



ORIGINAL
RESEARCH

Descrizione del costo sociale di malattia del carcinoma ovarico avanzato in Italia: risultati di uno studio empirico monocentrico

Cost of illness of advanced ovarian carcinoma in Italy: results of an empirical, single-centre study

Carlo Lazzaro¹, Francesco Plotti², Stella Capriglione², Matteo Ferrario³, Roberto Angioli²

¹ Studio di Economia Sanitaria, Milano – Italy

² Università Campus Bio-Medico, Roma – Italy

³ Roche S.p.A., Monza – Italy

ABSTRACT

AIM: To perform an empirical, single-centre, retrospective and secondary cost of illness (COI) study of advanced ovarian carcinoma (AOC) in Italy. **METHODS:** Demographic, clinical, health care and non-health care resource consumption data concerning a convenience sample of subsequent patients in 1st line of treatment (100 patients), 2nd line of treatment A (surgery + chemotherapy; 30 patients) and 2nd line of treatment B (chemotherapy only; 20 patients) were obtained from a database created in 2011 by the Obstetrics and Gynecology Unit at Campus Biomedico teaching hospital, Rome. Patients were followed-up for 2 years. Resources were valued according to the above mentioned database and literature, following the societal viewpoint. Costs are expressed in Euro (€) 2014 and reported as mean and standard deviation (SD). **RESULTS:** One-year COI for 1st line of treatment reaches € 44,999.7 (SD: €28,757.3), € 55,410.8 (SD: € 32,454.6) and €46,895.6 (SD: € 28,407.4) for 2nd line of treatment A and B, respectively. Regardless the line of treatment, COI is mainly driven by cost borne by patient and her family. Due to the high costs of relapse the mean COI per patient after 2 years from the diagnosis of AOC equals € 81,869.4 (SD: € 30,660.9), or 182% of the COI for the 1st line of treatment. **CONCLUSIONS:** Despite some limitations, our results show that increasing progression-free survival could well reduce the COI for AOC in Italy.

Keywords

Oncology; Gynecology; Advanced ovarian carcinoma

INTRODUZIONE

Il carcinoma ovarico (CO) rappresenta il 30% dei tumori maligni dell'apparato genitale femminile e occupa il decimo posto in ordine di prevalenza tra tali neoplasie [1]. Si stima che, nel corso della vita, 1 donna ogni 74 sviluppi un CO.

Nonostante l'incidenza del CO sia diminuita a partire dalla metà degli anni '90, le diagnosi incidenti di CO attese in Italia per il 2020 e 2030 sono pari a 5.400 e 5.900 casi, rispettivamente [2].

Per quanto concerne la prevalenza del CO, per l'Italia si riportano circa 38.000 pazienti, oltre il 60% delle quali ha ricevuto diagnosi di malattia da più di 5 anni [1].

In circa il 75-80% dei casi, la diagnosi di CO avviene quando la malattia è in stadio avan-

zato (stadi III-IV secondo i criteri emanati dalla *Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique* – FIGO) [3].

La sopravvivenza attesa della paziente con carcinoma avanzato dell'ovaio (CAO) raggiunge il 72% e il 50% a 1 e 3 anni dalla diagnosi, rispettivamente [2].

La chirurgia citoreduttiva di prima istanza, rivolta all'asportazione di tutta la malattia macroscopicamente visibile, rappresenta il fondamentale intervento terapeutico nelle pazienti con CAO, poiché la presenza di residuo tumorale post-chirurgico è considerata un fattore prognostico indipendente per sopravvivenza e rischio di recidiva di malattia [1].

Per le pazienti che alla diagnosi non risultano candidabili all'intervento chirurgico a causa

Corresponding author

Carlo Lazzaro
carlo.lazzaro@tiscalinet.it

Disclosure

This study was funded by an unconditional grant from Roche S.p.A. Italia. Matteo Ferrario is an employee at Roche S.p.A. Italia, while the other authors declare they have no conflict of interest related to this manuscript

dell'estensione di malattia, può essere considerata la chemioterapia preoperatoria (neoadiuvante) seguita dalla chirurgia citoriduttiva [4]. A tale atto chirurgico può seguire un secondo intervento (*2nd look*) per revisione citoriduzione [5] ed eventuale stomia [6].

Nelle pazienti con CAO la chirurgia è seguita dalla chemioterapia sistemica (detta terapia di I linea o *front-line*). Da quasi 20 anni la chemioterapia di combinazione con carboplatino e paclitaxel si è imposta come terapia antitumorale sistemica standard nel trattamento del CAO.

Più recentemente, è stato introdotto nella terapia del CAO il primo farmaco biologico – bevacizumab – indicato in associazione a paclitaxel e carboplatino per le pazienti affette da CAO di stadio FIGO IIIb-IV [1,7,8].

Nonostante il trattamento di I linea, il 70-80% delle pazienti affette da CO è purtroppo destinato ad andare incontro a recidiva di malattia entro i primi 2 anni [1].

Il tempo trascorso dal completamento della terapia iniziale alla recidiva di malattia, è il fattore prognostico più importante nel determinare la risposta alle terapie successive [2]. La classificazione del CO ricorrente si basa, infatti, sul tempo intercorso tra l'ultima terapia a base di platino e la recidiva di malattia (*platinum-free interval*).

In particolare, nelle pazienti con recidiva di malattia platino-sensibile, la ricaduta si manifesta almeno 6 mesi dopo l'ultima somministrazione di una chemioterapia a base di platino.

Il ruolo della chirurgia alla recidiva di malattia risulta ancor oggi complesso e non del tutto definito. A seconda dell'operabilità della recidiva di malattia, la II linea di trattamento può prevedere una chirurgia di II istanza (in genere effettuata sulle pazienti platino-sensibili) seguita da chemioterapia o, in caso di inoperabilità della neoplasia, la sola chemioterapia [9]. La proporzione di pazienti non sottoposte a chirurgia secondaria alla recidiva di malattia, varia dal 7% al 64% nei vari studi clinici, ma informazioni riguardo i criteri di selezione e gli outcome sono, al momento, limitate.

La rilevante presenza di contributi di letteratura inerenti agli aspetti epidemiologici, clinici e di esito terapeutico relativi al CAO, alcuni dei quali sono stati sopra richiamati, contrasta con l'assenza di ricerca sui costi di tale patologia nel nostro Paese.

Nell'intento di colmare almeno in parte questa lacuna informativa, obiettivo della valutazione economica dettagliata nei successivi paragrafi è la descrizione del costo sociale di malattia (*cost of illness* – COI) [10,11] del CAO in Italia nella normale pratica clinica.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

I dati demografici, clinici, di identificazione e quantificazione del consumo o depauperamento di risorse (e, parzialmente, di monetizzazione delle medesime), necessari alla realizzazione del presente studio di COI empirico, monocentrico, retrospettivo e secondario [12], sono stati ottenuti dal database dell'Unità Operativa Semplice (UOS) di Ostetricia e Ginecologia del Policlinico Universitario Campus Biomedico di Roma. Il database si riferisce ad un campione di comodità (*convenient sample*) [13] di pazienti consecutive incidenti affette da CAO, afferite presso tale struttura ospedaliera nel corso del 2011 ed osservate per 2 anni, in trattamento di I linea (100 pazienti) e di II linea con chirurgia + chemioterapia adiuvante (30 pazienti) (II linea A) o, esclusivamente, con chemioterapia adiuvante (20 pazienti) (II linea B).

Le pazienti in II linea di trattamento non risultavano in carico alla UOS di Ostetricia e Ginecologia del Policlinico Universitario Campus Biomedico al momento della diagnosi di CAO.

La descrizione del COI è stata declinata secondo due distinte modalità. Dapprima, è stato calcolato il COI annuo per le diverse linee di trattamento, sulla base dei dati empirici ottenuti dalla struttura sanitaria sopra menzionata.

Successivamente, con l'ausilio di un albero decisionale [11,14,15] ed assumendo una coorte ipotetica di 100 pazienti, il COI annuo per le diverse linee di trattamento è stato utilizzato per stimare il COI medio per paziente incidente a 2 anni dalla diagnosi di CAO, considerando il tempo medio alla recidiva di malattia in I linea di trattamento e la probabilità che, al verificarsi di tale evento, la paziente fosse avviata alla II linea di trattamento, nelle varianti A o B.

Per ciascuna delle modalità di declinazione del COI sopra descritte è stata adottata la prospettiva della collettività [10,11].

Consumo e depauperamento delle risorse

Le risorse consumate o depauperate a motivo del CAO sono state suddivise in due gruppi: risorse sanitarie e risorse non sanitarie.

Le risorse sanitarie comprendono: esami di laboratorio, strumentali e per immagini, finalizzati alla diagnosi ed alla stadiazione della patologia; visite specialistiche ginecologiche; ricoveri, effettuati esclusivamente in regime ordinario, per interventi chirurgici di citoriduzione di I o II istanza, realizzazione

eventuale stomia, gestione complicanze e chemioterapia adiuvante; terapia farmacologica di supporto a chemioterapia adiuvante; sacche per stomia.

La tipologia ed i volumi di tali risorse, correlati dai codici *Diagnosis-Related Group* (DRG) di dimissione per quanto concerne i ricoveri in regime ordinario, sono stati ottenuti dalle cartelle cliniche delle pazienti seguite presso l'UOS di Ostetricia e Ginecologia del Policlinico Universitario Campus Biomedico di Roma.

Le risorse non sanitarie includono: trasporti, pasti e permanenze alberghiere necessari a motivo delle terapie per CAO; badante convivente per supporto alla paziente; giorni lavorativi persi dalla paziente e dal *caregiver*; giorni di ferie dedicati dal *caregiver* all'accudimento della paziente; permessi lavorativi *ex lege* 104 [16] per malattia propria o del congiunto, richiesti, rispettivamente, dalla paziente e dal *caregiver*.

L'identificazione e la quantificazione delle risorse sanitarie consumate in ambito extraospedaliero e non sanitarie, è stata effettuata mediante un questionario compilato dalle pazienti e dai *caregiver* a cadenza trimestrale, in occasione dell'accesso per *follow-up* presso la struttura sanitaria.

Valorizzazione delle risorse

I costi sono stati raggruppati in due categorie, coerentemente alla più recente classificazione internazionale disponibile nella letteratura di riferimento [11].

La prima categoria comprende i costi di pertinenza del settore sanitario sostenuti dalla UOS di Ostetricia e Ginecologia del Policlinico Universitario Campus Biomedico di Roma, relativi ad esami di laboratorio, strumentali e per immagini; visite specialistiche ginecologiche inerenti a diagnosi, stadiazione del CAO e *follow-up* della paziente; ricoveri in regime ordinario, per chirurgia, gestione complicanze e chemioterapia adiuvante.

Il costo pieno per ciascuno degli episodi di ricovero in regime ordinario deriva dalla contabilità economica per centri di costo del Policlinico Universitario Campus Biomedico di Roma [17], mentre il relativo codice DRG è stato riportato esclusivamente per evidenziare la classificazione della diagnosi di dimissione (Appendice – Tabella IA).

Nell'intento di approssimarne il costo unitario sostenuto dal Policlinico Universitario Campus Biomedico di Roma, le procedure diagnostiche, di stadiazione e *follow-up*, così come le visite specialistiche ginecologiche, sono state valorizzate applicando, alle tariffe nazionali delle prestazioni specialistiche ambulatoriali di più recente emanazione [18], un

sistema di pesi [19,20], che tenesse conto sia dell'impiego di risorse relativo di ciascuna di esse (rispetto all'esame di laboratorio emocromo con formula, assunto come procedura di riferimento), sia del volume di erogazione delle medesime alle pazienti.

Per un solo esame di laboratorio, non contemplato nel suddetto tariffario nazionale, il medesimo sistema di ponderazione è stato applicato ad un'ipotesi di tariffa regionale [21] (Appendice – Tabella IIA).

I costi relativi a farmaci di supporto a chemioterapia adiuvante, sacche per stomia e prestazioni sanitarie erogate alle pazienti nel corso dell'ospedalizzazione, sono stati considerati compresi nel costo pieno dell'ospedalizzazione fornito dalla struttura sanitaria.

I farmaci di supporto alla chemioterapia adiuvante e le sacche per stomia utilizzate in ambito extraospedaliero sono stati, invece, monetizzati ai prezzi di mercato [22,23] (Appendice – Tabella IIA).

La seconda categoria include i costi di pertinenza della paziente e dei suoi familiari, quali i costi *out-of-pocket* ed il tempo impiegato, sia dalla paziente per effettuare l'iter diagnostico, terapeutico e di *follow-up* relativo al CAO, sia dal *caregiver* per l'assistenza informale prestata alla paziente.

I costi *out-of-pocket* relativi a trasporti, pasti e permanenze alberghiere, sono stati valorizzati secondo gli importi riferiti da pazienti e *caregiver*. Relativamente alla medesima categoria di costi, le compartecipazioni su esami di laboratorio, strumentali, diagnostica per immagini e visite specialistiche, farmaci e sacche per stomia utilizzate in ambito extraospedaliero, sono state monetizzate secondo quanto stabilito dalla Regione Lazio [24], coerentemente all'ubicazione della UOS di Ostetricia e Ginecologia del Policlinico Universitario Campus Biomedico di Roma (Appendice – Tabella IIIA).

Il costo giornaliero della badante convivente è stato determinato secondo quanto previsto dal contratto di categoria, comprensivo di oneri previdenziali e fiscali (*gross wage rate*) [25-28].

La metodologia del *gross wage rate* [25], relativamente alle diverse attività professionali esercitate, è stata inoltre utilizzata per valorizzare le giornate lavorative perse ed i permessi lavorativi *ex lege* 104 richiesti dalla paziente e dal *caregiver* [16,27-29] (Appendice – Tabella IIIA).

Il costo giornaliero attribuito all'attività produttiva della casalinga è stato ipotizzato assimilabile a quello della badante convivente. Infine, il costo del tempo libero impiegato dal *caregiver* per accudire la paziente è stato cal-

colato seguendo la metodologia del reddito lavorativo disponibile (*take-home wage rate*) [25,29,30].

I costi sono stati espressi in Euro (€) 2014 e, quando necessario, aggiornati a tale anno utilizzando l'apposito tasso ufficiale di inflazione riferito alle spese sanitarie ed ai servizi per la salute [31].

Poiché sia la I che la II linea di trattamento si esauriscono entro 12 mesi dal loro inizio, nella descrizione del COI di ciascuna linea di trattamento non è stata eseguita alcuna procedura di attualizzazione, alla quale si è fatto, invece, ricorso per la descrizione del COI medio per paziente incidente a 2 anni dalla diagnosi di CAO.

In questo caso, i costi relativi al *follow-up* per le pazienti senza recidiva di malattia dopo la I linea di trattamento (stimati, secondo l'opinione qualificata dei clinici, come pari al 15% del costo totale annuo della I linea di trattamento) ed alla II linea di trattamento, sono stati attualizzati ad un tasso reale sociale annuo pari al 3% [11,32].

Analisi statistica

Per le variabili continue sono state riportate media e deviazione standard (DS) [33]. A tali

misure di posizione e dispersione sono state aggiunte mediana e range interquartile (RIQ) per il tempo alla recidiva di malattia per le pazienti in I linea di trattamento.

Per le variabili categoriche sono state invece riportate le frequenze assolute e relative. Sono state inoltre calcolate la probabilità di recidiva di malattia per le pazienti in I linea di trattamento e le probabilità condizionali di trattamento in II linea A o B dato l'episodio di recidiva di malattia in I linea di trattamento; queste ultime, sono state determinate utilizzando le proporzioni campionarie delle pazienti in II linea di trattamento A e B riportate nel database. Non sono state effettuate analisi inferenziali. L'analisi statistica è stata supportata dal software Stata 13.1/SE (StataCorp, College Station, TX, USA).

RISULTATI

Caratteristiche delle pazienti

L'età media delle pazienti è compresa tra 57,4 anni (DS: 12,4) per la I linea di trattamento e 58,6 anni (DS: 11,6) per la II linea di trattamento A (Tabella I).

	Linea di trattamento		
	I ^a (n=100)	II A ^b (n=30)	II B ^c (n=20)
Età alla diagnosi [media anni (DS)]	57,4 (12,4)	58,6 (11,6)	58,3 (12,8)
Pazienti con recidiva di malattia [n (%)]	69 (69,0)	-	-
Tempo alla recidiva di malattia dalla diagnosi istologica di CAO			
Media mesi (DS)	14,8 (7,8)	-	-
Mediana mesi (RIQ)	15,0 (19,5)		
Ricoveri in regime ordinario per complicanze per paziente^d [n (%)]			
0	14 (14,0)	- (0,0)	- (0,0)
1	45 (45,0)	2 (6,7)	- (0,0)
2	31 (31,0)	4 (13,3)	3 (15,0)
3	10 (10,0)	9 (30,0)	17 (85,0)
4	- (0,0)	15 (50,0)	- (0,0)
Stato civile [n (%)]			
Coniugata	70 (70,0)	21 (70,0)	14 (70,0)
Divorziata	10 (10,0)	3 (10,0)	2 (10,0)
Nubile	15 (15,0)	4 (13,3)	3 (15,0)
Vedova	5 (5,0)	2 (6,7)	1 (5,0)
Stato occupazionale paziente [n (%)]			
Impiegata	25 (25,0)	9 (30,0)	5 (25,0)
Operaia	5 (5,0)	1 (3,3)	1 (5,0)
Dirigente	5 (5,0)	1 (3,3)	2 (10,0)
Imprenditrice	5 (5,0)	1 (3,3)	- (0,0)
Casalinga	40 (40,0)	13 (43,3)	8 (40,00)
Pensionata	20 (20,0)	5 (16,7)	4 (20,00)

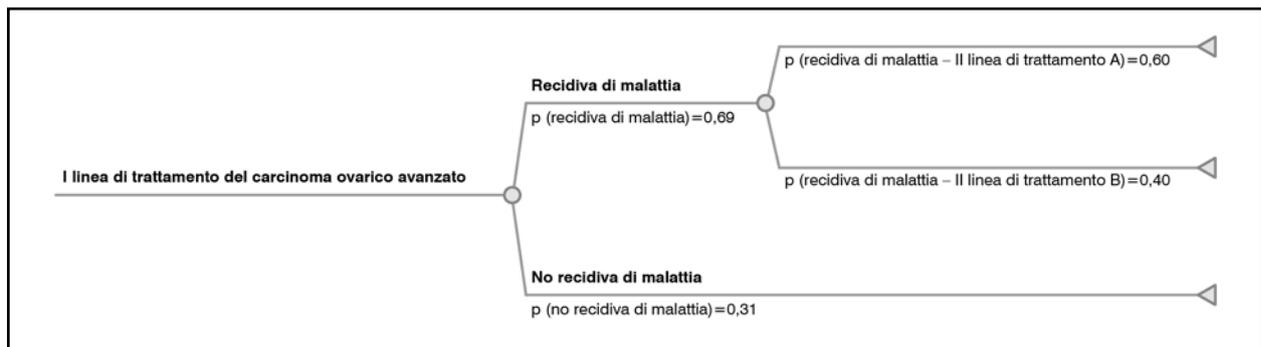
continua >

> segue

	Linea di trattamento		
	I ^a (n=100)	II A ^b (n=30)	II B ^c (n=20)
Regione di residenza paziente [n (%)]			
Lazio	80 (80,0)	25 (83,3)	16 (80,0)
Abruzzo	5 (5,0)	1 (3,3)	1 (5,0)
Calabria	10 (10,0)	1 (3,3)	2 (10,0)
Campania	5 (5,0)	1 (3,3)	1 (5,0)
Molise	- (0,0)	1 (3,3)	- (0,0)
Puglia	- (0,0)	1 (3,3)	- (0,0)
Necessità caregiver [n (%)]	90 (90,0)	27 (90,0)	18 (90,0)
Rapporto parentela paziente caregiver [n (%)]			
Marito	45 (50,0)	13 (48,2)	9 (50,0)
Figlia/o	25 (27,8)	9 (33,3)	5 (27,8)
Compagno	5 (5,6)	2 (7,4)	1 (5,6)
Sorella	10 (11,1)	2 (7,4)	2 (11,1)
Madre	5 (5,6)	1 (3,7)	1 (5,6)
Stato occupazionale caregiver [n (%)]			
Impiegato/Impiegata	25 (27,8)	8 (29,6)	5 (27,8)
Operaio/Operaia	11 (12,2)	3 (11,1)	2 (11,1)
Dirigente	5 (5,6)	1 (3,7)	1 (5,6)
Imprenditore/Imprenditrice	9 (10,0)	3 (11,1)	2 (11,1)
Libero professionista	10 (11,1)	3 (11,1)	2 (11,1)
Pensionato/Pensionata	9 (10,0)	5 (18,5)	4 (22,2)
Disoccupato /Disoccupata	10 (11,1)	4 (14,8)	2 (11,1)

Tabella 1. Caratteristiche pazienti

CAO=carcinoma ovarico avanzato; DS=deviazione standard; RIQ=range interquartile

^a La I linea di trattamento comprende: chirurgia di I istanza, chemioterapia adiuvante ed intervento chirurgico per revisione citoriduzione ed eventuale stomia (2nd look)^b La II linea di trattamento A comprende: chirurgia di II istanza e chemioterapia adiuvante^c La II linea di trattamento B comprende: chemioterapia adiuvante^d Per la totalità delle linee di trattamento, i codici *Diagnosis-Related Group* (DRG) di dimissione per le complicanze sono dettagliati nelle Tabelle III e IV**Figura 1.** Albero decisionale gestione recidiva di malattia in pazienti in I linea di trattamento

In media, dopo 14,8 mesi (DS: 7,8) dalla diagnosi istologica di CAO, la proporzione delle pazienti in I linea di trattamento che presenta una recidiva di malattia è pari a 0,69 (Tabella I, Figura 1).

La probabilità condizionale di gestione della paziente in II linea di trattamento A o B a seguito di recidiva di malattia, è stata stimata pari a 0,60 (vale a dire, 30 pazienti in II linea di trattamento A/50 pazienti totali in II linea di trattamento) ed a 0,40 (vale a dire,

20 pazienti in II linea di trattamento B/50 pazienti totali in II linea di trattamento), rispettivamente. Il numero più frequente di ricoveri per gestione delle complicanze è pari ad 1 per le pazienti in I linea di trattamento, a 4 ed a 3 per le pazienti in II linea di trattamento A e B, rispettivamente. Solo il 14% delle pazienti in I linea di trattamento non necessita di ricoveri per complicanze (Tabella I).

Indipendente dalla linea di trattamento, il 70% delle pazienti è coniugata, svolge con maggio-

re frequenza l'attività di casalinga, risiede nel Lazio e necessità di un *caregiver* nel 90% dei casi. Tale figura assistenziale, che nel 50% dei casi circa corrisponde al marito della paziente, esercita soprattutto attività impiegate.

Consumo e depauperamento delle risorse

Per ciascuna linea di trattamento, la maggioranza delle risorse di carattere sanitario è utilizzata dalla totalità delle pazienti, ad eccezione delle sacche per stomia per consumo extraospedaliero, fruite dal 10% (I linea di trattamento), dal 33% (II linea di trattamento

A) e dal 20% (II linea di trattamento B) delle malate, rispettivamente (Tabella II).

Per quanto concerne le terapie farmacologiche a supporto della chemioterapia adiuvante, antiemetici, antitrombotici, cortisonici e *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF) sono prescritti al 100% delle pazienti in II linea di trattamento A e B. I G-CSF rappresentano, inoltre, i farmaci più frequentemente prescritti alle pazienti in I linea di trattamento (98% dei casi).

Indipendentemente dalla linea di trattamento, le sole ospedalizzazioni in regime ordinario non per complicanze, comuni a tutte le

Risorse di carattere sanitario	Linea di trattamento					
	I ^a (n=100)		II A ^b (n=30)		II B ^c (n=20)	
	Media (DS)	Pazienti utilizzatrici (%)	Media (DS)	Pazienti utilizzatrici (%)	Media (DS)	Pazienti utilizzatrici (%)
Diagnosi/stadiazione patologia						
Esami laboratorio	3,2 (1,1) ^d	100,0	7,9 (1,5) ^e	100,0	7,8 (1,4) ^e	100,0
Esami strumentali e per immagini	3,9 (1,2) ^f	100,0	1,3 (0,5) ^g	100,0	1,4 (0,5) ^g	100,0
Visite specialistiche ginecologiche	1,7 (0,6)	100,0	6,8 (1,2)	100,0	7,0 (0,9)	100,0
I intervento chirurgico di citoriduzione di I o II linea A	1,0 (0,0)	100,0	1,0 (0,0)	100,0	-	0,0
Post I intervento chirurgico						
Esami laboratorio	0,4 (1,4) ^d	100,0	0,4 (0,6) ^e	33,3	-	0,0
Diagnostica per immagini	1,3 (0,5) ^h	100,0	-	0,0	-	0,0
Visite specialistiche ginecologiche	1,0 (0,0)	100,0	1,0 (0,0)	100,0	-	0,0
Chemioterapia adiuvante (cicli)	6,0 (0,0)	100,0	6,0 (0,0)	100,0	6,0 (0,0)	100,0
Terapie farmacologiche di supporto (consumo extraospedaliero)	3,1 (1,4)	100,0	4,3 (0,5)	100,0	4,5 (0,5)	100,0
Esami laboratorio ⁱ	54,4 (0,0)	100,0	54,4 (1,8)	100,0	54,6 (2,5)	100,0
Diagnostica per immagini	2,1 (0,7) ^l	100,0	2,8 (0,6) ^m	100,0	2,9 (0,3) ^m	100,0
Visite specialistiche ginecologiche	2,0 (0,0)	100,0	2,0 (0,0)	100,0	2,0 (0,0)	100,0
II intervento chirurgico per revisione citoriduzione ed eventuale stomia (2nd look)	0,5 (0,5)	52,0	-	0,0	-	0,0
Ricoveri in regime ordinario per complicanze ⁿ	1,4 (0,8)	86,0	3,2 (0,9)	100,0	2,9 (0,4)	100,0
Sacche per stomia (consumo extraospedaliero)	60,0 (181,5)	10,0	214,7 (309,3)	33,3	128,3 (263,4)	20,0

Tabella II. Consumo e depauperamento delle risorse – I

^a La I linea di trattamento comprende: chirurgia di I istanza, chemioterapia adiuvante ed intervento chirurgico per revisione citoriduzione ed eventuale stomia (2nd look)

^b La II linea di trattamento A comprende: chirurgia di II istanza e chemioterapia adiuvante

^c La II linea di trattamento B comprende: chemioterapia adiuvante

^d Comprendono: dosaggio sierico antigene carboidratico (CA) 125; dosaggio sierico CA 15.3; dosaggio sierico CA 19.9; dosaggio sierico antigene carcinoembrionario (CEA); dosaggio sierico proteina 4 epididimo umano (HE 4); emocromo con formula

^e Comprendono: dosaggio sierico CA 125; dosaggio sierico HE 4; emocromo con formula

^f Comprendono: colonoscopia; elettrocardiogramma; ecografia addome completo; esofagogastroduodenoscopia; radiografia del torace; risonanza magnetica nucleare (RMN) addome; RMN pelvi; tomografia assiale computerizzata (TAC) torace, addome e pelvi con mezzo di contrasto; TAC ad emissione di positroni

^g Comprendono: TAC torace, addome e pelvi con mezzo di contrasto; TAC ad emissione di positroni

^h Comprendono: colonoscopia; ecografia pelvica trans-vaginale; esofagogastroduodenoscopia; TAC torace, addome e pelvi con mezzo di contrasto; TAC ad emissione di positroni

ⁱ Comprendono: dosaggio sierico CA 125; emocromo con formula; esame chimico fisico delle urine; funzionalità epatica (alanina aminotransferasi; aspartato aminotransferasi; bilirubina totale e frazionata; gamma glutamil transpeptidasi); funzionalità renale (clearance della creatinina; creatinina); urinocoltura

^l Comprendono: ecografia mammaria; mammografia; TAC torace, addome e pelvi con mezzo di contrasto; TAC ad emissione di positroni

^m Comprendono: mammografia; TAC torace, addome e pelvi con mezzo di contrasto; TAC ad emissione di positroni

ⁿ Per la totalità delle linee di trattamento, i codici *Diagnosis-Related Group* (DRG) di dimissione per le complicanze sono dettagliati nelle Tabelle III e IV.

pazienti, concernono la chemioterapia adiuvante e totalizzano una degenza media di 2 giorni (DS: 0,1) (Tabella III). La degenza media più elevata, pari a 7,3 (DS: 2,3) ed a

7,3 (DS: 2,4) giorni, rispettivamente, si registra per il 1° intervento chirurgico previsto dalla I e dalla II linea A di trattamento (Tabella III).

Variabili	Linea di trattamento								
	I ^a (n=100)			II A ^b (n=30)			II B ^c (n=20)		
	n.	gg degenza [media (DS)]	Pazienti utilizzatrici (%)	n.	gg degenza [media (DS)]	Pazienti utilizzatrici risorsa (%)	n.	gg degenza [media (DS)]	Pazienti utilizzatrici risorsa (%)
I intervento chirurgico di citoriduzione di I o II linea									
DRG 191 – Interventi su pancreas, fegato e di shunt con CC	-	-	0,0	16	7,2 (2,2)	53,3	-	-	0,0
DRG 203 – Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	-	-	0,0	14	7,5 (2,7)	46,7	-	-	0,0
DRG 353 – Eviscerazione pelvica, isterectomia radicale e vulvectomy radicale	15	12,0 (0,0)	15,0	-	-	0,0	-	-	0,0
DRG 357 – Interventi su utero e annessi per neoplasie maligne dell'ovaio o degli annessi	85	6,5 (1,2)	85,0	-	-	0,0	-	-	0,0
Totale	100	7,3 (2,3)	100,0	30	7,3 (2,4)	100,0	-	-	0,0
Chemioterapia adiuvante									
DRG 410 – Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta (per ciclo)	600	2,0 (0,1)	100,0	180	2,0 (0,1)	100,0	120	2,0 (0,1)	100,0
Totale	600	2,0 (0,1)	100,0	180	2,0 (0,1)	100,0	120	2,0 (0,1)	100,0
II intervento chirurgico per revisione citoriduzione ed eventuale stomia (2nd look)									
DRG 170 – Altri interventi sull'apparato digerente con CC	16	4,5 (1,7)	16,0	-	-	0,0	-	-	0,0
DRG 171 – Altri interventi sull'apparato digerente senza CC	14	3,6 (1,5)	14,0	-	-	0,0	-	-	0,0
DRG 407 – Alterazioni mieloproliferative o neoplasie poco differenziate con interventi maggiori senza CC	10	4,0 (2,0)	10,0	-	-	0,0	-	-	0,0
DRG 408 – Alterazioni mieloproliferative o neoplasie poco differenziate con altri interventi	12	2,8 (1,3)	12,0	-	-	0,0	-	-	0,0
Totale	52	1,9 (2,2)	52,0	-	-	0,0	-	-	0,0
1° complicanza									
DRG 149 – Interventi maggiori su intestino crasso e tenue senza CC	3	8,0 (0,0)	3,0	2	8,0 (0,0)	6,7	3	8,0 (0,0)	15,0
DRG 180 – Occlusione gastrointestinale con CC	8	2,0 (0,0)	8,0	4	2,0 (0,0)	13,3	1	2,0 (0,0)	5,0
DRG 304 – Interventi su rene e uretere, non per neoplasia con CC	4	5,0 (0,0)	4,0	-	-	0,0	2	5,0 (0,0)	10,0

continua >

> segue

Variabili	Linea di trattamento								
	I ^a (n=100)			II A ^b (n=30)			II B ^c (n=20)		
	n.	gg degenza [media (DS)]	Pazienti utilizzatrici (%)	n.	gg degenza [media (DS)]	Pazienti utilizzatrici risorsa (%)	n.	gg degenza [media (DS)]	Pazienti utilizzatrici risorsa (%)
DRG 321 – Infezioni del rene e delle vie urinarie, età > 17 anni senza CC	4	4,0 (0,0)	4,0	-	-	0,0	3	4,0 (0,0)	15,0
DRG 418 – Infezioni post-chirurgiche e post-traumatiche	5	7,4 (2,2)	5,0	2	7,0 (2,8)	6,7	1	5,0 (0,0)	5,0
DRG 419 – Febbre di origine sconosciuta, età > 17 anni con CC	6	6,0 (0,0)	6,0	5	6,0 (0,0)	16,7	2	6,0 (0,0)	10,0
DRG 463 – Segni e sintomi con CC	22	3,3 (1,0)	22,0	4	3,0 (1,2)	13,3	1	2,0 (0,0)	5,0
DRG 467 – Altri fattori che influenzano lo stato di salute	16	0,6 (0,6)	16,0	4	0,2 (0,5)	13,3	5	0,6 (0,5)	25,0
DRG 574 – Diagnosi ematologiche/immunologiche maggiori eccetto anemia falciforme e coagulopatie	18	0,0 (0,0) ^d	18,0	9	0,0 (0,0) ^d	30,0	2	0,0 (0,0) ^d	10,0
Totale	86	2,7 (2,5)	86,0	30	2,7 (2,9)	100,0	20	3,5 (2,8)	100,0
2^a complicanza									
DRG 144 – Altre diagnosi relative all'apparato circolatorio con CC		2,0 (0,0)	1,0	1	2,0 (0,0)	3,3	-	-	0,0
DRG 149 – Interventi maggiori su intestino crasso e tenue senza CC		8,0 (0,0)	1,0	1	8,0 (0,0)	3,3	1	8,0 (0,0)	5,0
DRG 180 – Occlusione gastrointestinale con CC		2,0 (0,0)	5,0	1	2,0 (0,0)	3,3	2	2,0 (0,0)	10,0
DRG 304 – Interventi su rene e uretere, non per neoplasia con CC		5,0 (0,0)	1,0	2	5,0 (0,0)	6,6	-	-	0,0
DRG 321 – Infezioni del rene e delle vie urinarie, età > 17 anni senza CC		4,0 (0,0)	1,0	3	4,0 (0,0)	10,0	1	4,0 (0,0)	5,0
DRG 418 – Infezioni post-chirurgiche e post-traumatiche		-	0,0	1	9,0 (0,0)	3,3	3	7,7 (2,3)	15,0
DRG 419 – Febbre di origine sconosciuta, età > 17 anni con CC	4	6,0 (0,0)	4,0	2	6,0 (0,0)	6,6	4	6,0 (0,0)	20,0
DRG 463 – Segni e sintomi con CC	14	2,6 (0,9)	14,0	3	3,3 (1,2)	10,0	3	2,7 (1,2)	15,0
DRG 467 – Altri fattori che influenzano lo stato di salute	3	0,3 (0,6)	3,0	4	0,5 (0,6)	13,3	3	0,3 (0,6)	15,0
DRG 574 – Diagnosi ematologiche/immunologiche maggiori eccetto anemia falciforme e coagulopatie	11	0,0 (0,0)	11,0	11	0,0 (0,0)	36,7	3	0,0 (0,0)	15,0
Totale	41	2,2 (2,1)	41,0	29	2,3 (2,7)	96,7	20	3,6 (3,1)	100,0

Tabella III. Cause di ospedalizzazione in regime di ricovero ordinario e relativi DRG di dimissione - I

CC=complicanze o comorbilità; DRG=Diagnosis-Related Group; DS=deviazione standard

^a La I linea di trattamento comprende: chirurgia di I istanza, chemioterapia adiuvante ed intervento chirurgico per revisione citoriduzione ed eventuale stomia (2nd look)^b La II linea di trattamento A comprende: chirurgia di II istanza e chemioterapia adiuvante^c La II linea di trattamento B comprende: chemioterapia adiuvante^d Paziente ricoverata e dimessa nel corso della medesima giornata

Le ospedalizzazioni per il 2° intervento chirurgico (*2nd look*), finalizzato alla revisione della citoriduzione ed eventuale stomia, riguardano il 52% delle pazienti in I linea di trattamento e comportano una degenza media di 1,9 (DS: 2,2) giorni.

Il codice DRG 463 (Segni e sintomi con complicanze o comorbilità) è il più frequente per le complicanze riportate dalle pazienti in I linea di trattamento (36 ricoveri su 137,

o 26,3%). Per quanto riguarda, invece, la II linea di trattamento nelle varianti A e B, la più frequente diagnosi di dimissione è rappresentata dal codice DRG 574 (Diagnosi ematologiche/immunologiche maggiori eccetto anemia falciforme e coagulopatie) (31 ricoveri su 101, o 30,7%) e dal codice DRG 467 (Altri fattori che influenzano lo stato di salute) (11 ricoveri su 57, o 19,3%), rispettivamente (Tabella III, Tabella IV).

Variabili	Linea di trattamento								
	I ^a (n=100)			II A ^b (n=30)			II B ^c (n=20)		
	n.	gg degenza [media (DS)]	Pazienti utilizzatrici (%)	n.	gg degenza [media (DS)]	Pazienti utilizzatrici (%)	n.	gg degenza [media (DS)]	Pazienti utilizzatrici (%)
3^a complicanza									
DRG 144 – Altre diagnosi relative all'apparato circolatorio con CC	-	-	0,0	-	-	0,0	1	2,0 (0,0)	5,0
DRG 180 – Occlusione gastrointestinale con CC	2	2,0 (0,0)	2,0	-	-	0,0	4	2,0 (0,0)	20,0
DRG 463 – Segni e sintomi con CC	4	3,0 (1,2)	4,0	-	-	0,0	-	-	0,0
DRG 467 – Altri fattori che influenzano lo stato di salute	2	0,5 (0,7)	2,0	-	-	0,0	-	-	0,0
DRG 304 – Interventi su rene e uretere, non per neoplasia con CC	-	-	0,0	2	5,0 (0,0)	6,7	2	5,0 (0,0)	10,0
DRG 321 – Infezioni del rene e delle vie urinarie, età > 17 anni senza CC	-	-	0,0	2	4,0 (0,0)	6,7	1	4,0 (0,0)	5,0
DRG 418 – Infezioni post-chirurgiche e post-traumatiche	-	-	0,0	1	5,0 (0,0)	3,3	1	5,0 (0,0)	5,0
DRG 419 – Febbre di origine sconosciuta, età > 17 anni con CC	-	-	0,0	2	6,0 (0,0)	6,7	4	6,0 (0,0)	20,0
DRG 463 – Segni e sintomi con CC	-	-	0,0	3	2,7 (1,2)	10,0	1	4,0 (0,0)	5,0
DRG 467 – Altri fattori che influenzano lo stato di salute	-	-	0,0	9	0,6 (0,7)	30,0	3	0,7 (1,2)	15,0
DRG 574 – Diagnosi ematologiche/immunologiche maggiori eccetto anemia falciforme e coagulopatie	2	0,0 (0,0) ^d	2,0	6	0,0 (0,0) ^d	20,0	-	-	0,0
Totale	10	1,7 (1,5)	10,0	25	2,0 (2,2)	83,3	17	3,5 (2,1)	85,0
4^a complicanza									
DRG 149 – Interventi maggiori su intestino crasso e tenue senza CC	-	-	0,0	1	8,0 (0,0)	3,3	-	-	0,0
DRG 180 – Occlusione gastrointestinale con CC	-	-	0,0	2	2,0 (0,0)	6,7	-	-	0,0
DRG 419 – Febbre di origine sconosciuta, età > 17 anni con CC	-	-	0,0	1	6,0 (0,0)	3,3	-	-	0,0
DRG 463 – Segni e sintomi con CC	-	-	0,0	2	3,0 (1,4)	6,7	-	-	0,0
DRG 467 – Altri fattori che influenzano lo stato di salute	-	-	0,0	6	0,8 (0,4)	20,0	-	-	0,0
DRG 574 – Diagnosi ematologiche/immunologiche maggiori eccetto anemia falciforme e coagulopatie	-	-	0,0	5	0,0 (0,0) ^d	16,7	-	-	0,0
Totale	-	-	0,0	17	1,7 (2,3)	56,7	-	-	0,0

Tabella IV. Cause di ospedalizzazione in regime di ricovero ordinario e relativi DRG di dimissione - II

CC=complicanze o comorbilità; DRG=Diagnosis-Related Group; DS=deviazione standard; DRG=Diagnosis-Related Group

^a La I linea di trattamento comprende: chirurgia di I istanza, chemioterapia adiuvante ed intervento chirurgico per revisione citoriduzione ed eventuale stomia (*2nd look*)

^b La II linea di trattamento A comprende: chirurgia di II istanza e chemioterapia adiuvante

^c La II linea di trattamento B comprende: chemioterapia adiuvante

^d Paziente ricoverata e dimessa nel corso della medesima giornata

La degenza media relativa ad ospedalizzazioni per complicanze è compresa tra 1,7 (DS: 1,5) giorni (3^a complicanza pazienti in I linea di trattamento) (Tabella IV) e 3,6 (DS: 3,1) giorni (2^a complicanza pazienti in II linea di trattamento B) (Tabella III).

Tra le risorse di carattere non sanitario, trasporti, pasti e permanenze alberghiere riguardano il 77% delle pazienti in II linea di trattamento A, mentre la necessità del supporto della badante convivente varia tra il 45% (I linea di trattamento) ed il 55% (II linea di trattamento B) delle pazienti, rispettivamente (Tabella V). La proporzione di pazienti che riferisce una riduzione delle giornate di attività lavorativa a motivo del CAO è compresa tra 69,2% (pazienti in I linea di trattamento) e 92,6% (pazienti in II linea di trattamento A).

Costo sociale di malattia

Il COI annuo ammonta ad € 44.999,7 (DS: € 28.757,3) per la I linea di trattamento, ad € 55.410,8 (DS: € 32.454,6) e ad € 46.895,6 (DS: € 28.407,4) per la II linea di trattamento nelle varianti A e B, rispettivamente (Tabella VI).

Tra i costi di pertinenza del settore sanitario, rivestono un ruolo preponderante l'intervento chirurgico di citoriduzione di I istanza (I linea) o II istanza (II linea A), la cui percentuale sul COI annuo per linea di trattamento raggiunge l'11,3% ed il 19,7%, rispettivamente, ed il costo dei ricoveri in regime ordinario per complicanze, pari al 9,6% del COI annuo per la II linea di trattamento B.

Indipendentemente dalla linea di trattamento, la proporzione dei costi di pertinenza della paziente e dei suoi familiari sul COI annuo

varia tra il 60% (II linea di trattamento A) ed il 73,1% (II linea di trattamento B).

Con maggior grado di dettaglio, il fattore produttivo economicamente più rilevante è costituito dal costo *out-of-pocket* della badante convivente, compreso tra il 27,8% (II linea di trattamento A) ed il 41,7% (II linea di trattamento B) del COI annuo. Altrettanto rilevante appare il valore economico del tempo lavorativo che la malattia sottrae alla paziente, compreso tra il 23% (II linea di trattamento B) ed il 25% (II linea di trattamento A) del COI annuo. Il COI medio per paziente incidente a 2 anni dalla diagnosi di CAO risulta pari ad € 81.869,4 (DS: € 30.660,9) (Tabella VII).

Dati i rilevanti costi di gestione della recidiva di malattia, tale importo risulta pari al 182% del COI annuo della I linea di trattamento.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Alla luce della letteratura esistente, il presente contributo di ricerca pare essere il primo a descrivere il COI relativo al CAO in Italia.

Il principale punto di forza della ricerca riportata nei precedenti paragrafi è rappresentato dalla sua vocazione empirica, che ha consentito di riscontrare una proporzione di pazienti in I linea di trattamento con recidiva di malattia coerente a quanto riportato in letteratura [1], di identificare, quantificare e valorizzare numerosi fattori produttivi e, per quanto concerne le ospedalizzazioni, di evitare il ricorso alla monetizzazione secondo logica tariffaria, l'applicazione della quale può originare valori economici non allineati ai costi sopportati dalle strutture sanitarie per erogare le suddette prestazioni [11,34].

Variabili	Linea di trattamento					
	I ^a (n=100)		II A ^b (n=30)		II B ^c (n=20)	
	Media (DS)	Pazienti utilizzatrici (%)	Media (DS)	Pazienti utilizzatrici (%)	Media (DS)	Pazienti utilizzatrici (%)
Risorse di carattere non sanitario^d						
Trasporti, pasti e permanenze alberghiere	-	(24,0)	-	(77,0)	-	(25,0)
Badante convivente	-	(45,0)	-	(43,0)	-	(55,0)
Perdita attività lavorativa						
Giornate lavorative perse paziente	37,1 (69,2)	(29,0)	60,3 (92,6)	(33,3)	37,0 (70,0)	(30,0)
Permessi <i>ex lege</i> 104 per malattia propria paziente	1,2 (4,1)	(10,0)	2,2 (5,8)	(13,3)	1,2 (4,2)	(10,0)
Giornate lavorative perse <i>caregiver</i>	1,0 (3,2)	(10,0)	8,6 (12,1)	(40,0)	-	(0,0)
Permessi <i>ex lege</i> 104 per malattia congiunto <i>caregiver</i>	3,0 (6,4)	(20,0)	4,4 (9,4)	(20,0)	7,1 (15,9)	(20,0)
Perdita attività ricreativa						
Giornate ferie perse <i>caregiver</i>	4,7 (9,3)	(24,0)	-	(0,0)	14,8 (21,4)	(40,0)

Tabella V. Consumo e depauperamento delle risorse - II

DS=deviazione standard

^a La I linea di trattamento comprende: chirurgia di I istanza, chemioterapia adiuvante ed intervento chirurgico per revisione citoriduzione ed eventuale stomia (2nd look)

^b La II linea di trattamento A comprende: chirurgia di II istanza e chemioterapia adiuvante

^c La II linea di trattamento B comprende: chemioterapia adiuvante

^d Risorse utilizzate ≥1 volta, poiché le pazienti rispondevano ad una domanda dicotomica (sì/no) relativamente al loro impiego

Variabili	Linea di trattamento					
	I ^a (n=100)		II A ^b (n=30)		II B ^c (n=20)	
	Media (DS)	(%)	Media (DS)	(%)	Media (DS)	(%)
COSTI DI PERTINENZA DEL SETTORE SANITARIO						
Diagnosi/stadiazione patologia						
Esami laboratorio	35,3 (13,3)	(0,1)	108,3 (20,6)	(0,2)	106,5 (15,5)	(0,2)
Esami strumentali e per immagini	237,5 (176,7)	(0,5)	596,6 (529,5)	(1,1)	782,9 (593,2)	(1,7)
Visite specialistiche ginecologiche	40,1 (14,6)	(0,1)	159,3 (27,1)	(0,3)	162,8 (20,8)	(0,3)
I intervento chirurgico di citoriduzione di I o II istanza (I linea o II linea A)	5.092,8 (1.169,6)	(11,3)	10.934,0 (8.553,9)	(19,7)	-	(0,0)
Post-I intervento						
Esami laboratorio	6,5 (20,9)	(0,01)	1,3 (1,9)	(0,002)	-	(0,0)
Diagnostica per immagini	147,5 (267,3)	(0,3)	-	(0,0)	-	(0,0)
Visite specialistiche ginecologiche	23,4 (0,0)	(0,1)	23,4 (0,0)	(0,04)	-	(0,0)
Chemioterapia adiuvante (cicli)						
Terapie farmacologiche di supporto (consumo extraospedaliero)	1.541,3 (942,0)	(3,4)	1.818,3 (196,9)	(3,3)	1.747,7 (184,6)	(3,7)
Esami laboratorio	225,6 (0,0)	(0,5)	290,1 (8,5)	(0,5)	290,7 (10,6)	(0,6)
Diagnostica per immagini	795,2 (546,6)	(1,8)	820,2 (495,7)	(1,5)	834,2 (456,7)	(1,8)
Visite specialistiche ginecologiche	46,9 (0,0)	(0,1)	23,4 (0,0)	(0,04)	46,9 (0,0)	(0,1)
II intervento chirurgico per revisione citoriduzione ed eventuale stomia (2nd look)	1.615,3 (1.678,6)	(3,6)	-	(0,0)	-	(0,0)
Ricoveri in regime ordinario per complicanze ^c	1.387,7 (1.594,5)	(3,1)	3.018,9 (2.101,4)	(5,5)	4.487,9 (3.652,5)	(9,6)
Sacche per stomia (consumo extraospedaliero)	147,2 (445,2)	(0,3)	526,7 (758,8)	(1,0)	314,5 (646,1)	(0,7)
Totale costi di pertinenza del settore sanitario	15.279,8 (3.516,6)	(34,0)	22.204,3 (8.529,4)	(40,0)	12.631,8 (3.496,2)	(26,9)
COSTI DI PERTINENZA DELLA PAZIENTE E DEI SUOI FAMILIARI						
Out-of-pocket						
Trasporti, pasti e permanenze alberghiere	415,0 (847,4)	(0,9)	551,0 (1.078,4)	(1,0)	675 (1.257,0)	(1,4)
Badante convivente	15.987,4 (17.763,7)	(35,5)	15.395,2 (17.906,1)	(27,8)	19.540,1 (18.133,8)	(41,7)
Compartecipazione esami e visite per diagnosi/stadiazione patologia	223,0 (64,1)	(0,5)	-	(0,0)	-	(0,0)
Compartecipazione esami e visite post-1° intervento chirurgico	69,5 (39,0)	(0,2)	-	(0,0)	-	(0,0)
Compartecipazione esami laboratorio e visite durante chemioterapia adiuvante	420,7 (351,3)	(0,9)	-	(0,0)	-	(0,0)
Compartecipazione terapie farmacologiche di supporto a chemioterapia adiuvante	160,0 (119,3)	(0,4)	-	(0,0)	-	(0,0)
Compartecipazione sacche per stomia (consumo extraospedaliero)	4,0 (12)	(0,009)	-	(0,0)	-	(0,0)
Perdita attività lavorativa						
Giornate lavorative perse paziente	10.821,3 (23.817,6)	(24,0)	13.857,1 (21.414,6)	(25,0)	10.798,9 (24.073,2)	(23,0)
Permessi <i>ex lege</i> 104 per malattia propria paziente	269,4 (918,3)	(0,6)	486,5 (1.308,1)	(0,9)	269,4 (937,5)	(0,6)
Giornate lavorative perse caregiver	247,7 (759,8)	(0,6)	1.971,4 (2.724,7)	(3,6)	-	(0,0)

continua >

> segue

Variabili	Linea di trattamento					
	I ^a (n=100)		II A ^b (n=30)		II B ^c (n=20)	
	Media (DS)	(%)	Media (DS)	(%)	Media (DS)	(%)
Permessi <i>ex lege</i> 104 per malattia congiunto <i>caregiver</i>	672,0 (1.439,0)	(1,5)	945,2 (2.083,6)	(1,7)	1.603,4 (3.647,7)	(3,4)
Perdita attività ricreativa						
Giornate ferie perse <i>caregiver</i>	430,2 (828,8)	(1,0)	-	(0,0)	1.376,9 (1.903,8)	(2,9)
Totale costi di pertinenza della paziente e dei suoi familiari	29.719,9 (28.680,7)	(66,0)	33.206,4 (28.679,2)	(60,0)	34.263,8 (27.739,5)	(73,1)
Totale COI per linea di trattamento	44.999,7 (28.757,3)	(100,0)	55.410,8 (32.454,6)	(100,0)	46.895,6 (28.407,4)	(100,0)

Tabella VI. Descrizione del COI annuo per linea di trattamento (€2014)

COI=cost of illness; DS=deviazione standard

^a La I linea di trattamento comprende: chirurgia di I istanza, chemioterapia adiuvante ed intervento chirurgico per revisione citoriduzione ed eventuale stomia (2nd look)^b La II linea di trattamento A comprende: chirurgia di II istanza e chemioterapia adiuvante^c La II linea di trattamento B comprende: chemioterapia adiuvante

Variabili	COI per paziente [media € (DS)]
Paziente senza recidiva di malattia (I linea di trattamento) ^{a,b}	51.553,1 (32.945,2)
Paziente con recidiva di malattia (I linea di trattamento + II linea A di trattamento) ^{a,c}	98.796,6 (21.833,6) ^c
Paziente con recidiva di malattia (I linea di trattamento + II linea B di trattamento) ^{a,d}	90.529,4 (16.637,16) ^c
Totale COI medio per paziente	81.869,4 (30.660,9)

Tabella VII. Descrizione del COI medio per paziente (€2014)

COI=cost of illness; DS=deviazione standard

^a La I linea di trattamento comprende: chirurgia di I istanza, chemioterapia adiuvante ed intervento chirurgico per revisione citoriduzione ed eventuale stomia (2nd look)^b Comprende il costo del follow-up nel corso del secondo anno di osservazione, il cui importo medio, attualizzato al 3%, è pari ad € 6.553,4 (DS: 4.188,0)^c La II linea di trattamento A comprende: chirurgia di II istanza e chemioterapia adiuvante^d La II linea di trattamento B comprende: chemioterapia adiuvante

Per contro, alcuni limiti caratterizzano il presente studio. In primo luogo, la valutazione economica è stata effettuata su un campione di comodità (*convenient sample*) [13] (e, pertanto, non randomizzato) di pazienti affette da CAO, stratificato per linea di trattamento. In secondo luogo, i dati sono stati ottenuti da un'unica struttura ospedaliera, ancorché di riferimento, nel nostro Paese, per la diagnosi ed il trattamento del CAO. Sarebbe pertanto interessante verificare, a livello nazionale, attraverso una futura ricerca empirica, multicentrica, prospettica e primaria, la rappresentatività del campione selezionato e la coerenza, a livello nazionale, dei risultati dettagliati nei precedenti paragrafi. In terzo luogo, la stima del COI medio per paziente incidente dalla diagnosi di CAO si è limitata ad un intervallo temporale di 2 anni, per il quale risultavano disponibili i dati empirici per la relativa determinazione.

Infine, occorre sottolineare l'assenza di riscontri sulla qualità di vita connessa allo stato di salute (*Health-Related Quality of Life* – HRQOL) sperimentato dalle pazienti, con o senza recidiva di malattia.

A tale proposito, uno studio statunitense [35], condotto utilizzando i metodi della scala analogica visuale (VAS) [11] e delle alternative temporali [11], ha evidenziato che l'utilità media delle pazienti affette da CAO varia tra 0,16 (DS: 0,25) nella fase terminale di malattia a 0,55 (DS: 0,29) nel caso di CAO di recente riscontro.

La somministrazione di strumenti di ricerca dedicati, quali, ad esempio, il questionario EuroQol a 5 dimensioni e 5 livelli e la relativa VAS [11,36], oggetto di un'auspicabile, prossima esperienza conoscitiva rivolta alle pazienti con CAO seguite presso un campione rappresentativo di strutture sanitarie attive in Italia, potrebbe colmare tale carenza informativa.

Nonostante i limiti sopra dettagliati, i risultati dello studio realizzato consentono di formulare alcune riflessioni di possibile interesse per i decisori. Sotto il profilo economico, il CAO presenta rilevanti riflessi sociali, poiché la maggioranza dei costi sono relativi a risorse non sanitarie, l'onere dei quali ricade sulle pazienti ed i loro familiari.

Tale considerazione appare rafforzata dalla constatazione che tutte le pazienti ed i *caregiver* considerati risultavano occupati. Pertanto, la ritardata evoluzione verso la recidiva di malattia comporterebbe non solo un verosimile miglioramento della sopravvivenza e della HRQOL della paziente, ma anche un possibile perdurare dell'apporto produttivo della medesima e del *caregiver*, grazie anche alla ridotta necessità di assistenza al domicilio ed informale.

Le elevate proporzioni del COI annuo per linea di trattamento attribuibili ai costi *out-of-pocket* (relativi, soprattutto, alla badante convivente) ed alla perdita di attività lavorativa sperimentata dalla paziente, richiamano due ulteriori considerazioni.

Per quanto concerne il ruolo della badante convivente, l'assidua presenza di tale operatrice è giustificata dal fatto che, secondo i risultati di uno studio statunitense [37], le pazienti con CO (non necessariamente avanzato) necessitano, nel corso di un biennio, di 16,7 (SD: 7,8) mesi di assistenza informale per 10,3 (SD: 9,5) ore giornaliere.

Poiché un tale carico assistenziale determinerebbe, verosimilmente, la cessazione dell'attività lavorativa del *caregiver*, qualora tale soluzione non risultasse fattibile od auspicabile, l'alternativa non può che essere una presenza domiciliare continuativa arruolata dal mercato.

La seconda considerazione riguarda la sostenibilità economica di tale iniziativa da parte della paziente e dei suoi familiari.

Nel lungo periodo, il contributo produttivo della prima, in caso di recidiva di malattia, è destinato a declinare. Per quanto concerne, invece, la sopportabilità dell'impegno economico da parte dei familiari della paziente, pare opportuno richiamare che ogni anno, in Italia, in circa 40.000 famiglie, un *caregiver* (soprattutto se di sesso femminile) riduce o cessa il proprio apporto produttivo per accudire un congiunto in fase terminale di patologia oncologica [38]. Inoltre, nel nostro Paese, circa 10.000 famiglie sono costrette ad utilizzare la totalità delle proprie disponibilità

economico-finanziarie per fare fronte ai costi causati dalla fase terminale della malattia oncologica del parente, il 16% dei quali si riferisce alla presenza di una badante [38].

Quanto sopra argomentato induce a ritenere che una riduzione dei suddetti costi, così come del COI globalmente inteso, potrebbe derivare anche dalla ritardata progressione verso la recidiva di malattia, ad opera, ad esempio, dei già citati protocolli chemioterapici di recente adozione, che prevedono la somministrazione di bevacizumab in aggiunta a paclitaxel e carboplatino alle pazienti affette da CAO, con un'efficacia incrementale, in termini di sopravvivenza libera da progressione di malattia, di 6,2 mesi rispetto alla sola chemioterapia di combinazione con carboplatino e paclitaxel [7,8,39]. Quale nota a margine, la costo-efficacia di tali protocolli chemioterapici adiuvanti innovativi rispetto alle alternative, per altro attualmente controversa [40,41], dovrà essere valutata anche secondo la prospettiva della collettività, con particolare attenzione ai costi di pertinenza della paziente e dei suoi familiari [11].

In conclusione, si auspica che i risultati di questo primo studio sul COI del CAO in Italia possano, da un lato, contribuire a supportare decisioni informate anche sotto il profilo economico per quanto attiene alla identificazione di strategie sanitarie ed, in senso più ampio, assistenziali, efficaci ed efficienti rivolte alle pazienti affette da questa patologia oncologica e, dall'altro, a favorire, nel nostro Paese, l'avvio di un filone di ricerca economico-sanitaria empirico, multicentrico e *lifetime* dedicato al CAO.

BIBLIOGRAFIA

1. AIOM – Associazione Italiana Oncologia Medica, AIRTUM - Associazione Italiana Registri Tumori. I numeri del cancro in Italia 2014. Brescia: Intermedia editore, 2012
2. Linee guida AIOM – Associazione Italiana Oncologia Medica. Tumori dell'ovaio, 2014. Available at: <http://www.aiom.it/area+pubblica/area+medica/prodotti+scientifici/linee+guida/1%2C333%2C1%2C> (last accessed 16 April 2014)
3. FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique). Classification FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique). Classification FIGO des carcinomes du col utérin. Available at: <http://screening.iarc.fr/viaviliappendix1.php?lang=2> (last accessed 20 June 2014)
4. Hong DG, Park NY, Chong GO, et al. Laparoscopic second look operation for ovarian cancer: single center experiences. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2011; 20: 346-51; <http://dx.doi.org/10.3109/13645706.2011.556648>
5. Mercado C, Zingmond D, Karlan BY, et al. Quality of care in advanced ovarian cancer: the importance of provider specialty. *Gynecol Oncol* 2010; 117: 18-22; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.12.033>
6. Harter P, Sehouli J, Reuss A, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J of Gynecol Cancer* 2011; 21: 289-95; <http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0b013e31820aaafd>
7. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer Gynecologic Oncology Group. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473-83; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1104390>

8. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484-96; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1103799>
9. Lorusso D, Mancini M, Di Rocco R, et al. The role of secondary surgery in recurrent ovarian cancer. *Int J Surg Oncol* 2012; 2012: 613980; <http://dx.doi.org/10.1155/2012/613980>
10. Hodgson TA, Meiners MR. Cost-of illness methodology: a guide to current practices and procedures. *Milbank Mem Fund Q Health Soc* 1982; 60: 429-62; <http://dx.doi.org/10.2307/3349801>
11. Drummond MF, Schulper MJ, Torrance GW, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. Oxford, UK: Oxford University Press, 2005
12. Torrance GW, Siegel JE, Luce BR. Framing and designing the cost-effectiveness analysis. In: Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC (eds). *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York, NY: Oxford University Press, 1996
13. Lohr SL. Sampling: design and analysis. 2nd ed. Boston, MA: Brooks/Cole, 2010
14. Weinstein MC, Fineberg HV. L'analisi della decisione in medicina clinica. Milan: Franco Angeli Editore, 1994
15. Briggs A, Schulper M, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford, UK: Oxford University Press, 2006
16. Istituto Nazionale per la Previdenza Sociale. Permessi retribuiti legge 104. Available at: <http://www.inps.it/portale/default.aspx?itemdir=5941> (last accessed 16 April 2014)
17. Contabilità economica per centri di costo del Policlinico Universitario Campus Biomedico di Roma. Anno 2011. Dati non pubblici forniti dal Policlinico Universitario Campus Biomedico di Roma
18. Ministero della Salute. Decreto 18 ottobre 2012. Remunerazione prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale. (13A00528) Supplemento Straordinario n. 2 alla Gazzetta Ufficiale n. 23, 28 January 2013, Serie generale
19. Casati G. Il sistema di prezzi di trasferimento. In: Casati G (ed). *Manuale di contabilità direzionale nelle aziende sanitarie*. Milano: EGEA, 1996
20. Turolla A. La determinazione e il controllo dei costi nelle organizzazioni ospedaliere. Milano: Giuffrè, 1997
21. Regione del Veneto. Coordinamento regionale sul farmaco. UVEF (Unità di valutazione dell'efficacia del farmaco) Verona. Report di valutazione relativo al "biomarcatore del tumore ovarico HE4". Verona, 8 febbraio 2011. Available at: <http://www.cruf.veneto.it/> (last accessed 30 December 2014).
22. Torrino Management s.a.s. Ricerca Farmaci. Available at: <http://www.torinomedica.it/farmaci/ricercadbfarmaci/RisultatiIndiceFarmaciAuto.asp> (last accessed 28 April 2014)
23. Farmaprice. Sacche a fondo chiuso colostomia. Available at: <http://www.farmaprice.it/sacche-colostomia-sacche-fondo-chiuso-colostomia-colodre> (last accessed 23 April 2014)
24. Bussola sanità. Ticket sanitari: l'elenco completo dei prezzi. Available at: <http://www.bussolasanita.it/> (last accessed 21 April 2014).
25. Posnet J, Ian S. Indirect cost in economic evaluation: the opportunity cost of unpaid inputs. *Health Econ* 1996; 5: 13-23; [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1050\(199601\)5:1<13::AID-HEC182>3.0.CO;2-J](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-1050(199601)5:1<13::AID-HEC182>3.0.CO;2-J)
26. Federproprietà, Uppi, Confappi, Fesica Confisal, Confisal Fisals. Contratto collettivo nazionale di lavoro colf e badanti 2008. Rome: 12 June 2008
27. Agenzia delle Entrate. Annuario del contribuente 2013. Parte III:2. Available at: <http://www.agenziaentrate.gov.it/> (last accessed 16 April 2014).
28. Istituto Nazionale per la Previdenza Sociale. Canale informazioni. Available at: <http://www.inps.it/portale/default.aspx?sID=%3b0%3b5637%3b6537%3b&lastMenu=6537&iMenu=1&iNodo=6537&p4=2> (last accessed 30 December 2014)
29. Banca d'Italia. I bilanci delle famiglie italiane nell'anno 2012. Supplementi al Bollettino Statistico. Nuova serie. Anno XXIV – Numero 5. Rome: Banca d'Italia, 27 January 2014: 63
30. Sculpher M. The role and estimation of productivity costs in economic evaluations. In: Drummond M, McGuire A (eds). *Economic evaluation in health care: merging theory with practice*. Oxford, UK: Oxford University Press, 2001
31. Sistema Statistico Nazionale - Istituto Nazionale di Statistica. Prezzi al consumo. Available at: <http://www.istat.it/it/archivio/98601> (last accessed 14 April 2014)
32. Fattore G per Gruppo di lavoro Associazione Italiana di Economia Sanitaria (AIES). Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *Pharmacoeconomics – Italian Research Articles* 2009; 11: 83-93
33. Pagano M, Gauvreau K. Fondamenti di biostatistica. 2ª ed. Naples: Idelson-Gnocchi, 2003

34. Brouwer W, Rutten F, Koopmanschap M. Costing in economic evaluations. In: Drummond M, McGuire A (eds). *Economic evaluation in health care: merging theory with practice*. Oxford, UK: Oxford University Press, 2001
35. Havrilesky LJ, Broadwater G, Davis DM, et al. Determination of quality of life-related utilities for health states relevant to ovarian cancer diagnosis and treatment. *Gynecol Oncol* 2009; 113: 216-20; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.12.026>
36. EuroQol Group. EQ-5D-5L Value Sets. Available at: <http://www.euroqol.org/about-eq-5d/valuation-of-eq-5d/eq-5d-5l-valuesets.html> (last accessed 30 April 2015)
37. Yabroff KR, Kim Y. Time costs associated with informal caregiving for cancer survivors. *Cancer* 2009; 115 (18 Suppl): 4362-73; <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.24588>
38. Giorgi Rossi P, Beccaro M, Miccinesi G, et al. Dying of cancer in Italy: impact on family and caregiver. The Italian Survey of Dying of Cancer. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61: 547-54; <http://dx.doi.org/10.1136/jech.2005.045138>
39. Burger RA, Brady MF, Rhee J, et al. Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 131: 21-6; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.07.100>
40. Chan JK, Herzog TJ, Hu L, et al. Bevacizumab in treatment of high-risk ovarian cancer-a cost-effectiveness analysis. *Oncologist* 2014; 19: 523-7; <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0322>
41. Mehta DA, Hay JW. Cost-effectiveness of adding bevacizumab to first line therapy for patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 132: 677-83; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.01.021>

APPENDICE

Variabili	Costo pieno unitario (€/die) ^a	Fonti
I intervento chirurgico di citoriduzione di I istanza (I linea) o II istanza (II linea)		
DRG 191 – Interventi su pancreas, fegato e di shunt con CC	2.818,7	[17,31]
DRG 203 – Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	287,5	[17,31]
DRG 353 – Eviscerazione pelvica, isterectomia radicale e vulvectomia radicale	418,6	[17,31]
DRG 357 – Interventi su utero e annessi per neoplasie maligne dell'ovaio o degli annessi	811,2	[17,31]
II intervento chirurgico per revisione citoriduzione ed eventuale stomia (2nd look) (I linea)		
DRG 170 - Altri interventi sull'apparato digerente con CC	784,10	[17,31]
DRG 171 - Altri interventi sull'apparato digerente senza CC	973,55	[17,31]
DRG 407 - Alterazioni mieloproliferative o neoplasie poco differenziate con interventi maggiori senza CC	904,10	[17,31]
DRG 408 - Alterazioni mieloproliferative o neoplasie poco differenziate con altri interventi	1.103,27	[17,31]
Chemioterapia adiuvante		
DRG 410 – Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta	320,9	[17,31]
Complicanze		
DRG 144 – Altre diagnosi relative all'apparato circolatorio con CC	236,8	[17,31]
DRG 149 – Interventi maggiori su intestino crasso e tenue senza CC	501,4	[17,31]
DRG 180 – Occlusione gastrointestinale con CC	478,6	[17,31]
DRG 304 – Interventi su rene e uretere, non per neoplasia con CC	494,4	[17,31]
DRG 321 – Infezioni del rene e delle vie urinarie, età > 17 anni senza CC	344,9	[17,31]
DRG 418 – Infezioni post-chirurgiche e post-traumatiche	202,7	[17,31]
DRG 419 – Febbre di origine sconosciuta, età > 17 anni con CC	427,6	[17,31]
DRG 463 – Segni e sintomi con CC	326,7	[17,31]
DRG 467 – Altri fattori che influenzano lo stato di salute	718,3	[17,31]
DRG 574 – Diagnosi ematologiche/immunologiche maggiori eccetto anemia falciforme e coagulopatie	169,5	[17,31]

Tabella IA. Riferimenti monetari per la determinazione dei costi di pertinenza del settore sanitario – I (Costi unitari in € 2014)^a

CC = complicanze o comorbidità; DRG = *Diagnosis-Related Group*; UOS = Unità Operativa Semplice

^a Il costo pieno per ciascuno degli episodi di ricovero, erogati esclusivamente in regime ordinario, deriva dalla contabilità economica per centri di costo del Policlinico Universitario Campus Biomedico di Roma [17]; il relativo codice DRG è stato riportato esclusivamente per finalità di classificazione della diagnosi di dimissione

Variabili	Costo unitario (€)	Fonti
Esami laboratorio		
Dosaggio sierico antigene carboidratico (CA) 125	14,7	Elaborazione su dati [18]
Dosaggio sierico CA 153	14,1	Elaborazione su dati [18]
Dosaggio sierico CA 199	12,8	Elaborazione su dati [18]
Dosaggio sierico antigene carcinoembrionario (CEA)	8,3	Elaborazione su dati [18]
Dosaggio sierico proteina 4 epididimo umano (HE 4)	29,0	Elaborazione su dati [21]
Emocromo con formula	3,5	Elaborazione su dati [18]
Esame chimico fisico delle urine	2,7	Elaborazione su dati [18]
Funzionalità epatica ^a	4,0	Elaborazione su dati [18]
Funzionalità renale ^b	1,9	Elaborazione su dati [18]
Urinocoltura	10,8	Elaborazione su dati [18]
Esami strumentali e per immagini		
Colonscopia	95,6	Elaborazione su dati [18]
Ecografia addome completo	66,6	Elaborazione su dati [18]
Ecografia mammaria	44,3	Elaborazione su dati [18]
Ecografia pelvica	34,6	Elaborazione su dati [18]
Elettrocardiogramma	13,2	Elaborazione su dati [18]
Esofagoduodenogastroscoopia	62,6	Elaborazione su dati [18]
Mammografia	43,0	Elaborazione su dati [18]
Radiografia del torace	17,4	Elaborazione su dati [18]
TAC torace, addome e pelvi con mezzo di contrasto	310,8	Elaborazione su dati [18]
TAC ad emissione di positroni	1.180,2	Elaborazione su dati [18]
RMN addome	206,2	Elaborazione su dati [18]
RMN pelvi	206,2	Elaborazione su dati [18]
Visita specialistica ginecologica	23,4	Elaborazione su dati [18]
Farmaci a supporto chemioterapia adiuvante (consumo extraospedaliero)		
Antiemetici	10,5	[22]
Antitrombotici	3,2	[22]
Cortisonici	2,8	[22]
Eritropoietina	82,7	[22]
G-CSF	128,0	[22]
Sacche per stomia (consumo extraospedaliero)	2,5	[23]

Tabella IIA. Riferimenti monetari per la determinazione dei costi di pertinenza del settore sanitario – II (Costi unitari in € 2014)

 G-CSF = *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*; RMN = risonanza magnetica nucleare; TAC = tomografia assiale computerizzata

^a Comprende: alanina aminotransferasi; aspartato aminotransferasi; bilirubina totale e frazionata; gamma glutamil transpeptidasi

^b Comprende: *clearance* della creatinina; creatinina

Variabili	Costo unitario (€)	Fonti
Out-of-pocket		
Compartecipazioni		
Esami laboratorio	14,0	[24]
Esami strumentali e per immagini	36,2; 61,2	[24]
Viste specialistiche ginecologiche	14,0	[24]
Farmaci	1,0;2,0;2,5;4,0	[24]
Sacche per stomia	2,0	[24]
Badante convivente^a	113,9	[26-28,31]
Perdita giornate lavorative^b		
Impiegato	224,5	[27-29,31]
Operaio	155,5	[27-29,31]
Dirigente	451,0	[27-29,31]
Imprenditore	266,8	[27-29,31]
Libero professionista	290,6	[27-29,31]
Casalinga	113,9	[26-28,31]
Perdita giornate tempo libero^c		
Impiegato	89,7	[29,31]
Operaio	63,1	[29,31]
Dirigente	167,7	[29,31]
Imprenditore	154,2	[29,31]
Libero professionista	154,2	[29,31]

Tabella IIIA. Riferimenti monetari per la determinazione dei costi di pertinenza della paziente e dei suoi familiari (Costi unitari in € 2014)
^a Badante convivente (e sostituita per ferie): 26 giorni lavorativi/mese [26]

^b Reddito netto giornaliero + imposizione fiscale + contributi previdenziali

^c Reddito netto giornaliero