

# Considerazioni sull'impatto socio-economico della protonterapia

Utilizzo di un indicatore aggregato costo-utilità nella valutazione di investimento in impianti di radioterapia e protonterapia per la cura di malattie oncologiche

DOI 10.12910/EAI2016-067

di Marco Rao e Monia Vadrucchi, ENEA

**Q**uesto articolo propone alcune valutazioni utili al decisore pubblico in merito alla comparazione di scelte di investimento in impianti di protonterapia e radioterapia nella cura di patologie oncologiche. In particolare, si utilizza un indicatore aggregato di costo-utilità, basato sul medesimo tipo di analisi operato per la scelta di trattamenti alternativi nella cura di neoplasie e su alcuni dati di letteratura sui tipici costi di costruzione ed operativi dei suddetti impianti.

La radioterapia basata sull'uso di protoni, o protonterapia, rappresenta una delle più promettenti metodologie di cura per una vasta gamma di

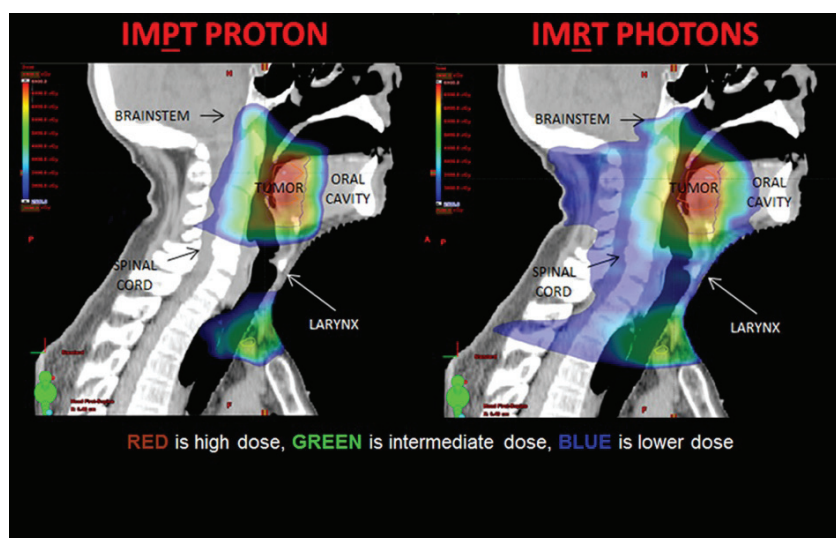


Fig. 1 Confronto tra tessuti irradiati con protonterapia (sinistra) e con radioterapia a fascio esterno a raggi X (destra)

neoplasie, sia in termini di sopravvivenza che di qualità della vita per i pazienti (Trofimov, Nguyen, Coen, Doppke, Schneider, & Adams, 2007): tale tecnica è spesso più efficace (in alcuni casi è l'unica alternativa) e meno invasiva della chirurgia quando si deve intervenire in zone prossime ad organi vitali o così importanti da creare, se rimosse, un'invalidità inaccettabile per il paziente. Il grande vantaggio dell'uso di protoni rispetto alle radiazioni convenzionalmente utilizzate (gli elettroni o i raggi X), è dovuto alla loro superiore selettività: i protoni, per via della loro migliore "capacità balistica", riescono a colpire con grande precisione la zona da trattare, risparmiando al contempo i tessuti sani circostanti.

	Protoni	Fotoni
Costi di costruzione (€)	62.500	16.800
Costi operativi (€)	15.300	6.400
Costi di trattamento su 30 anni (€/prs)	792	605
Utilità del trattamento su 30 anni (€/prs)	25	30

Tab. 1 Principali parametri di costo-utilità dell'analisi

La Figura 1 fornisce un'evidenza visiva immediata delle differenze nella quantità di tessuti sani risparmiati con il trattamento basato su protoni rispetto a quello basato su fotoni.

Tra i tumori trattabili ricordiamo:

- cordomi e condrosarcomi
- meningiomi atipici, e meningiomi maligni e recidivanti
- melanoma uveale

- sarcomi del tessuto osseo
- sarcomi dei tessuti molli retro peritoneali.
- tumori delle ghiandole salivari tumori pediatrici
- tumori della regione testa-collo
- carcinomi dei seni paranasali, carcinoma adenoideo cistico, alcuni selezionati tumori del rinofaringe, sarcomi dell'osso e dei tessuti molli attualmente oggetto di studio.



I centri di protonterapia presenti in Italia sono: il Centro di Adroterapia Oculare di Catania (Càtana, realizzato sfruttando un ciclotrone superconduttore dedicato alla fisica nucleare), il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica a Pavia (Fondazione CNAO, che opera con un sincrotrone appositamente progettato), e più recentemente è stato avviato anche il Centro di Protonterapia di Trento (APSS, che utilizza un ciclotrone commerciale). In corso di realizzazione, vi è inoltre l'impianto relativo al progetto TOP IMPLART.

Il progetto TOP IMPLART, finanziato dalla Regione Lazio, è frutto di una collaborazione fra ENEA e ISS (Istituto Superiore di Sanità). Il nome è l'acronimo di Terapia Oncologica con Protoni - Intensity Modulated Proton Linear Accelerator. Obiettivo del progetto è realizzare il primo impianto di radioterapia oncologica ad intensità modulata e scansione attiva basato su un acceleratore lineare di protoni.

In Italia si contano circa 160.000 pazienti che ogni anno si sottopongono a radioterapia e di questi circa il 10%, affetto da tumori collocati in sedi difficili (prossimi ad organi a rischio), trarrebbe benefici maggiori se trattato con adroterapia. Si stima che il centro di protonterapia basato sull'impianto TOP IMPLART potrà trattare circa 750 pazienti in un anno con tre sale di trattamento.

Il cuore di un centro di protonterapia è costituito dall'impianto che eroga il fascio di protoni e dagli edifici, i locali, adeguati al trattamento con radiazioni ionizzanti di alta energia.

La valutazione tipica è quella di costo-efficacia, o costo-utilità, poiché è la salute umana il fattore principale da considerare. In questo qua-

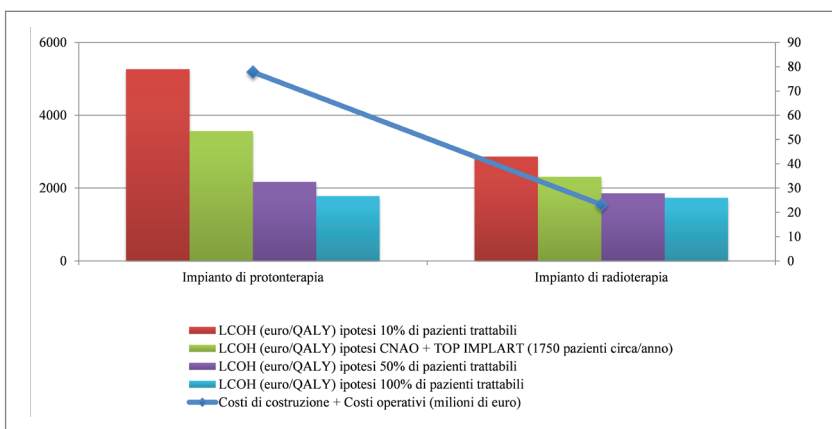


Fig. 2 - Costi ed LCOH di un impianto di protonterapia e uno di radioterapia  
Fonte: Goiten e Jermann per costi di costruzione ed operativi, Vadrucchi et al. per analisi costo-utilità

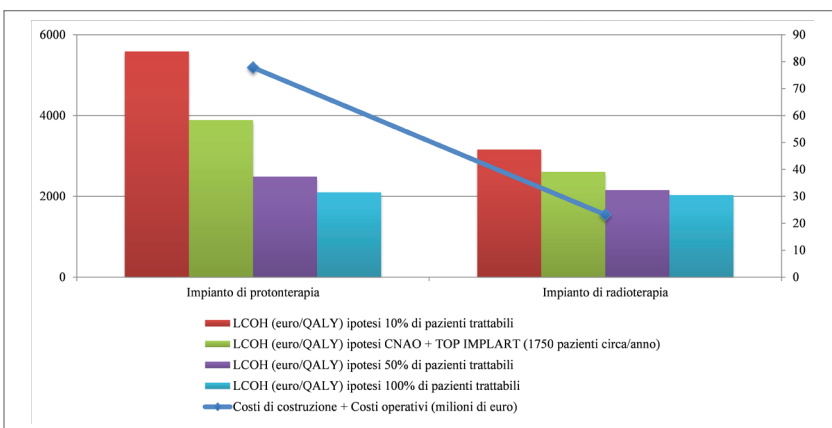


Fig. 3 Costi ed LCOH a confronto, incluso il costo delle cure al paziente, per un impianto di protonterapia e uno di radioterapia  
Fonte: Goiten e Jermann per costi di costruzione ed operativi, Vadrucchi et al. per analisi costo-utilità

dro assume particolare rilevanza il concetto di QALY (Quality Adjusted Life Years), che rappresenta un indicatore standard accettato dalla comunità medica per *graduare* il livello di salute umana mediante un indicatore compreso tra 0 (morte) e 1 (perfetta salute), in modo da fornire una traduzione quantitativa dello stato clinico dei pazienti considerati (Weinstein, 2009).

L'indicatore impiegato nel presente studio è ispirato all'indice LCOE (Levelised Cost of Energy o Costo

Livellato dell'Energia)<sup>1</sup> ed è stato denominato LCOH (Levelized Cost of Health): è stato calcolato con i dati di lavori di letteratura inerenti al trattamento di una delle più diffuse neoplasie, in particolare il tumore alla prostata con rischio di secondo tumore radioindotto. Si tratta di una evidente limitazione, essendo gli impianti di protonterapia in grado di trattare un numero ben più elevato di patologie: l'esperimento di analisi qui condotto si propone quindi solo di fornire un primo ordine di valu-

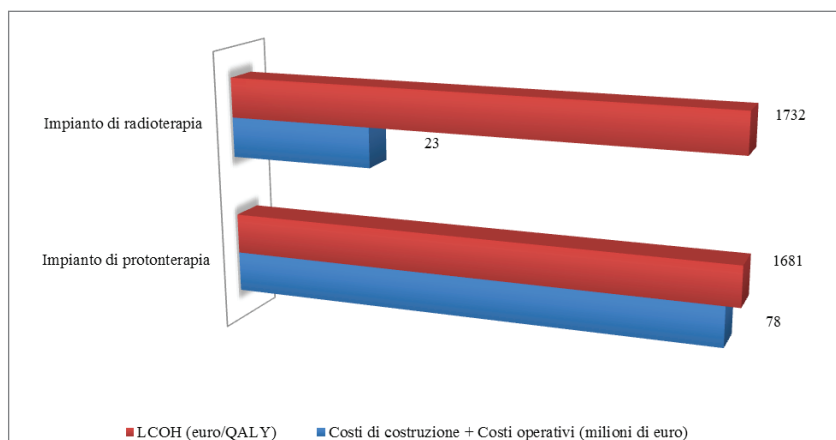


Fig. 4 Costi ed LCOH a confronto per un impianto di protonterapia e uno di radioterapia per il totale dei pazienti trattabili

Fonte: Goiten e Jermann per costi di costruzione ed operativi, Vadrucci et al. per analisi costo-utilità

tazione.

È stato calcolato il numero medio annuo di pazienti considerando separatamente quelli affetti da una lesione vicina ad organi a rischio, in seguito sono stati impiegati i dati di costo e di utilità ricavati sia dalla letteratura sia da precedenti studi di valutazione costo-utilità effettuati dagli autori per calcolare l'indicatore di costo livellato su un orizzonte di 30 anni, presupponendo che gli impianti siano realizzati in un tempo medio di 3 anni.

I parametri di costo di costruzione ed operativi utilizzati per il calcolo derivano dalla letteratura (Goitein & Jermann, 2003) e sono stati integrati con le misure costo-utilità effettuate per un precedente studio qui usato come riferimento (Vadrucci, et al., 2015). La Tabella 1 riporta i dati del calcolo.

L'indicatore utilizzato fornisce<sup>2</sup> il costo in euro per QALY guadagnato da un paziente che possa essere trattato con terapia a base di protoni o fotoni. In base ai dati dell'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro sono stati stimati circa 9.800 pazienti l'an-

no da curare per tumore alla prostata nel Centro Italia. Il numero totale di pazienti malati di tumore è diverso dal numero di coloro che sono eleggibili per un trattamento radioterapico o protonterapico quindi i calcoli effettuati mirano solo ad evidenziare il legame tra la particolare misura di costo scelta e il numero di pazienti trattati.

Le metodiche di trattamento considerate sono:

- RT Conformazionale Tridimensionale (3D-conformal radiotherapy, 3D-CRT) selezionata per la sua larga diffusione e le caratteristiche generali di economicità/efficacia;
- Single Field, Uniform Dose (SFUD, T. Lomax AJ (2007), per la protonterapia, in virtù della particolare efficacia stimata nello studio di riferimento.

In Figura 2 viene mostrato il confronto tra i costi e il LCOH di un impianto di protonterapia e uno di radioterapia per una singola patologia osservata su un orizzonte temporale di 30 anni (neoplasia prostata + ri-

schio seconda neoplasia radioindotta), calcolati per frazione di pazienti trattabili sul totale dei malati annui stimati per il centro Italia.

I costi di costruzione sommati ai costi operativi dell'impianto di protonterapia sono circa 2,5 volte superiori rispetto all'impianto di radioterapia. Tuttavia, quando andiamo ad osservare la differenza nel LCOH tra le due tipologie di impianto, osserviamo come essa sia stretta funzione del numero di pazienti, passando dal 84% nel caso di trattamento del 10% del numero annuo stimato (circa 1000 pazienti), al 54% nel caso di operatività potenziale di CNAO + TOP IMPLART (circa 1750 pazienti), a meno di un quarto di tale scarto (17%) se i pazienti trattati sono la metà del totale generale. Se ipoteticamente tutti i pazienti fossero curati con adroterapia, il divario tra LCOH dei due impianti si ridurrebbe a circa il 3%. Nonostante l'incertezza sui parametri di calcolo, l'indicatore fornisce in ogni caso una misura della dinamica di costo rapportata alla diffusione del trattamento, un'informazione che in presenza di informazioni crescenti può senza dubbio fornire un supporto utile al decisore pubblico. Sommando nel calcolo LCOH il costo delle cure al paziente sostenuto dalla sanità pubblica, monitorato nell'orizzonte di tempo considerato, la situazione si modifica in favore dell'impianto di protonterapia, come illustrato in Figura 3.

In questo caso la differenza nel LCOH passa dal 77% nel caso di trattamento del 10% del numero annuo stimato (circa 1000 pazienti), al 49% nel caso di operatività potenziale di CNAO + TOP IMPLART (circa 1750 pazienti), per finire a un sesto circa di tale scarto

(16%) se i pazienti trattati fossero la metà del totale generale. Se ipoteticamente tutti i pazienti fossero trattati con adroterapia, il divario tra LCOH dei due impianti si ridurrebbe al 3,5%.

È possibile effettuare un'ulteriore valutazione utilizzando il totale dei dati potenziali (16.000 pazienti circa, come detto sopra) per evidenziare come, all'aumentare dei pazienti trattati, l'indicatore LCOH possa diminuire sensibilmente. In questa valutazione, limitata ai parametri costo-utilità della sola patologia considerata nello studio di riferimento, si ipotizza che sia conservato il rapporto favorevole ai trattamenti con protoni rispetto alla radioterapia convenzionale dello studio di riferimento.

Come mostrato in Figura 4, il costo in valuta per anno di vita guadagnato si rivela essere sostanzialmente identico per i due impianti, (in realtà l'indicatore è addirittura lievemente

favorevole all'impianto basato su protoni, nella misura del 3% circa) stante la profonda differenza nell'effetto sulla salute tra di essi espressa in QALY. In pratica gli indicatori sono di fatto uguali laddove i QALY guadagnati sono per il 34% a favore dell'impianto basato su protoni.

L'analisi effettuata, limitata ad una sola patologia trattabile con gli impianti considerati, evidenzia che misure aggregate di costo, derivanti dagli indicatori classici usati nella analisi costo-efficacia e costo utilità, sembrano suggerire una notevole competitività degli impianti basati sul trattamento radioterapico con protoni. In particolare, a fronte di costi di costruzione e operativi sfavorevoli agli impianti a protoni nei termini di 2,5 a 1, se confrontati con gli impianti di radioterapia, gli indicatori di costo livellato dei medesimi impianti sono differenziati per percentuali variabili tra il 50% e il 3%, mentre il guadagno in termini

di salute espresso dagli anni di vita misurati in QALY è favorevole agli impianti di protonterapia nella misura del 34%.

Al crescere del numero di pazienti trattati, ipotizzando una costanza del vantaggio in termini di efficacia dei trattamenti, la differenza tra gli indicatori LCOH continua a livellarsi (si può ipotizzare anche un rovesciamento della gerarchia tra i medesimi). Questo risultato evidenzia che anche la considerazione di misure di costo omnicomprensive (dalla progettazione degli impianti fino al termine della loro vita utile) possa risolversi in favore di impianti basati sull'uso di protoni, se consideriamo tutto lo spettro delle patologie con essi trattabili, pur tenendo conto che per esse solo una frazione dei pazienti esistenti potrà ricevere tale trattamento.

*Per saperne di più:  
marco.rao@enea.it*

1 O anche costo livellato dell'energia elettrica, in quanto normalmente si parla della medesima. Esistono numerosissime pubblicazioni sul tema, tra quelle di natura metodologica si segnala (IEA/NEA, 2015)

2 L'espressione è quella del LCOE sostituendo il parametro di produzione elettrica con il QALY:

$$LCOH = CAP + (OP * (1 + i)^t) / QALY$$

dove CAP rappresenta i costi di costruzione, OP quelli operativi,  $i$  è il tasso di sconto scelto,  $t$  il periodo e QALY è il guadagno annuo di salute dei pazienti considerati

#### BIBLIOGRAFIA

Goitein, M., & Jermann, M. (2003). The Relative Costs of Proton and X-ray Radiation Therapy. *Clinical Oncology*, 37-50.

IEA/NEA. (2015). *Projected Cost of Generating Electricity*. Paris: IEA/NEA

Trofimov, A., Nguyen, P., Coen, J., Doppke, K., Schneider, R., & Adams, J. (2007). Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: a treatment planning comparison. *International Journal of Radiation Oncology Biology and Physics*, 444-453

Vadrucci, M., Rao, M., Ferrari, P., Fracchiolla, F., I. G., Mariotti, F. P., et al. (2015, maggio). Cost-effectiveness analysis for proton-therapy versus advanced radiotherapy treatment in prostate cancer. San Francisco, California, USA: PTCOG

Weinstein, M. C. (2009). QALYs: The Basics. *Value In Health*, Supplement I, S5-S9