin embargo, no hay una brecha marcada entre ellos. Raldow AC, encontró que la SCRT fue la estrategia rentable en comparación LCRT, pero al analizar la localización en el tercio distal del recto, el esquema LCRT fue el enfoque más rentable. Sin embargo, en este estudio, los pacientes se sometían a la cirugía luego de recibir RT.²² Es probable que el tiempo post radioterapia, que a nuestros pacientes le brindamos según el protocolo RAPIDO de oxaliplatino previó al acto quirúrgico, sería más favorable

incluso en tumores distales, equiparando la rentabilidad como en las otras localizaciones.⁸ Mientras que Wang S et al. realizó una comparación del SCRT seguido de QT (TNT) versus LCRT, encontrando, que los costos generales de SCRT-TNT y LCCRT fueron \$ 78,937 y \$ 38,140 con una efectividad de 29,92 QALM (meses de vida ajustado a la calidad) y 22,99 QALM, respectivamente. Siendo una estrategia bastante rentable. Así mismo, encontró que los costos de QT eran siempre mayores tanto en el SCRT-TNT y LCRT, fue de \$ 7064.01 y \$5670.94, respectivamente, mientras que la RT fue de \$3693.7 y 5589.7, respectivamente.²³ Siendo compatible con nuestros resultados en donde los costos de QT son hasta 2.3 veces más o hasta 16 veces más usando CAPOX o FOLFOX, respectivamente (tabla 4).

Nuestro estudio demuestra, que el costo indirecto es menor en cualquier modalidad de TNT. Siendo la diferencia marcada en la pérdida de productividad y el uso de transporte (tabla 4). Esto se debe a la disminución de la necesidad de acudir al hospital, y por lo tanto las horas acumuladas también en teleterapia o quimioterapia son menores (figura 1). Comparando CAPOX versus FOLFOX, es compatible con el resultado de Lin JK, encontrando que FOLFOX genera mayores costos indirectos por la pérdida de productividad para el paciente y familiares acompañantes.²⁴ Es así que solo con estas categorías evaluadas para costo indirecto, llega a representar el 36% y 8% del ingreso anual familiar (\$/.13.628)¹⁰ con el esquema LCCRT3D+FOLFOX, y SCRT IMRT/VMAT+CAPOX, respectivamente (tabla 4). Siendo preocupante este resultado, por el riesgo de caer en gasto catastrófico, y aumentando las barreras de la adherencia al tratamiento.^{25,26}

Hanly P et al. evidenció que el tratamiento con radioterapia costaba entre 2.080 € (ciclo de 5 fracciones) y 3.609 € (ciclo de 25 fracciones) para un paciente. Los costes fueron más elevados en la fase de planificación del tratamiento para el curso corto (1.217 €; 58% del coste total), pero más elevado en la fase de teleterapia para el ciclo largo (1.974 €: 60% del coste total).²⁷ Siendo estos resultados compatibles con nuestro análisis de distribución por horas de profesional involucrado, permitiendo evidenciar la complejidad del proceso de planificación, pero la disminución de horas de teleterapia en el esquema SCRT (figura 2). Esta misma investigación realizó una variación simultáneamente en el tiempo de tratamiento, las tasas de utilización de la capacidad y el número de personal del acelerador lineal, el coste base se redujo en un 20% para las 5 fracciones: (1.660 €) y un 35% para las 25 fracciones: (2.354 €).²⁷ En nuestro análisis se ha utilizado el personal mínimo necesario en el acelerador lineal (LINAC) Synergy full de Elekta®, con 2 tecnólogos médicos. Por lo tanto, la disminución de costos por profesionales no podría ser menor. Quizás utilizando otro LINAC que optimice la celeridad del tratamiento, mediante la movilidad del gantry y el movimiento del MLC, como el Halcyon de Varian®,^{28,29} podrían disminuir significativamente los costos de la teleterapia.

Nuestro análisis tiene limitaciones. Primero, que se ha realizado algunas suposiciones simplificadoras sobre la historia natural y el tratamiento de la enfermedad. En segundo lugar, es posible que no tengamos en cuenta las diferencias en los efectos tóxicos tardíos, ya que los datos de seguimientos son limitados. Sin embargo, la tasa absoluta de estos efectos parece más baja para SCRT-TNT según los ensayos clínicos.^{7,8,17} En tercer lugar, existe un subregistro de eventos adversos.

Nuestro estudio es uno de los pocos, que han evaluado los costos del tratamiento LCRT y SCRT-TNT, que ha incorporado el peso de los pacientes, los costos directos, agregando el tiempo, costo indirecto del paciente y familiar. Además, este es el primer informe que incluye datos clínicos y económicos oncológico de un hospital público peruano.

Entre los pacientes con CR localmente avanzado, el SCRT-TNT es el enfoque con menor costo en comparación con LCRT, a pesar de utilizar IMRT/VMAT. Siendo preferible su uso para ahorrar recursos hospitalarios y además que los costos indirectos financiado por los pacientes también son mucho menores. Entre las modalidades SCRT-TNT, el uso de CAPOX, por ser ambulatorio es mucho menor su costo. Sin embargo, se tiene que sopesar su utilidad, de acuerdo al perfil del paciente.

Fondos

No se recibió financiación.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen intereses contrapuestos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal

- cancer. *N Engl J Med.* 2004 Oct 21;351(17):1731-40. doi: 10.1056/NEJMoa040694.
3. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 1;30(16):1926-33. doi: 10.1200/JCO.2011.40.1836.
 4. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol.* 2012 Nov 1;30(31):3827-33. doi: 10.1200/JCO.2012.42.9597.
 5. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Pudełko M, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol.* 2004 Jul;72(1):15-24. doi: 10.1016/j.radonc.2003.12.006.
 6. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg.* 2006 Oct;93(10):1215-23. doi: 10.1002/bjs.5506.
 7. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, Berglund Å, Cedermark B, Radu C, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to

- surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2017 Mar;18(3):336-346. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30086-4.
8. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Jan;22(1):29-42. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6.
 9. Solé S, Baeza R, Gabler C, Couñago F. New standard in locally advanced rectal cancer. *World J Clin Oncol.* 2020 Dec 24;11(12):990-995. doi: 10.5306/wjco.v11.i12.990.
 10. Perú, Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI). Evolución de los indicadores de empleo e ingresos por departamento, 2007-2017 [Internet]. Lima: INEI; 2018 [Citado el 26 de diciembre del 2021].
 11. Cañizares FW. Evolución del sistema de salud de Perú: buenas prácticas y desafíos en su construcción. Década 2005-2014. *An. Fac. med.* 2017 Dic; 78(4):445-451. doi: 10.1581/anales.v78i4.14269
 12. Olivera Changra H, Robles Díaz JF. Costs of intravenous vs. subcutaneous administration of trastuzumab in peruvian patients with HER2-positive breast cancer - An observational analysis of direct and indirect costs. *J Healthc Qual Res.* 2021 Dec 6:S2603-6479(21)00106-8. Spanish. doi: 10.1016/j.jhqqr.2021.10.008.

13. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1985;312:1465–1472.
14. Swedish Rectal Cancer Trial, Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, Pålman L, Rutqvist LE, et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 1997 Apr 3;336(14):980-7. doi: 10.1056/NEJM199704033361402.
15. Guckenberger M, Wulf J, Thalheimer A, Wehner D, Thiede A, Müller G, et al. Prospective phase II study of preoperative short-course radiotherapy for rectal cancer with twice daily fractions of 2.9 Gy to a total dose of 29 Gy--long-term results. *Radiat Oncol.* 2009 Dec 21;4:67. doi: 10.1186/1748-717X-4-67.
16. Petrelli F, Trevisan F, Cabiddu M, Sgroi G, Bruschi L, Rausa E, et al. Total Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Outcomes. *Ann Surg.* 2020 Mar;271(3):440-448. doi: 10.1097/SLA.0000000000003471.
17. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 May;22(5):702-715. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00079-6.
18. Garcia-Aguilar J, Patil S, Kim JK, Yuval JB, Thompson H, Verheij F, et al. Preliminary results of the organ preservation of rectal adenocarcinoma (OPRA) trial. *J Clin Oncol.* 2020;38:Suppl, 4008

19. Hattori N, Nakayama G, Uehara K, Aiba T, Ishigure K, Sakamoto E, et al. Phase II study of capecitabine plus oxaliplatin (CapOX) as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer (CORONA II). *Int J Clin Oncol*. 2020 Jan;25(1):118-125. doi: 10.1007/s10147-019-01546-3.
20. Nishimura J, Hasegawa J, Kato T, Yoshioka S, Noura S, Kagawa Y, et al. Phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as perioperative therapy for locally advanced rectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018 Oct;82(4):707-716. doi: 10.1007/s00280-018-3663-z.
21. Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L, Chen W, Cui L, et al. Neoadjuvant Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil Plus Radiation for Locally Advanced Rectal Cancer: Final Results of the Chinese FOWARC Trial. *J Clin Oncol*. 2019 Dec 1;37(34):3223-3233. doi: 10.1200/JCO.18.02309.
22. Raldow AC, Chen AB, Russell M, Lee PP, Hong TS, Ryan DP, et al. Cost-effectiveness of Short-Course Radiation Therapy vs Long-Course Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer. *JAMA Netw Open*. 2019 Apr 5;2(4):e192249. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.
23. Wang S, Wen F, Zhang P, Wang X, Li Q. Cost-effectiveness analysis of long-course oxaliplatin and bolus of fluorouracil based preoperative chemoradiotherapy vs. 5x5Gy radiation plus FOLFOX4 for locally advanced resectable rectal cancer. *Radiat Oncol*. 2019 Jun 24;14(1):113. doi: 10.1186/s13014-019-1319-8.
24. Lin JK, Tan EC, Yang MC. Comparing the effectiveness of capecitabine versus 5-fluorouracil/leucovorin therapy for elderly Taiwanese stage III colorectal cancer patients based on quality-of-life measures (QLQ-C30

- and QLQ-CR38) and a new cost assessment tool. *Health Qual Life Outcomes*. 2015 May 19;13:61. doi: 10.1186/s12955-015-0261-1.
25. Gigli A, Francisci S, Capodaglio G, Pierannunzio D, Mallone S, Tavilla A, et al. The Economic Impact of Rectal Cancer: A Population-Based Study in Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan 8;18(2):474. doi: 10.3390/ijerph18020474.
26. CROCODILE study group. Catastrophic expenditure rates and barriers for treatment adherence in patients with colorectal cancer in India: The CROCODILE study protocol. *Colorectal Dis*. 2021 Aug;23(8):2161-2172. doi: 10.1111/codi.15674.
27. Hanly P, Céilleachair AÓ, Skally M, O'Neill C, Sharp L. Direct costs of radiotherapy for rectal cancer: a microcosting study. *BMC Health Serv Res*. 2015 May 2;15:184. doi: 10.1186/s12913-015-0845-9.
28. Li C, Chen J, Zhu J, Gong G, Tao C, Li Z, et al. Plan quality comparison for cervical carcinoma treated with Halcyon and Trilogy intensity-modulated radiotherapy. *J Cancer*. 2019 Oct 15;10(24):6135-6141. doi: 10.7150/jca.32500.
29. Pawlicki T, Atwood T, McConnell K, Kim GY. Clinical safety assessment of the Halcyon system. *Med Phys*. 2019 Oct;46(10):4340-4345. doi: 10.1002/mp.13736.

Tabla 1. Descripción de los esquemas de tratamiento.

ESQUEMAS		PRE-QUIRÚRGICA	POS-QUIRÚRGICA
LARGO	LCRT 3D + CAPOX	QT-RT: 56Gy en 28 sesiones en 3D concurrente con capecitabina oral	8 cursos de CAPOX
	LCRT 3D +	QT-RT: 56Gy en 28 sesiones en 3D concurrente	12 cursos de

	FOLFOX	con capecitabina oral	FOLFOX
CORTO-TNT	SCRT IMRT + CAPOX	RT -> QT: 25Gy en 5 sesiones en IMRT seguido de 6 cursos de CAPOX	-
	SCRT VMAT + CAPOX	RT -> QT: 25Gy en 5 sesiones en VMAT seguido de 6 cursos de CAPOX	-
	SCRT IMRT+ FOLFOX	RT -> QT: 25Gy en 5 sesiones en IMRT seguido de 9 cursos de FOLFOX	-
	SCRT VMAT + FOLFOX	RT -> QT: 25Gy en 5 sesiones en VMAT seguido de 9 cursos de FOLFOX	-

RT: Radioterapia. QT: Quimioterapia. CAPOX (Oxaliplatino IV y Capecitabina VO). FOLFOX (Oxaliplatino IV, Fluorouracilo IV y Leucovorina IV). IMRT: Radioterapia de intensidad modulada. VMAT: Arcoterapia volumétrica de intensidad modulada.

Tabla 2. Características de los pacientes y acompañantes.

Categoría	N	%	Media	Desviación estándar
Paciente				
Edad	38		52,0	4,1
Sexo				
Varón	28	73,7		
Mujer	10	26,3		
Superficie corporal	38		1,5	0,0
Acompañante				
Sí	38	100,0		
No	0	0,0		
Edad	38		24,6	9,5
Si trabaja	10	26,3		
No trabaja	28	73,7		
Ingreso Mensual Familiar (soles)	38		1031,7	100,9

Tabla 3. Costos unitarios asociados a la radioterapia y quimioterapia

Fase	Recursos	Soles [£]
------	----------	--------------------

Radioterapia	Médico radioncólogo*	0,871
	Tecnólogo médico*	0,527
	Enfermera*	0,577
	Técnica de enfermería*	0,577
	Físico médico*	0,556
	Tomógrafo simulador*	0,320
	Sistema de alineación laser*	0,070
	Infraestructura de simulación*	0,019
	Equipamiento de simulación*	0,043
	Accesorio de inmovilización*	0,000
	Software*	0,230
	Infraestructura y equipos de planificación 3D*	0,003
	Infraestructura y equipos de planificación IMRT/VMAT*	0,011
	Equipo de teleterapia 3D*	2,270
	Infraestructura de teleterapia 3D*	0,016
	Equipo de teleterapia IMRT/VMAT*	2,300
Infraestructura de teleterapia IMRT/VMAT*	0,016	
Quimioterapia	Médico oncólogo*	0,871
	Enfermera*	0,577
	Técnica de enfermería*	0,311
	Capecitabina 500 mg Tab por unidad	0,750
	Oxaliplatino 100mg Iny por unidad	29,000
	Fluorouracilo 500mg Iny por unidad	11,160
	Omeprazol 20mg Cap por unidad	0,080
	Omeprazol 40mg Iny por unidad	0,850
	Metoclopramida 10mg Tab por unidad	0,060
	Metoclopramida 5mg/ml Iny por unidad	0,320
	Ondansetron 2mg/ml Iny por unidad	2,600
	Ondansetron 8mg Tab por unidad	1,110
	Folinato cálcico 50 mg Iny	16,740
	Set de infusión	6,850
	Jeringa de Heparina	2,500
	Jeringa de 20ml	0,390
	Guantes estériles	2,220
	Traje de protección por 6 horas	6,880
	Solución Salina 250mL	3,380
	Gasa	1,800
	Algodones	0,300
	Esparadrapo	0,230
	Alcohol	0,010
Infraestructura de hospitalización*	0,032	
Infraestructura de quimioterapia*	0,010	

*Costo equivalente a un minuto de utilidad.

£1,0 es igual a 1 sol.

Tabla 4. Comparación de costos directos e indirectos por esquemas de tratamiento

COSTO DIRECTO								
ESQUEMAS		LCRT		SCRT - TNT				
Fase	Categoría	LCRT 3D + CAPOX	LCRT 3D + FOLFOX	SCRT IMRT + CAPOX	SCRT VMAT + CAPOX	SCRT IMRT+ FOLFOX	SCRT VMAT + FOLFOX	
NEOA	RT	Consulta	75,90	75,90	37,95	37,95	37,95	37,95
		Simulación	107,96	107,96	107,96	107,96	107,96	107,96
		Delimitación	58,27	58,27	77,69	77,69	77,69	77,69
		Planificación	89,75	89,75	431,28	414,29	431,28	414,29
		Teleterapia	2.271,99	2.271,99	622,30	389,38	622,30	389,38
		Sub total	2.603,88	2.603,88	1.277,19	1.027,27	1.277,19	1.027,27
	QT	Consulta	79,39	79,39	158,78	158,78	218,32	218,32
		QT Sensibilizante	146,54	146,54	0,00	0,00	0,00	0,00
		CAPOX	0,00	0,00	2.223,76	2.223,76	0,00	0,00
		FOLFOX	0,00	0,00	0,00	0,00	16.663,91	16.663,91
Sub total		225,93	225,93	2.382,54	2.382,54	16.882,23	16.882,23	
ADY	QT	Consulta	198,47	238,17	0,00	0,00	0,00	0,00
		Quimioterapia	2.965,01	2.091,55	0,00	0,00	0,00	0,00
		Sub total	3.163,49	25.098,55	0,00	0,00	0,00	0,00
Total por paciente (soles)		5.993,30	27.928,36	3.659,72	3.409,81	18.159,42	17.909,50	
Total por paciente (dólares)*		1.498,32	6,982,09	914,93	852,45	4.539,86	4.477,38	
COSTO INDIRECTO								
ESQUEMAS		LCRT		SCRT - TNT				
Fase	Categoría	LCRT 3D + CAPOX	LCRT 3D + FOLFOX	SCRT IMRT + CAPOX	SCRT VMAT + CAPOX	SCRT IMRT+ FOLFOX	SCRT VMAT + FOLFOX	
NEOA	Pérdida de productividad por consulta y tratamiento	199,22	154,27	370,29	364,37	1.873,31	1.867,40	
	Transporte	445,50	445,50	297,00	297,00	378,00	378,00	
	Pérdida de productividad del familiar	483,86	429,44	428,25	428,25	1.091,87	1091,87	
	Sub total	1.013,08	913,70	1.018,54	1.012,62	3245,18	3.239,27	
ADY	Pérdida de productividad por consulta y tratamiento	430,62	2413,36	0,00	0,00	0,00	0,00	
	Transporte	243,00	216,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
	Pérdida de productividad del familiar	430,62	1.291,86	0,00	0,00	0,00	0,00	
	Sub total	1.104,24	3.921,22	0,00	0,00	0,00	0,00	
Total por paciente (soles)		2.232,82	4950,42	1.095,54	1.089,62	3.343,18	3.337,27	
Total por paciente (dólares)*		558,20	1.237,61	273,88	272,41	835,80	834,32	

LCRT: Esquema de irradiación en 28 sesiones y posterior a la cirugía la adyuvancia con 8 cursos de CAPOX o 12 cursos de FOLFOX. SCRT-TNT: Esquema de irradiación de 5 sesiones, seguido de 6 cursos de CAPOX o 9 cursos de FOLFOX. NEOA: Neoadyuvancia. ADY: Adyuvancia. RT: Radioterapia. QT: Quimioterapia. LCRT 3D + CAPOX: QT-RT seguido de 8 cursos de CAPOX (Oxaliplatino IV y Capecitabina VO). LCRT 3D + FOLFOX: QT-RT seguido de FOLFOX (Oxaliplatino IV, Fluorouracilo IV y Leucovorina IV). SCRT IMRT + CAPOX: 25Gy/5Fx en IMRT, seguido de CAPOX (Oxaliplatino IV y Capecitabina VO). SCRT VMAT + CAPOX: 25Gy/5Fx en VMAT, seguido de CAPOX (Oxaliplatino IV y Capecitabina VO. SCRT IMRT +

FOLFOX: 25Gy/5Fx en IMRT, seguido de FOLFOX (Oxaliplatino IV, Fluorouracilo IV y Leucovorina IV). SCRT VMAT + FOLFOX: 25Gy/5Fx en VMAT, seguido de FOLFOX (Oxaliplatino IV, Fluorouracilo IV y Leucovorina IV). *: Equivalente en dólares americanos (4,0).

Figura 1. Tiempo involucrado del paciente en el hospital, según esquema

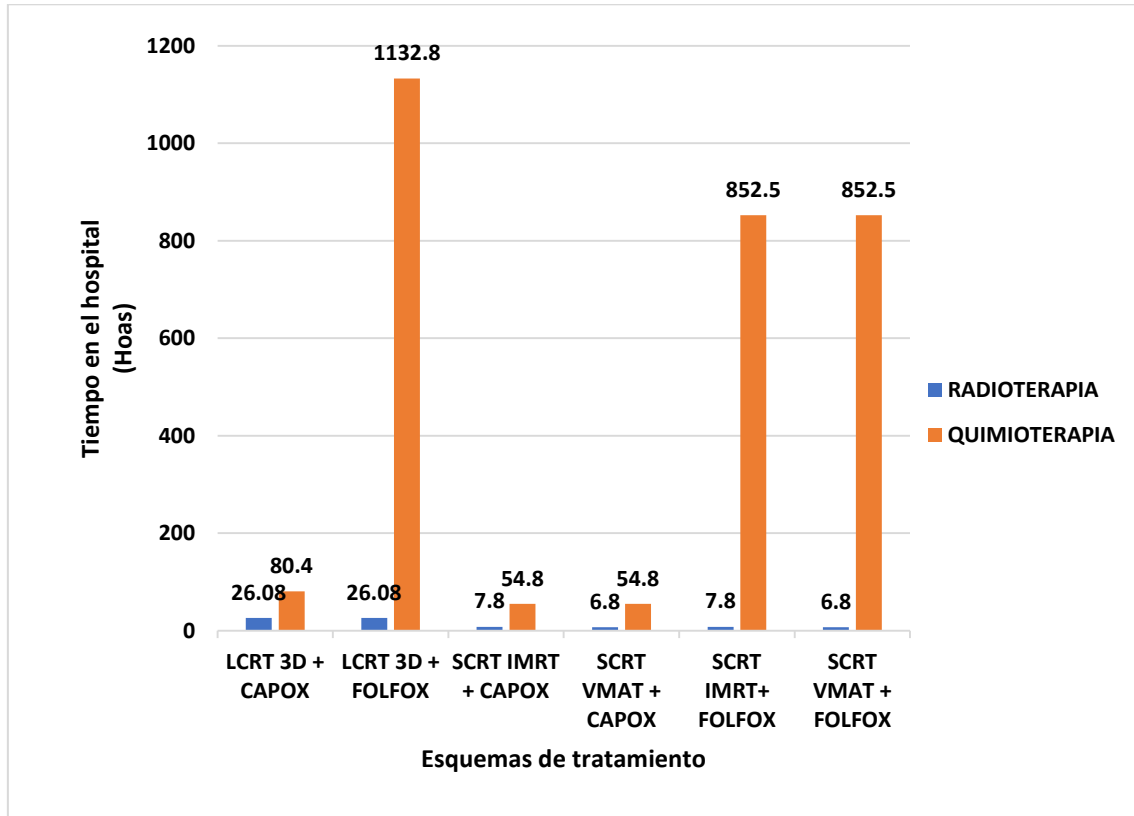
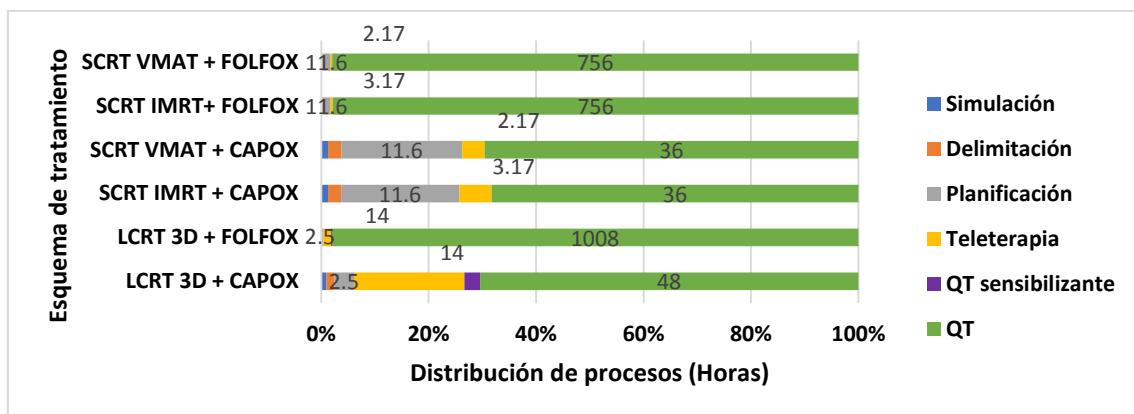


Figura 2. Comparación de tiempos por procesos, según esquema



QT sensibilizante: Es la quimioterapia a base de Capecitabina VO, que es utilizada durante al QT-RT. QT: Es el esquema de quimioterapia en neoadyuvancia o adyuvancia, en forma de CAPOX o FOLFOX.