

ISSN 1591-223X
DOSSIER
199-2010

Innovative radiation treatment in cancer: IGRT/IMRT

Health Technology Assessment

ORientamenti 2



**Osservatorio regionale
per l'innovazione**

ISSN 1591-223X
DOSSIER
199-2010



Agenzia
sanitaria
e sociale
regionale



Innovative radiation treatment in cancer: IGRT/IMRT

**(Image Guided Radiation Therapy -
Intensity Modulated Radiation Therapy)**

Health Technology Assessment

ORientamenti 2



**Osservatorio regionale
per l'innovazione**

The report has been prepared by / Il rapporto è stato redatto da

Luciana Ballini Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
Filippo Cipriani Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
Gabriele Guidi Azienda ospedaliero-universitaria di Modena
Tiziana Giovannini Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
Silvia Minozzi Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
Antonella Negro Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
Paolo Pertile Dipartimento di Scienze economiche - Università degli studi di Verona
Giampiero Pirini Assessorato alle politiche per la salute, Regione Emilia-Romagna
Elisa Stivanello Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
Rosanna Trisolini Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

The literature search was carried out by / La ricerca in letteratura è stata effettuata da

Maria Camerlingo Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

This report has been peer-reviewed by / Il rapporto è stato revisionato da

Vincenzo Valentini Policlinico universitario A. Gemelli - Roma, Italy
Maurizio Dondi International Atomic Energy Agency - Vienna, Austria
Frank Hulstaert Belgian Healthcare Knowledge Centre - KCE - Brussels, Belgium
David Jaffray Ontario Cancer Institute, Princess Margaret Hospital Toronto, Canada
Craig Tim Princess Margaret Hospital Toronto, Canada

The working group is very grateful to our peer-reviewers for their thoughtful and useful comments.

La collana Dossier è curata dal Sistema comunicazione, documentazione, formazione dell'Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

responsabile Marco Biocca

redazione e impaginazione Federica Sarti

Stampa Regione Emilia-Romagna, Bologna, novembre 2010

Copia del volume può essere richiesta a

Federica Sarti - Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna - Sistema CDF

viale Aldo Moro 21 - 40127 Bologna

e-mail fsarti@regione.emilia-romagna.it

oppure può essere scaricata dal sito Internet

http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss199.htm

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

Panel members list / Gruppo di lavoro

Luciana Ballini	Coordinator, Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
Enza Barbieri	Radiotherapist, Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
Filippo Bertoni	Radiotherapist, Azienda ospedaliero-universitaria di Modena
Alba Brandes	Oncologist, Azienda USL di Bologna
Giancarlo Candini	Medical Physicist, Azienda ospedaliero-universitaria di Ferrara
Francesco Cartei	Radiotherapist, Azienda ospedaliero-universitaria di Ferrara
Filippo Cipriani	Health Economist, Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
Ferdinando Cusmano	Radiologist, Azienda USL di Parma
Ermanno Emiliani	Radiotherapist, Azienda USL di Ravenna
Andrea Ferri	Medical Physicist, Azienda USL di Ravenna
Silvano Filice	Medical Physicist, Azienda ospedaliero-universitaria di Parma
Giovanni Piero Frezza	Radiotherapist, Azienda USL di Bologna
Marco Fumagalli	Radiotherapist, Azienda ospedaliero-universitaria di Parma
William Gaiba	Medical Physicist, Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
Gabriele Guidi	Medical Physicist, Azienda ospedaliero-universitaria di Modena
Bruno Iacopino	Radiotherapist, Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
Mauro Iori	Medical Physicist, Azienda ospedaliera di Reggio Emilia
Cinzia Iotti	Radiotherapist, Azienda ospedaliera di Reggio Emilia
Francesco Leonardi	Oncologist, Azienda ospedaliero-universitaria di Parma
Lucia Mancini	Medical Physicist, Azienda USL di Rimini
Giorgio Mazzi	Health Director, Azienda ospedaliera di Reggio Emilia
Carlo Milandri	Oncologist, IRST Meldola (FC)
Silvia Minozzi	Epidemiologist, Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
Maria Morelli	Medical Physicist, Azienda USL di Ravenna
Antonella Negro	Health Statistician, Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
Francesco Perini	Radiotherapist, Azienda USL di Rimini
Giampiero Pirini	Clinical Engineer, Assessorato alle politiche per la salute, Regione Emilia-Romagna
Rolando Polico	Radiotherapist, IRST Meldola (FC)
Ruggero Ruggieri	Medical Physicist, IRST Meldola (FC)
Elisa Stivanello	Epidemiologist, Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
Pierenrico Sverzellati	Medical Physicist, Azienda USL di Piacenza
Rosanna Trisolini	Economist, Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
Carlo Vanzo	Radiotherapist, Azienda USL di Piacenza
Annibale Versari	Nuclear Physician, Azienda ospedaliera di Reggio Emilia

Index

Glossary and acronyms	7
Sommario	9
Executive summary	21
1. Objective and background	33
1.1. Epidemiological background	33
1.2. The use of radiation therapy in the Emilia-Romagna Region (RER)	35
1.3. Patient mobility for radiotherapy	38
1.4. Advances in Image Guided Radiation Therapy	39
2. Brief technical description of the technology	41
2.1. Description of the technology	41
2.2. Planning systems for radiotherapy treatments	43
2.3. Simulation systems in radiation therapy (TPS)	44
2.4. The evolution of the technology	45
2.5. Innovative treatment techniques	49
2.6. Imaging in radiotherapy processes	49
Sources	52
3. Definition of the problem and research questions	53
3.1. Rationale and evidence profile of IGRT	54
3.2. Clinical indications and research questions	55
3.3. Grading of the evidence and classification of uncertainty	59
4. Systematic review of literature	63
4.1. Methods	63
4.2. Results	64
4.3. HTA Reports	67
4.4. Primary studies	69
References	76
5. Classification of uncertainty and identification of research gaps	87

6. Analysis of regional context and organisational implications	101
6.1. Radiation therapy infrastructures in the Emilia-Romagna Region	101
6.2. Estimated use of IGRT/IMRT	103
6.3. Organisational implications	106
7. Economic and financial implications	109
7.1. Treatment reimbursement estimates	109
7.2. Break Even Analysis	112
7.3. Conclusions	118
Reference	118
8. Prioritisation of questions for clinical research	119
8.1. Ratings of clinical outcomes	120
8.2. Ratings of priority dimensions and of overall priority	122
8.3. Recommendations for research	125
9. Conclusions	127
Appendices	129
Appendix 1. Comparative tables of linear accelerators and treatment planning systems	131
Appendix 2. Systematic review of literature: search strategy and tables of primary studies	161
Appendix 3. Prioritisation of clinical research questions	269

Trattamento radiologico innovativo per i tumori

IGRT / IMRT (Radioterapia guidata da immagini / Radioterapia con modulazione di intensità del fascio)

Quesito di politica sanitaria e obiettivo

Questo rapporto di *health technology assessment* è stato commissionato all'Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna con lo scopo di informare decisioni relative all'utilizzo clinico e alla diffusione dei nuovi sistemi di *Image Guided Radiation Therapy*¹ (tomoterapia e acceleratori con TC *Cone-Beam*) associati all'*Intensity Modulated Radiation Therapy*² (IGRT-IMRT).

Gli obiettivi del presente rapporto consistono nel valutare i benefici clinici potenziali, stabilire i criteri di appropriatezza d'uso, analizzare i risultati della ricerca clinica condotta sino ad oggi, valutare l'impatto economico e organizzativo della tecnologia e identificare le raccomandazioni per la ricerca clinica.

¹ Radioterapia guidata da immagini.

² Radioterapia con modulazione di intensità del fascio.

1. Introduzione

1.1. L'utilizzo della terapia radiante in Emilia-Romagna

L'analisi dell'utilizzo della terapia radiante negli 11 centri di radioterapia della regione Emilia-Romagna è stata effettuata utilizzando le banche dati regionali ASA (assistenza specialistica ambulatoriale) e SDO (schede dimissione ospedaliera) dal 2004 al 2008. I codici utilizzati per l'estrazione dei dati sono riportati in Tabella 1.1.

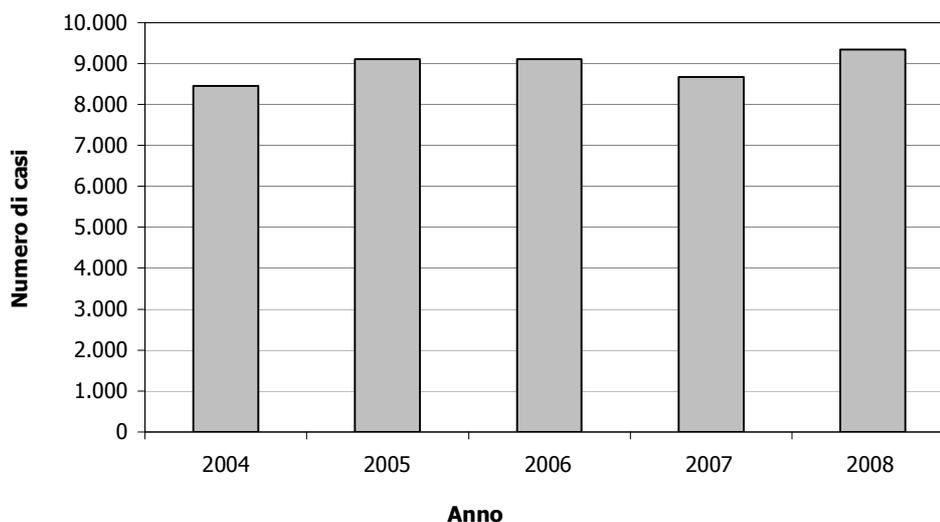
Tabella 1.1. Codici ICD9-CM selezionati

Codici di diagnosi ICD9-CM			
Codici ASA	92.23.1	92.23.2	92.23.3
	92.24.1	92.24.2	92.24.3
	92.24.4	92.25.1	92.25.2
	922440	922401	922402
Codici SDO	V58.0		

Codici di procedura ICD9-CM		
Codici SDO	92.23	92.29

Il Grafico 1.1, che riporta il numero dei pazienti trattati tra il 2004 e il 2008, inclusi i trattamenti per i non residenti in Emilia-Romagna, evidenzia una leggera *trend* in crescita nell'utilizzo della radioterapia.

Grafico 1.1. Volumi di radioterapia in Emilia-Romagna



La Tabella 1.2 riporta il numero di pazienti trattati in relazione ai casi incidenti. Nell'anno 2008 il numero di pazienti in Emilia-Romagna affetti da tumore e trattati con terapia radiante rappresenta il 30% dei casi incidenti.

Per l'anno 2008 il tasso di utilizzo di radioterapia per provincia (volumi di trattamenti / numero di residenti) va da un minimo di 1,5 per mille residenti e un massimo di 2.6 per mille residenti, con un tasso regionale di 2,0 per mille abitanti (*Tabella 1.3 e Figura 1.1*).

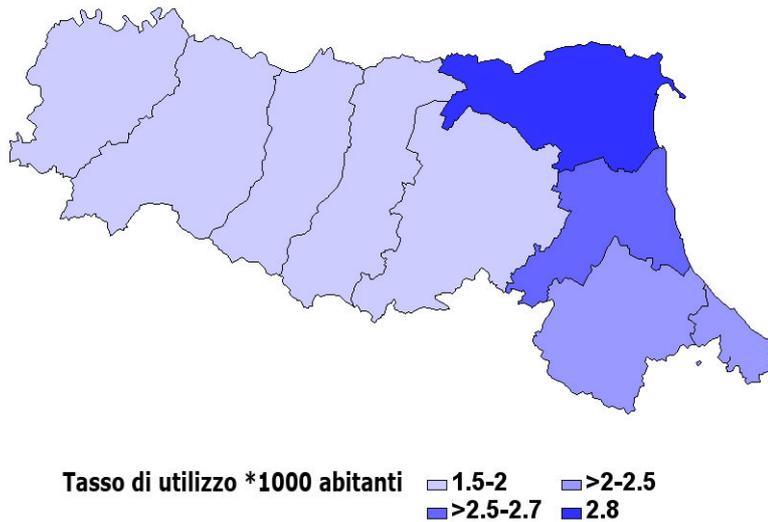
Tabella 1.2. Residenti in Emilia-Romagna trattati con terapia radiante, 2004-2008

Year	RER casi incidenti (dal Registro tumori RER)	Residenti in Emilia-Romagna trattati (da banche dati regionali ASA + SDO)	% di casi incidenti
	N	N	%
2004	28.625	7.553	26
2005	28.625	7.762	27
2006	28.625	8.185	29
2007	28.625	7.908	28
2008	28.625	8.597	30

Tabella 1.3. Tasso di utilizzo di terapia radiante - anno 2008

Provincia	Popolazione residente	Tasso di utilizzo * 1.000 abitanti
Parma	425.690	1,5
Piacenza	281.613	1,7
Reggio-Emilia	510.148	1,8
Bologna	964.065	1,9
Ferrara	355.809	2,5
Modena	677.672	1,9
Forlì-Cesena	383.046	2,3
Ravenna	379.467	2,6
Rimini	298.333	2,3
Regione Emilia-Romagna	4.275.843	2,0

Figura 1.1. Tasso di utilizzo di terapia radiante per provincia - anno 2008



1.2. Mobilità regionale per radioterapia

Negli ultimi quattro anni la mobilità passiva ha subito una riduzione dal 7% al 2% (*Grafico 1.2*), attribuibile all'aumento di disponibilità tecnologica, che appare in grado di soddisfare la domanda interna di trattamento. La mobilità attiva, che si era stabilizzata intorno al 12%, recentemente ha subito una leggera flessione.

Le Figure 1.2 e 1.3 rappresentano la mobilità intra-regionale (tra province) e la mobilità extra-regionale per provincia, mentre la Tabella 1.4 rappresenta in dettaglio il flusso di pazienti tra province. In generale, il tasso relativamente basso di mobilità dimostra che i centri locali sono in grado di soddisfare le richieste dei propri residenti.

Grafico 1.2. Mobilità in Emilia-Romagna - anno 2008

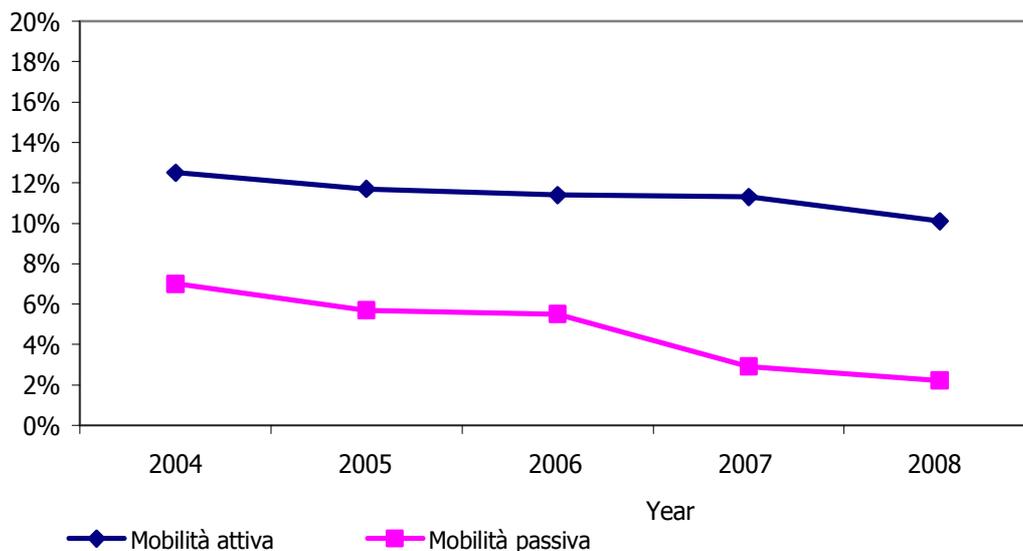
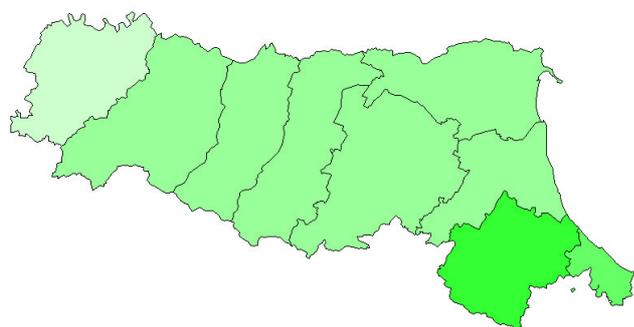
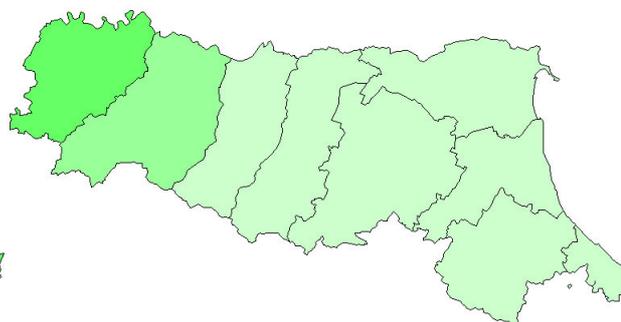


Figura 1.2. Mobilità intra-regionale (%)



Mobilità (%) vs altre provincie
 0-5 5-10
 10-15 30-40

Figura 1.3. Mobilità extra-regionale (%)



Mobilità (%) vs altre regioni
 0-2 5-7 10-15

Tabella 1.4. Flusso di mobilità - anno 2008

Provincia di erogazione del trattamento	Provincia di residenza dell'assistito									Totale N
	PC N	RA N	FC N	RN N	PR N	RE N	MO N	BO N	FE N	
Altre regioni	69	5	5	8	37	10	16	12	20	182
PC	391	0	0	0	6	0	0	0	0	397
RA	0	899	291	34	0	2	2	106	39	1.373
FC	0	70	551	23	3	5	4	33	5	694
RN	0	0	19	599	1	0	1	2	0	622
PR	16	0	0	0	574	21	3	0	0	614
RE	1	0	0	0	24	830	38	0	2	895
MO	1	0	1	2	1	24	1.169	28	3	1.229
BO	1	21	11	14	2	1	34	1,683	42	1.809
FE	0	0	0	0	0	0	5	13	764	782
Totale	479	995	878	680	648	893	1.272	1.877	875	8.597

1.3. Sviluppi nella radioterapia guidata da immagini

Fino alla fine degli anni '70, prima che la tomografia computerizzata (TC) si rendesse disponibile, risultava difficile delimitare chiaramente il tumore dai tessuti sani circostanti e la radioterapia comportava l'irradiazione del tumore e dei tessuti sani limitrofi alla più alta dose tollerabile. Grazie all'introduzione della TC, vi è stata una importante evoluzione nell'*imaging* e nella pianificazione del trattamento che comporta la delimitazione, sulle scansioni TC, dei tessuti bersaglio da irradiare e di quelli sani da salvaguardare. Un ulteriore sviluppo nella tecnologia di erogazione della dose, la *Intensity Modulated Radiotherapy* (IMRT), ha aggiunto la possibilità di variare l'intensità della dose all'interno dell'area bersaglio, consentendo una migliore conformazione oltre ad un più ampio *range* di distribuzione di dose. La pianificazione IMRT permette un miglior rapporto rischio/beneficio tra il controllo del tumore e gli effetti collaterali indesiderati. La possibilità di erogare dosi radianti alte ed efficaci, risparmiando gli organi critici adiacenti, ha aumentato la necessità di localizzare in modo più preciso il volume bersaglio e di operare il contornamento geometrico prima e durante l'irradiazione. Alcuni tumori e organi a loro adiacenti, infatti, mostrano un considerevole grado di mobilità e le masse tumorali tendono a subire variazioni durante il corso del trattamento radioterapico. La tecnologia *Image Guided Radiation Therapy* (IGRT) rappresenta quindi una svolta importante. I dispositivi designati a tale scopo (ad esempio la tomoterapia e gli acceleratori con TC *Cone-Beam*) consentono di delineare il tumore, di apportare, prima e durante il trattamento, una correzione per eventuali errori di posizionamento del paziente e/o per l'erogazione del fascio radiante. La moderna radioterapia guidata da immagini potrebbe offrire i seguenti benefici tangibili:

- una maggiore precisione nell'irradiazione dei siti tumorali, con conseguente riduzione di irradiazione indesiderata ai tessuti sani adiacenti;
- una diminuzione dell'incidenza di effetti collaterali associati alla terapia radiante tradizionale;
- la possibilità di utilizzare dosaggi più alti con efficacia presumibilmente maggiore;
- l'estensione dell'utilizzo terapeutico ad un maggior numero di tumori, possibilmente come trattamento radicale alternativo alla chirurgia.

2. Metodi

2.1. Definizione del problema e dei quesiti di ricerca

L'IGRT/IMRT, introdotta da relativamente poco tempo nella pratica clinica, non dispone ancora di un bagaglio di evidenze scientifiche robuste. La letteratura disponibile comprende principalmente studi di serie di casi (controllate e non controllate) finalizzati a valutare la *performance* tecnica della tecnologia e, solo in pochi casi, la sua sicurezza.

Un *panel* multidisciplinare di esperti regionali (comprendenti le discipline di radioterapia, fisica medica, oncologia, medicina nucleare, radiologia, statistica, economia, epidemiologia e metodologia di ricerca clinica) è stato riunito per stabilire le informazioni necessarie a determinare il ruolo clinico dell'IGRT/IMRT, per valutare criticamente i risultati disponibili dalla letteratura scientifica e lo stato delle conoscenze e per identificare le lacune della ricerca che sarebbe necessario colmare per informare le decisioni sull'adozione e la diffusione nella pratica clinica della tecnologia.

Per realizzare questi obiettivi il *panel* ha condiviso la seguente definizione del rationale clinico per l'IGRT/IMRT:

una migliore correzione degli errori di set-up e di movimento degli organi, con conseguente "dose targeting" più accurato, possono diminuire la tossicità e/o aumentare l'efficacia clinica dei trattamenti radioterapici con intento radicale su tumori situati in prossimità di organi vitali.

Qualsiasi terapia conformazionale con sistema bi-dimensionale di acquisizione delle immagini è stata indicata come trattamento di confronto, o *comparator*.

Sulla base del rationale clinico sopra definito, che prende in considerazione solo i trattamenti radianti a scopo radicale di tumori in prossimità di organi vitali, il *panel* ha deciso di effettuare la valutazione del ruolo dell'IGRT/IMRT sui seguenti tumori: prostata, testa e collo, polmone, cervello e pancreas. La lista dei quesiti di ricerca è riportata in Tabella 2.1.

Tabella 2.1. Quesiti di ricerca

Sito tumorale	Quesiti di ricerca
Prostata	<ul style="list-style-type: none">• In pazienti con tumore alla prostata a rischio basso o intermedio, il trattamento radioterapico IGRT/IMRT con intento radicale diminuisce la tossicità, se confrontato con la radioterapia conformazionale con acquisizione bi-dimensionale delle immagini?• In pazienti con tumore alla prostata a rischio basso o intermedio, il trattamento radioterapico IGRT/IMRT con intento radicale, somministrato con dosi più alte per frazione o ipofrazionato, diminuisce la tossicità ed incrementa l'efficacia clinica, se confrontato con la radioterapia conformazionale con acquisizione bi-dimensionale delle immagini?
Polmone	<ul style="list-style-type: none">• In pazienti con tumore polmonare inoperabile di stadio T1 T2 N0 M0, o in pazienti con tumore polmonare di stadio IIA, IIIA + B, o in pazienti con tumore polmonare metastatico (max 5 cm), il trattamento radioterapico radicale IGRT/IMRT con ipofrazionamento incrementa l'efficacia clinica senza aumentare la tossicità, se confrontato con la radioterapia conformazionale con acquisizione bi-dimensionale delle immagini?
Testa e collo	<ul style="list-style-type: none">• In pazienti con qualsiasi tipo di tumore della testa e del collo, ad esclusione di quelli della laringe, il trattamento radioterapico IGRT/IMRT con intento radicale e con ipofrazionamento - esclusivo o associato alla chemioterapia - aumenta l'efficacia clinica e diminuisce la tossicità, se confrontato con la radioterapia conformazionale con acquisizione bi-dimensionale delle immagini?
Cervello	<ul style="list-style-type: none">• In pazienti con tumore cerebrale primario, il trattamento radioterapico IGRT/IMRT con intento radicale e ipofrazionamento diminuisce la tossicità se confrontato con la radioterapia conformazionale con acquisizione bi-dimensionale delle immagini?• In pazienti con tumore cerebrale metastatico, il trattamento radioterapico IGRT/IMRT con intento radicale e ipofrazionamento diminuisce la tossicità, se confrontato con la radioterapia conformazionale con acquisizione bi-dimensionale delle immagini?
Pancreas	<ul style="list-style-type: none">• In pazienti con tumore pancreatico, il trattamento radioterapico pre-operatorio IGRT/IMRT aumenta l'efficacia clinica e diminuisce la tossicità, se confrontato con la radioterapia conformazionale con acquisizione bi-dimensionale delle immagini?• In pazienti con tumore pancreatico, il trattamento radioterapico post-operatorio IGRT/IMRT diminuisce la tossicità, se confrontato con la radioterapia conformazionale con acquisizione bi-dimensionale delle immagini?• In pazienti con tumore pancreatico inoperabile, il trattamento radioterapico IGRT-IMRT con ipofrazionamento aumenta l'efficacia clinica e diminuisce la tossicità, se confrontato con la radioterapia conformazionale con acquisizione bi-dimensionale delle immagini?

2.2. Classificazione delle evidenze e dei livelli di incertezza

Da una rapida panoramica della letteratura pubblicata è emerso che lo stato delle conoscenze sviluppate finora è tutt'altro che robusto. Il gruppo di lavoro ha concordato di stabilire un criterio che potesse guidare la classificazione e l'interpretazione di evidenze deboli. Il principio adottato per differenziare i livelli di incertezza consiste nella probabilità che ulteriori studi di migliore qualità metodologica possano modificare i risultati. Utilizzando questo criterio è stato delineato un profilo d'incertezza in grado di classificare i risultati in quattro categorie:

- **Risultati stabili:** risultati che è improbabile possano essere modificati da studi successivi.
- **Risultati plausibili:** risultati coerenti su stime di dimensione e di direzione dell'effetto, che probabilmente non cambierebbero significativamente se valutati mediante studi clinici randomizzati o di migliore qualità metodologica.
- **Risultati incerti:** risultati su stime di dimensione e di direzione dell'effetto che potrebbero cambiare, se valutati mediante studi clinici randomizzati o di migliore qualità metodologica.
- **Risultati ignoti:** assenza di risultati.

La Tabella 2.2 riassume come i livelli di incertezza vengono assegnati in funzione del disegno di studio e tipo di esito.

Tabella 2.2. Livelli di incertezza, disegno di studio e esiti

Disegno di studio	Esito	
	Performance tecnica e sicurezza	Efficacia clinica
Revisioni sistematiche di RCTs; RCT, CCT di buona qualità con risultati coerenti tra loro	STABILE	STABILE
Studi osservazionali di alta qualità che riportano risultati convincenti per benefici reali	PLAUSIBILE	PLAUSIBILE
Studi osservazionali con risultati coerenti tra loro	PLAUSIBILE	INCERTO
Numerose serie di casi controllate con risultati coerenti tra loro	PLAUSIBILE	INCERTO
Serie di casi non controllate	INCERTO	SCONOSCIUTO
<i>Case report</i>	SCONOSCIUTO	SCONOSCIUTO
Nessuno studio	SCONOSCIUTO	SCONOSCIUTO

Lo scopo di questa mappatura delle evidenze, basata sul livello d'incertezza, è stato quello di definire lo stato delle conoscenze sulla tecnologia e di comprendere quanto la ricerca attuale sia sufficiente o meno a rispondere ai quesiti clinicamente rilevanti. L'esito di questa valutazione consiste nel tracciare un percorso di ricerca e nel definire l'utilizzo sperimentale della tecnologia nell'ambito del Sistema sanitario.

Il *panel* ha definito il *profilo delle evidenze* della tecnologia: in esso vengono riportate tutte le dimensioni da valutare, gli esiti sulla base dei quali intraprendere la valutazione, e il tipo degli studi inclusi (*Tabella 2.3*).

Tabella 2.3. Profilo dell'evidenza della tecnologia IGRT/IMRT e criteri di inclusione degli studi

Attributo	Esito	Studi inclusi
Performance tecnica	Errore di <i>set up</i> Movimento dell'organo	Revisione sistematica di RCT o CCT RCT CCT Serie di casi controllate Serie di casi non controllate Studi sulla pianificazione del trattamento
Fattibilità	Adesione dei pazienti Curva di apprendimento Costi	Revisione sistematica di RCT o CCT RCT CCT Serie di casi controllate Serie di casi non controllate
Sicurezza	Effetti avversi acuti / tossicità acuta Effetti avversi tardivi / tossicità tardiva	Revisione sistematica di RCT o CCT RCT CCT Serie di casi controllate Serie di casi non controllate
Efficacia clinica	<u>Esiti surrogati</u> Risposta tumorale Controllo locale Controllo loco-regionale	Revisione sistematica di RCT o CCT RCT CCT Serie di casi controllate
	<u>Esiti secondari</u> Sopravvivenza libera da malattia Sopravvivenza libera da progressione Qualità della vita	Revisione sistematica di RCT o CCT RCT CCT Serie di casi controllate
	<u>Esiti primari</u> Sopravvivenza malattia-specifica Sopravvivenza <i>over all</i>	Revisione sistematica di RCT o CCT RCT CCT

3. Revisione sistematica della letteratura

L'obiettivo principale della revisione è stato quello di valutare la *performance* tecnica e l'efficacia clinica della tecnologia IGRT/IMRT per i tumori del polmone, della testa e collo, del cervello, del pancreas e della prostata, che rappresentano le indicazioni cliniche concordate dal gruppo di lavoro.

La ricerca è stata condotta, senza limiti temporali di inizio e fino al gennaio 2009 - con un successivo aggiornamento al giugno 2010, sui principali siti *web* contenenti rapporti di *health technology assessment* (HTA), e sulle banche dati *Medline* e *Cochrane Library* per gli studi primari e le revisioni sistematiche.

Per valutare la *performance* tecnica, sono state inclusi i rapporti di HTA, le revisioni sistematiche (SR), gli studi clinici randomizzati (RCT), gli studi clinici controllati (CCT), gli studi osservazionali controllati, le serie di casi controllate e non controllate, sui metodi IGRT/IMRT basati sulla ricostruzione volumetrica mediante TC 3D KV o MV, utilizzati in uno degli scenari clinici identificati e riportanti almeno uno dei seguenti esiti: gli errori di *set-up* e il movimento dell'organo. Nessun limite relativo al numero di pazienti reclutato è stato applicato.

Per valutare l'efficacia clinica sono stati inclusi i rapporti di HTA, le SR, gli RCT, i CCT, gli studi osservazionali controllati, le serie di casi controllate e non controllate, sui metodi IGRT/IMRT basati sulla ricostruzione volumetrica con TC 3D KV o MV, utilizzati in uno degli scenari clinici sopra menzionati e riportanti almeno uno dei seguenti esiti: sopravvivenza globale e sopravvivenza malattia-specifica, sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza libera da progressione, controllo locale e loco-regionale, tossicità acuta e tardiva. Sono stati esclusi gli studi con meno di 10 pazienti.

Le revisioni sistematiche e i rapporti di HTA sono stati valutati mediante i criteri della *checklist* AMSTAR (1); gli studi clinici controllati randomizzati sono stati valutati con i criteri raccomandati dalla *Cochrane Collaboration* (2); gli studi di coorte prospettici sono stati valutati con la scala *NewCastle-Ottawa* (3). Le serie di casi non sono state valutate in modo formale poiché non esistono criteri standardizzati e gli elementi presi in considerazione sono stati: la dimensione campionaria delle serie, se i pazienti erano stati reclutati in modo consecutivo (sì, no, non chiaro), se lo studio era prospettico, retrospettivo o se questo aspetto non risultava chiaro.

La ricerca ha prodotto 989 citazioni, di cui 715 escluse in fase iniziale a causa di doppia pubblicazione (8), sulla base dei criteri di esclusione linguistica (9), e dei criteri di esclusione per il tema trattato e il tipo di studio (698). È stato esaminato il testo completo di 274 articoli, sono stati quindi esclusi 203 studi ulteriori (6 rapporti di HTA, 23 studi su esiti clinici e 166 studi sulla *performance* tecnica) poiché il tema trattato o la tipologia

degli studi non corrispondeva ai criteri di inclusione predefiniti. Ulteriori 8 studi su esiti clinici sono stati eliminati poiché essi includevano meno di 10 pazienti. Il testo completo non era disponibile per ulteriori 16 articoli.

Sono stati inclusi 55 studi: 6 rapporti di HTA, 34 studi sulla performance tecnica e 15 studi sugli esiti clinici.

Prima della pubblicazione del rapporto è stato effettuato un aggiornamento della letteratura tramite una ricerca degli studi sull'efficacia clinica pubblicati tra il gennaio 2009 e il giugno 2010. A seguito di questo aggiornamento 11 ulteriori studi sono stati inclusi nella revisione sistematica: 6 sul tumore del polmone, 2 sul tumore alla prostata e 3 sul tumore del testa e collo.

3.1. Tumore del polmone

Sei serie di casi sulla tomoterapia e 7 sull'acceleratore CBCT sono stati inclusi, quasi tutti senza un confronto con trattamenti standard. Solamente uno studio, serie di casi controllata, ha confrontato la resezione chirurgica con la SBRT in pazienti con T1-2N0 NSCLC riportando differenze non statisticamente significative tra i due trattamenti. Gli studi forniscono solo informazioni preliminari e la qualità metodologica degli studi è bassa, con campioni piccoli e regimi di trattamento eterogenei. Studi di migliore qualità metodologica, come confronti randomizzati con trattamenti standard e *follow up* adeguati, sono necessari.

Non è possibile trarre conclusioni sulla tossicità, sul controllo tumorale, sulla sopravvivenza libera da recidiva e sulla sopravvivenza globale.

3.2. Tumore del cervello

Solo 2 serie di casi sulla tomoterapia senza confronto con il trattamento standard sono state incluse. Non sono stati rinvenuti studi sull'efficacia dell'acceleratore CBCT su esiti clinici. La qualità degli studi rinvenuti era bassa con campioni di piccole dimensioni e senza confronto tra tomoterapia e altre tecnologie. I regimi di trattamento erano eterogenei, le dosi e le frazioni variavano e l'intento era sia curativo che palliativo. Gli studi fornivano soltanto informazioni preliminari. Non è possibile trarre conclusioni né sulla sicurezza né sulla efficacia clinica del trattamento.

3.3. Tumori del testa e collo

Quattro serie di casi sulla tomoterapia sono stati inclusi. I pazienti inclusi sono eterogenei e a differenti stadi della malattia e i campioni sono di piccole dimensioni. Sono informazioni molto preliminari provenienti da prime esperienze di pochi centri e non è possibile trarre conclusioni sulla sicurezza e efficacia di questa tecnologia. Studi di migliore qualità metodologica come confronti randomizzati con trattamenti standard e *follow up* adeguati, sono necessari.

3.4. Tumore della prostata

Le evidenze sono limitate: sono state rinvenute soltanto serie di casi ed i gruppi di confronto utilizzati nei tre studi erano rappresentati da coorti storiche. Tutti gli studi, ad eccezione di uno, limitano la loro analisi ad esiti relativi alla sicurezza.

Gli studi forniscono soltanto informazioni preliminari e da essi non possono essere tratte conclusioni né sulla sicurezza, tantomeno sull'efficacia di questa tecnologia. Non è possibile trarre conclusioni né sulla tossicità, né sul controllo tumorale, sulla sopravvivenza libera da recidiva e sulla sopravvivenza *over all*.

3.5. Tumore del pancreas

Non sono stati rinvenuti studi sul tumore del pancreas.

4. Classificazione dell'incertezza e identificazione dei gap della ricerca

I risultati della revisione della letteratura sono stati riportati ai profili delle evidenze definiti per ciascun quesito e i risultati per ogni dimensione ed esito sono stati classificati in base al loro livello di incertezza.

La letteratura disponibile è stata giudicata sufficiente nel fornire informazioni sulla *performance* tecnica per tutti i quesiti di ricerca, ad eccezione di quelli riguardanti il tumore del pancreas, mentre l'informazione su sicurezza ed efficacia clinica è stata giudicata molto scarsa.

Sono state rinvenute:

- informazioni sulla sicurezza in pazienti con cancro alla prostata;
- alcune informazioni sulla sicurezza e pochissime informazioni sull'efficacia per l'utilizzo in pazienti affetti da cancro del polmone, della testa e collo e del cervello (tumore metastatico);
- nessuna informazione di alcun tipo sull'utilizzo in pazienti con cancro pancreatico e tumori primari del cervello.

I risultati della revisione sistematica della letteratura sono stati presentati e discussi dal *panel* al fine di:

- valutare lo stadio di sviluppo della ricerca sulla tecnologia e confrontare quanto e come il suo utilizzo è stato fino ad oggi valutato per le diverse indicazioni cliniche;
- inserire la quantità e qualità della ricerca esistente tra i criteri applicati per la prioritizzazione dei quesiti per la futura ricerca clinica;
- definire i protocolli di studio

Una rappresentazione grafica della mappatura dell'incertezza, che indica lo stadio di sviluppo della ricerca per ogni indicazione clinica, è riportata nei Grafici 4.1 - 4.6. Ogni grafico riporta il numero, disegno e dimensione degli studi reperiti per le singole dimensioni (performance tecnica, sicurezza, efficacia clinica per esiti primari e secondari). Il livello di incertezza è rappresentato dai colori della griglia.

Il Grafico 4.7 mette a confronto la tipologia e qualità degli studi analizzati per tutte le indicazioni cliniche.

Grafico 4.1. Mappatura dell'incertezza - tumore cerebrale metastatico³

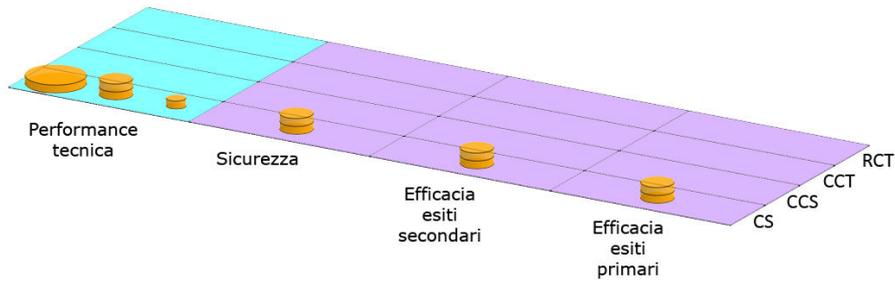


Grafico 4.2. Mappatura dell'incertezza - tumore cerebrale primitivo

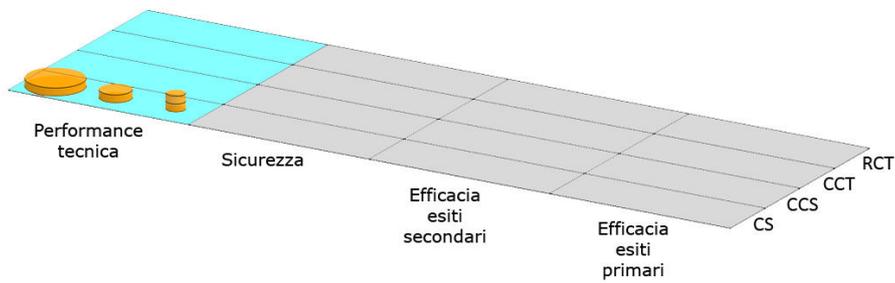
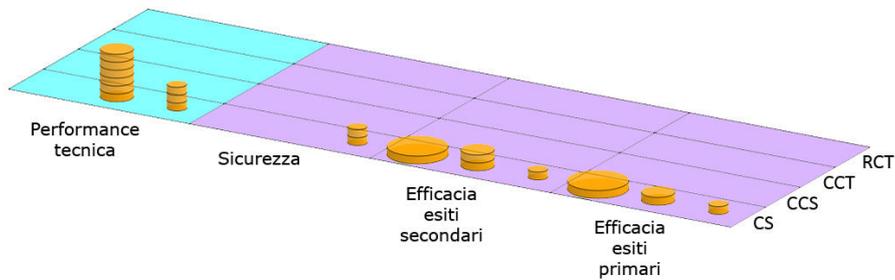


Grafico 4.3. Mappatura dell'incertezza - tumore del testa-collo



³ I Grafici 4.1-4.6 sono stati ottenuti tramite il Software "5th Dimension" Software sviluppato da A. Milani, S. Accorsi - ASSR Regione Emilia-Romagna.

Grafico 4.4. Mappatura dell'incertezza - tumore del pancreas

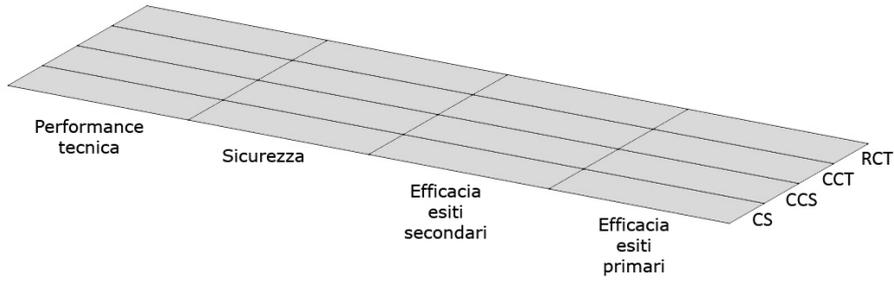


Grafico 4.5. Mappatura dell'incertezza - tumore del polmone

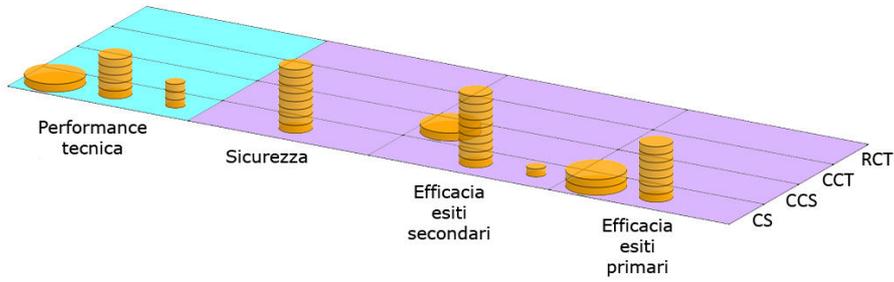
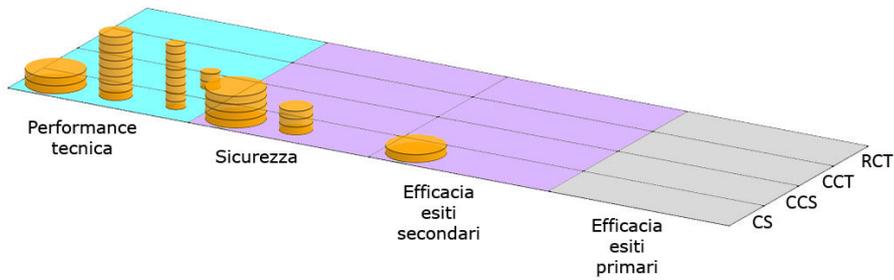


Grafico 4.6. Mappatura dell'incertezza - tumore della prostata



Legenda

Disegno di studio: CS (serie di casi), CCS (serie di casi controllate), CCT (trial clinici controllati), RCT (trial clinici controllati e randomizzati)

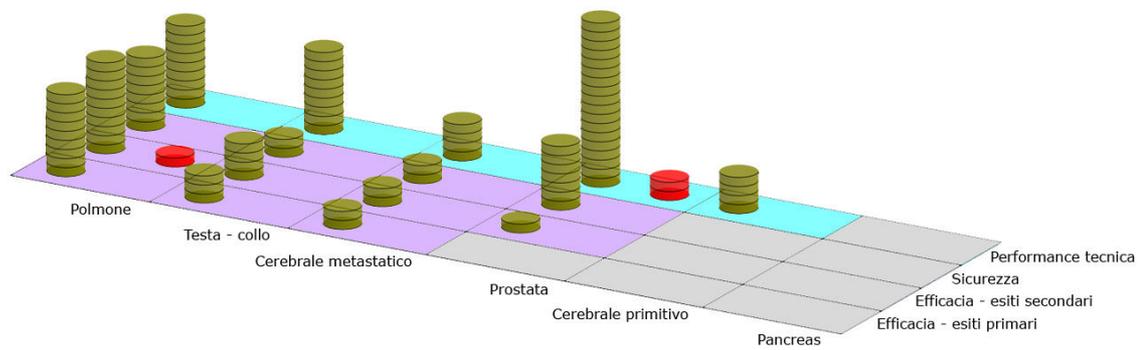
Livelli di incertezza

- Stabile
- Plausibile
- Incerto
- Sconosciuto

Numero di pazienti

- < 20
- 20 - 50
- > 50

Grafico 4.7. Mappatura dell'incertezza - tutti i tumori⁴



Legenda

Livelli di incertezza

- Stabile
- Plausibile
- Incerto
- Sconosciuto

Tipo di studi

- Serie di casi
- Serie di casi controllata

⁴ Grafico 4.7 ottenuto con il Software "5th Dimension" Software sviluppato da A. Milani, S. Accorsi - ASSR Regione Emilia-Romagna.

5. Analisi del contesto regionale e implicazioni organizzative

5.1. Infrastrutture per la radioterapia in Emilia-Romagna

La lista aggiornata a dicembre 2009 dell'infrastruttura tecnologica disponibile in Emilia-Romagna è riportata nella Tabella 5.1, mentre la distribuzione di acceleratori lineari presenti nelle strutture sanitarie pubbliche per milione di abitanti è rappresentata nel Grafico 5.1. Nel Grafico 5.2 il tasso di apparecchiature per milione di abitanti di ogni provincia è confrontato con la media regionale di 5.6 apparecchiature per milione di abitanti.

Lo sviluppo tecnologico offerto dai sistemi IGRT/IMRT è stato intrapreso dai centri dell'Emilia-Romagna e il Grafico 12 riporta come i trattamenti radianti si sono distribuiti sui diversi tipi di apparecchiature dal 2007 al 2009. I trattamenti radianti ad intensità modulata (IMRT) hanno subito un incremento da un iniziale 5% del 2007 al 15% del 2009.

Sette degli 11 centri di radioterapia della Regione Emilia-Romagna sono dotati di sistema IGRT/IMRT, per un totale di 8 apparecchiature, che è un numero adeguato per la stima attesa di pazienti elegibili, con una distribuzione geografica delle apparecchiature in grado di coprire la maggior parte del territorio regionale.

Tabella 5.1. Modelli di acceleratori lineari in regione Emilia-Romagna (aggiornato a dicembre 2009) [in grigio IGRT/IMRT]

Azienda	Produttore	Modello	Obsolescenza (anni)
Azienda USL di Piacenza	VARIAN INC	CLINAC 2300C/D	5,0
	VARIAN INC	CLINAC DBX	4,4
Azienda USL di Bologna	ELEKTA AB	PRECISE	6,6
	ELEKTA AB	PRECISE	2,1
	ELEKTA AB	SYNERGY	10,8
Azienda USL di Ravenna	ELEKTA AB	PRECISE	5,0
	PHILIPS MEDICAL SYSTEM	SL 75 5	17,1
Azienda USL di Forlì - Meldola	TOMOTHERAPY	TOMOTHERAPY HI ART	2,5
	ELEKTA AB	SYNERGY	2,3
Azienda USL di Rimini	SIEMENS AG	PRIMUS	5,1
	SIEMENS AG	ONCOR IMPRESSION IMRT+	2,9
Azienda ospedaliero-universitaria di Parma	VARIAN INC	CLINAC DHX HP	0,3
	SIEMENS AG	PRIMUS	7,3
Azienda ospedaliera di Reggio Emilia	VARIAN INC	CLINAC 600 C	10,3
	TOMOTHERAPY	TOMOTHERAPY HI ART	1,7
	VARIAN INC	CLINAC 2100C	18,2
Azienda ospedaliero-universitaria di Modena	ELEKTA AB	SLI	12,5
	SIEMENS AG	PRIMUS	9,2
	TOMOTHERAPY	TOMOTHERAPY HI ART	1,7
Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna	SIEMENS AG	PRIMUS	8,8
	SIEMENS AG	PRIMUS	8,0
	SIEMENS AG	ONCOR	5,3
Azienda ospedaliero-universitaria di Ferrara	VARIAN INC	CLINAC DHX	4,0
	VARIAN INC	CLINAC 2100 C/D	8,6

Grafico 5.1. Numero di acceleratori lineari nelle Aziende sanitarie pubbliche per provincia e per 1.000.000 di abitanti

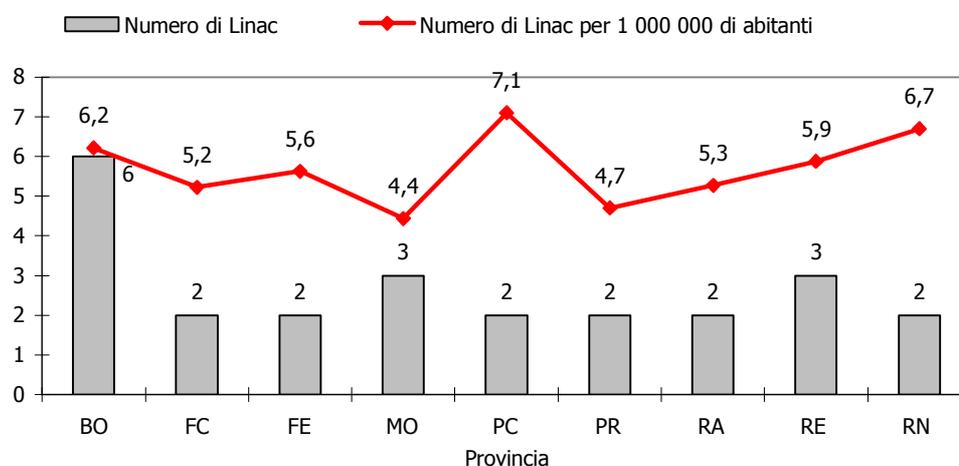


Grafico 5.2. Tasso per 1.000.000 di abitanti per provincia

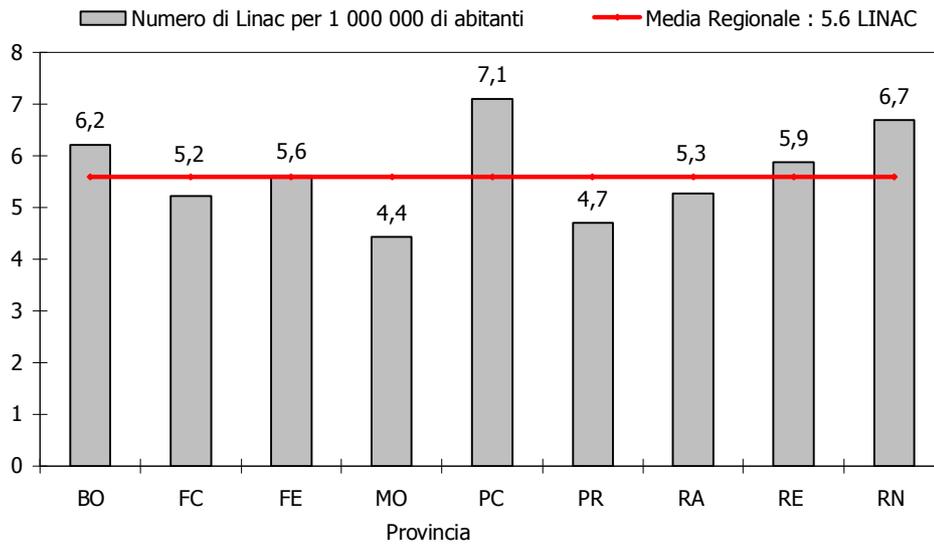
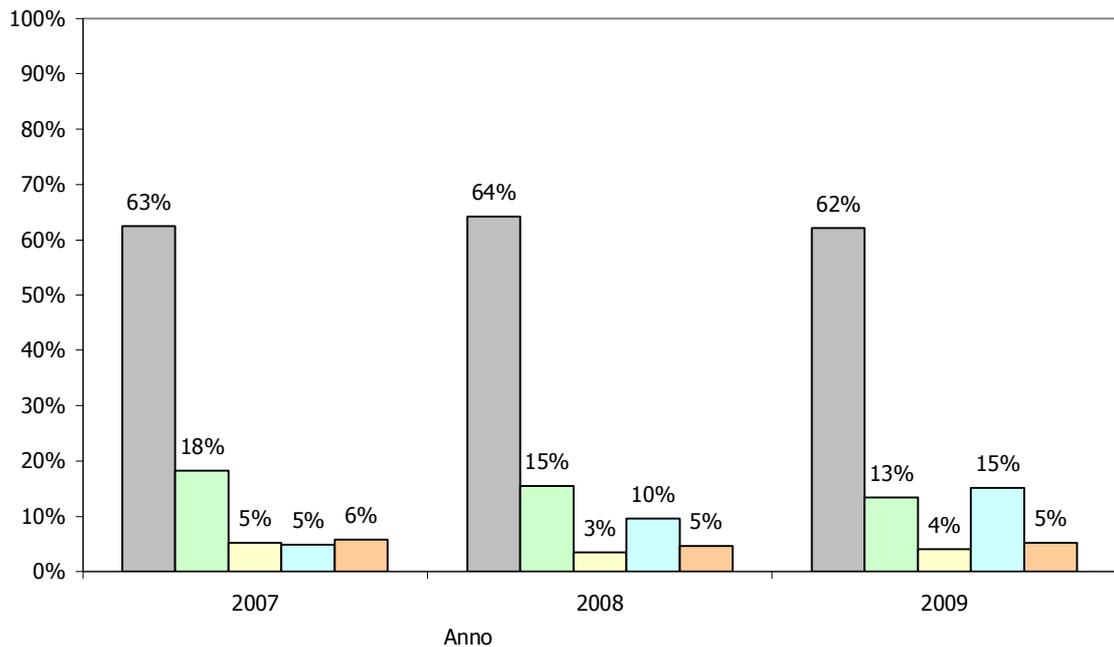


Grafico 5.3. Distribuzione di tipologie di trattamento radiante



- 922401 - Teleterapia con acceleratore lineare con campi multipli o di movimento per tecniche 3D
- 92.24.2 - Teleterapia con accel. lineare campi mult. di movimento
- 92.24.1 - Teleterapia con accel. lineare campo fisso
- 922402 - Teleterapia con acceleratore lineare con campi multipli o di movimento per tecniche con modulazione di intensità (IMRT)
- Altro

5.2. Stima dell'utilizzo di IGRT/IMRT in Emilia-Romagna

L'analisi della stima di utilizzo si è focalizzata sui dati relativi ai 5 tumori per i quali il *panel* ha individuato e definito una indicazione clinica all'uso della IGRT/IMRT (tumore della prostata, del polmone, del testa collo, del pancreas e cerebrale).

Rispetto ad una incidenza totale di 33.679 casi di tumori in Emilia-Romagna, i casi incidenti per i 5 tumori sopra elencati risultano essere 8.659, che rappresenta il 26% del totale. Nel Grafico 5.4 è rappresentata la distribuzione dei tumori per sesso. I 5 tipi di tumore si differenziano per incidenza e mortalità, come riportato dal Registro dei tumori dell'Emilia-Romagna e dalla Tabella 5.2.

Grafico 5.4. Distribuzione dei casi incidenti per sesso in RER nei 5 tumori

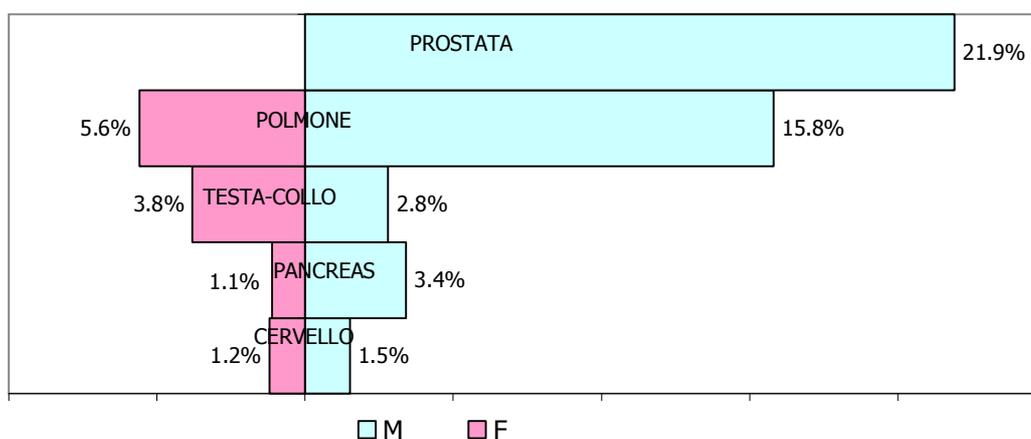


Tabella 5.2. Tasso standardizzato (* 100.000 abitanti) di incidenza e mortalità in RER

TUMORE	INCIDENZA		MORTALITÀ	
	Tasso standardizzato (* 100.000)		Tasso standardizzato (* 100.000)	
	M	F	M	F
Prostata	168,9		32,1	
Polmone	120,3	34,1	104,7	30,5
Testa - collo	26,7	7,5	12,3	3,2
Pancreas	21,4	22,4	18,5	21,1
Cervello	11,4	8,5	8,1	6,6

I volumi stimati per le 5 indicazioni cliniche che potrebbero potenzialmente beneficiare dell'utilizzo della tecnologia IGRT/IMRT sono stati calcolati e ottenuti da un database regionale in cui sono stati inseriti tutti i trattamenti radioterapici effettuati in un periodo di 2 mesi durante l'anno 2004. In Tabella 5.3 sono riportati i numeri di pazienti attesi e candidati al trattamento per tumore, con un addizionale 10% per altre indicazioni

cliniche, per un totale di 1.569 pazienti l'anno. Questa stima rappresenta il 20% di tutti i trattamenti radioterapici erogati in un anno per le 5 tipologie di tumore. La proporzione di casi incidenti elegibili al trattamento IGRT/IMRT per le 5 tipologie di tumore è risultata essere il 23% per il tumore primitivo del cervello; il 20% per il tumore del cervello metastatico; il 24% per il tumore della testa e collo; il 10% per il tumore primitivo del polmone; il 21% per il tumore della prostata e il 18% per il tumore del pancreas (*Grafico 5.5*).

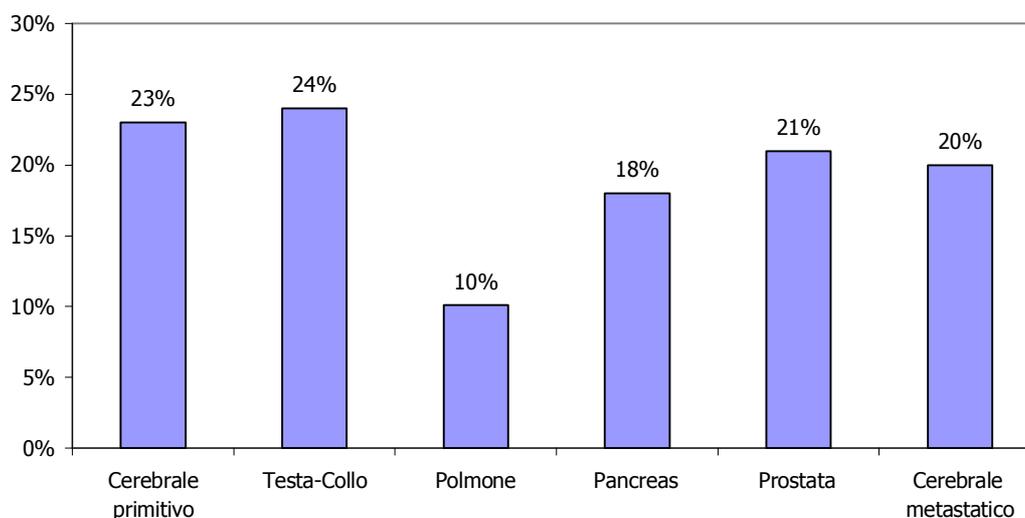
Tabella 5.3. Casi candidati a IGRT/IMRT, per tipologia di tumore

Tumore	Totale casi*		Incidenza [§]	Totali casi/incidenza*100
	N	%		
Cerebrale primitivo	96	6	411	23
Cerebrale metastatico	88	6		20
Testa-collo	168	11	698	24
Polmone	294	19	2.899	10
Pancreas (prevalenza)	78	5	415	18
Prostata	702	45	3.418	21
SUBTOTALE	1.426			
Altro	143	9		
Totale	1.569	100		

* Fonte dati: audit condotto nel periodo marzo-aprile 2004 su pazienti trattati nei centri di radioterapia RER.

§ Dati di incidenza del Registro tumori regionale.

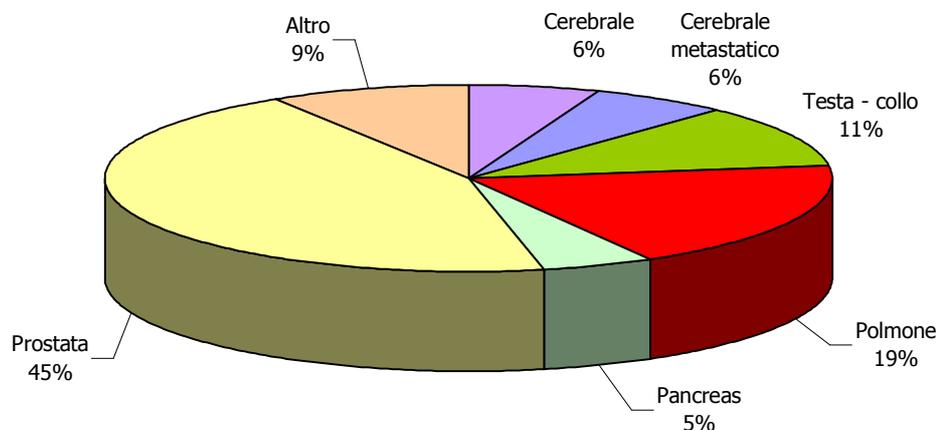
Grafico 5.5. Percentuale di casi incidenti candidati a IGRT/IMRT per i 5 tumori



Sulla base di queste proporzioni è stata stimata l'attività di un centro dotato di sistema IGRT/IMRT secondo la seguente ipotetica ripartizione: 45% dell'attività dedicata a pazienti con cancro della prostata, 19% a pazienti con cancro del polmone, 11% a pazienti con tumori del testa e collo, 6% a pazienti con tumore del cervello, primario o metastatico, 5% a pazienti con tumore del pancreas e il rimanente 9% a pazienti con altre indicazioni cliniche (*Grafico 5.6*). Prendendo in considerazione soltanto i trattamenti con finalità radicale, il numero dei pazienti è stimato a 1.338 l'anno.

La distribuzione e le percentuali descritte sopra possono essere utilizzate dai singoli centri di radioterapia per valutare il loro utilizzo della tecnologia IGRT/IMRT e per stimare i volumi attesi di attività.

Grafico 5.6. Distribuzione attesa di attività regionale IGRT/IMRT per tumore



5.3. Implicazioni organizzative

L'analisi del percorso dei pazienti che conduce alla radioterapia presenta una certa variabilità in funzione della presenza o meno di un approccio multidisciplinare alla valutazione e decisione terapeutica. Qualora ulteriori valutazioni della tecnologia IGRT/IMRT dovessero confermare le indicazioni cliniche di cui sopra, l'accesso al trattamento dovrebbe essere garantito a tutti i pazienti eleggibili. Per via della variabilità dei percorsi, si raccomanda che i protocolli di riferimento siano concordati da tutti i centri di radioterapia della Regione Emilia Romagna (RER) con la responsabilità al radioterapista di porre l'indicazione al trattamento con IGRT/IMRT. Una lista unica di prenotazione per area vasta potrebbe essere istituita per assicurare ai pazienti eleggibili l'accesso al centro IGRT/IMRT più vicino entro un appropriato lasso di tempo. Diventa quindi necessaria una stretta collaborazione fra i centri in modo da assicurare al paziente una presa in carico da parte del centro IGRT/IMRT, che non disorienti i pazienti e non ne comprometta il rapporto con il centro di cura di riferimento. Tale stretta collaborazione, che appare essere stabilita da tempo fra i centri radioterapici della RER, garantirebbe anche tempi di

attesa uniformi e appropriati per quei pazienti che provengono da aree geografiche differenti e garantirebbe supporto reciproco in caso di guasti di sistema o macchinari.

Per un presumibile futuro sviluppo di questa tecnologia, i centri che prendono in considerazione l'acquisizione dei sistemi IGRT/IMRT più innovativi dovrebbero aver presente il fatto che questi richiedono spazio dedicato, consistente in due stanze, una delle quali climatizzata, e che spesso è necessaria la costruzione di un bunker dedicato. Per quanto riguarda il personale, la tecnologia richiede un radioterapista, un fisico medico e un dosimetrista. Dovrebbe essere programmata anche l'attuazione di un programma di formazione dedicato, orientato soprattutto al fisico medico che dovrà diventare particolarmente esperto nelle tecniche di pianificazione inversa. Tale addestramento, che può essere offerto da qualsiasi centro IGRT/IMRT con esperienza, richiede un periodo di un mese a tempo pieno, mentre è necessario un periodo di 6 mesi per diventare formatore.

6. Implicazioni economiche e finanziarie

La mancanza di dati sull'efficacia clinica non permette al momento una valutazione economica esaustiva comprendente sia i costi che gli esiti clinici. È stata condotta una valutazione delle principali implicazioni finanziarie ed economiche, in relazione all'acquisizione e alla successiva utilizzazione di un approccio *image-guided* in radioterapia, mediate le seguenti analisi:

1. stime, basate su tariffe regionali correnti, di un aumento teorico della remunerazione e, di conseguenza, del carico finanziario per il Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna;
2. applicazione del modello di analisi *Break Even* per stimare il numero minimo di pazienti che garantisca la copertura dei costi annuali totali.

6.1. Stima della remunerazione per il trattamento

Attraverso il contributo di tutte le unità radioterapiche dell'Emilia-Romagna è stato mappato il percorso di trattamento radioterapico. L'analisi è stata limitata ai trattamenti con intento radicale, non tenendo conto di quelli palliativi. È stato definito uno scenario di riferimento concettualmente separato in due fasi: la fase iniziale di pianificazione del trattamento e la fase di erogazione del trattamento. In breve, l'indicazione al trattamento per il paziente viene valutata durante una prima visita medica. I pazienti vengono sottoposti ad esame TC, che definisce le caratteristiche del tumore in termine di forma, volume e localizzazione. L'immagine TC è processata digitalmente per definire la posizione del tumore rispetto agli organi vitali. Infine vengono calcolati il dosaggio complessivo del trattamento radiante, il numero di sedute e la dose per singola seduta. Ad intervalli predefiniti (ad esempio settimanalmente) o prima di ogni seduta, può essere riacquisita l'immagine del "bersaglio" al fine di correggere per eventuali variazioni subentrate, sia del tumore che del paziente.

Per definire lo scenario di riferimento, sono stati considerati:

- la visita specialistica (prima visita)
- definizione del target con tomografia computerizzata, senza mezzo di contrasto
- definizione del target e degli organi critici
- studio dosimetrico
- elaborazione immagini digitali

Lo scenario di riferimento è stato applicato al trattamento con radioterapia conformazionale 3D (*Tabella 6.1*) e con IGRT/IMRT (*Tabella 6.2*), specificando le singole fasi e le corrispondenti tariffe regionali. Nel riprodurre l'analisi si può verificare una certa

variabilità dovuta al numero di visite, eventuali test diagnostici aggiuntivi, numero di elaborazioni di immagini digitali, di definizione del target e necessità di immobilizzazione.

La remunerazione per la fase di pianificazione di un trattamento conformazionale 3D è risultata essere di € 697,55. Un valore di € 113,60 è stato calcolato per l'erogazione del trattamento, che comprende l'acquisizione delle immagini target tramite TC, il ripetersi del trattamento e l'erogazione della dose radiante. La remunerazione per un trattamento completo è risultata quindi essere di € 697,55 + (€ 113,60 * N), dove N rappresenta il numero di sedute richieste per raggiungere la dose totale di trattamento pianificata.

Per stimare il rimborso per un trattamento IGRT/IMRT, lo stesso calcolo è stato applicato alle tecnologie IGRT/IMRT, risultando in € 922,55 + (€ 266 * N), dove N è il numero di sedute richieste per raggiungere la dose totale di trattamento pianificata.

Tabella 6.1. *Workflow* e tariffe per trattamento con radioterapia conformazionale 3D

Codice		Tariffa (€)
FASE 1 - PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO		
89.7	Visita specialistica	16,55
92.29.2	Definizione Target con esame TC	103,00
922903	Definizione target e organi vitali con tecniche 3D	216,00
922950	Studio dosimetrico	350,00
92296	Controllo dosimetria in vivo	12,00
Subtotale FASE 1		697,55
FASE 2 - EROGAZIONE DEL TRATTAMENTO RADIANTE		
92.29.2	Definizione Target con esame TC	103/5 = 20.60*
92296	Controllo dosimetria in vivo	12,00
92.24.01	Radioterapia conformazionale 3D	81,00
Subtotale FASE 2		113,60
(da ripetersi N volte, secondo protocollo clinico)		

* l'esame TC è eseguito ogni 5 sedute di trattamento.

Tabella 6.2. Workflow e tariffe per trattamento con IGRT/IMRT

Codice		Tariffa (€)
FASE 1 - PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO		
89.7	Visita specialistica	16,55
92.29.2	Definizione Target con esame TC	103,00
922903	Definizione target e organi vitali con tecniche 3D	216,00
922951	Studio dosimetrico <i>inverse planning</i>	575,00
92296	Controllo dosimetria in vivo	12,00
Subtotale FASE 1		922,55
FASE 2 - EROGAZIONE DEL TRATTAMENTO RADIANTE		
92.29.2	Definizione target con esame TC	103,00
92296	Controllo dosimetria in vivo	12,00
92.24.02	Radioterapia con modulazione di intensità	151,00
Subtotale FASE 2		266,00
(da ripetersi N volte, secondo protocollo clinico)		

Per stimare N, è stato chiesto ai radioterapisti di quantificare il numero standard di sedute per ognuno dei 5 tumori (prostata, testa-collo, polmone, pancreas e tumore cerebrale) secondo i protocolli clinici. Non è stato applicato alcun ipofrazionamento di dose. Il numero medio di sedute è risultato essere 31, con un *range* tra 27 (per il trattamento del tumore del pancreas) e 35 (per il trattamento del tumore del testa-collo). Sulla base di questi dati, è stata calcolata la remunerazione per le due tipologie di trattamento (IGRT/IMRT e conformazionale 3D) per ognuno dei tumori (*Tabella 6.3*), per un valore medio di € 4.219 per la terapia conformazionale 3D e di € 9.169 per il trattamento con IGRT/IMRT.

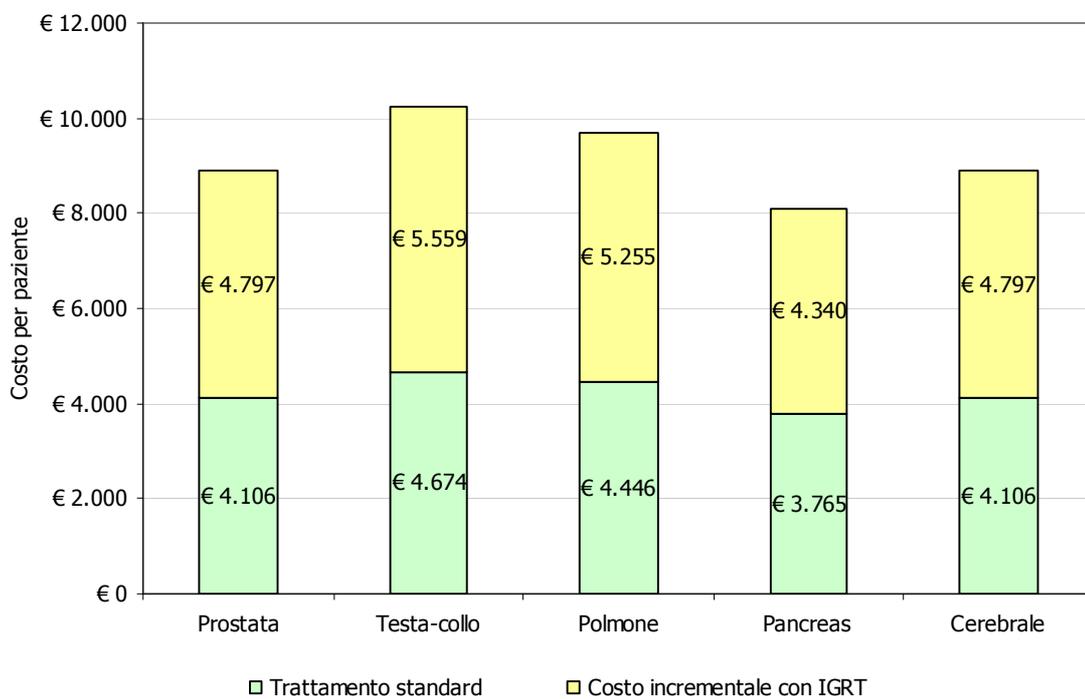
Tabella 6.3. Rimborso per trattamento

Tumore	IGRT/IMRT	Radioterapia conformazionale 3D	No. di sedute per trattamento
Prostata	€ 8.903	€ 4.106	30
Testa - collo	€ 10.233	€ 4.674	35
Polmone	€ 9.701	€ 4.446	33
Pancreas	€ 8.105	€ 3.765	27
Cervello	€ 8.903	€ 4.106	30
Media	€ 9.169	€ 4.219	31
Media pesata	€ 9.198	€ 4.232	

Dal calcolo della spesa incrementale determinata dalla tecnologia IGRT/IMRT rispetto alla radioterapia conformazionale 3D (*Grafico 6.1*) per ciascuna delle 5 tipologie di tumore è risultato un incremento che va da un massimo di € 5.559 (per un trattamento del tumore del testa e collo), a un minimo di € 4.340 (per un trattamento del tumore del pancreas).

Quindi, assumendo che 1.338 pazienti/anno vengano sottoposti a trattamento radicale con tecnologia IGRT/IMRT (702 per trattamento alla prostata, 168 a testa e collo, 294 a polmone, 78 a pancreas, 96 a cervello), la spesa aggiuntiva per il Sistema sanitario regionale sarebbe approssimativamente di 6,6 milioni di Euro.

Grafico 6.1. Stima della spesa incrementale della IGRT/IMRT rispetto al trattamento standard



6.2. Analisi Break Even

Stime dei costi di produzione

Il costo del capitale delle tecnologie in questione è stato definito sulla base dei listini-prezzo dell'anno 2008 ed il costo dell'ammortamento annuale è stato stimato sotto l'assunto che un'apparecchiatura rimanga in uso per 8 anni. I costi di installazione e di formazione sono stati inclusi nel costo del capitale della tecnologia, mentre i costi di manutenzione annuali sono stati stimati al 10% del valore di acquisto (ipotizzando un contratto *full risk*). Sotto la voce "altri materiali" sono inclusi i costi dei dosimetri, maschere, farmaci (inclusi i mezzi di contrasto) e altri consumabili. È stato utilizzato un approccio *top-down* (1). Per il calcolo dei costi indiretti (servizi, pulizia, sterilizzazione ecc.) è stato considerato il 20% del costo di produzione. I costi annuali totali per un acceleratore Cone-Beam CT e per una tomoterapia sono descritti in dettaglio nella Tabella 6.4.

Una stima dei costi annuali e del tempo dedicato del personale coinvolto nella pianificazione ed erogazione dei trattamenti è stato fornito dai centri regionali di radioterapia e sulla base di questa stima sono stati calcolati i costi delle singole sedute e degli interi trattamenti, al fine di costruire uno scenario teorico (Tabelle 6.5 e 6.6).

Per un numero medio di 31 sedute, i costi del personale per un trattamento è stato stimato essere € 2.577,78, a cui vanno aggiunti i costi del consumabile e delle prestazioni intermedie, raggiungendo un totale di costo variabile per un trattamento di € 2.624,15 (Tabella 6.7).

Tabella 6.4. Costi apparecchiature

	Acceleratore con Cone-Beam CT	Tomoterapia
Costi di installazione		
Apparecchiature	€ 2.200.000	€ 3.500.000
Set up e formazione	-	-
Costi diretti		
Ammortamento annuale	€ 275.000	€ 437.500
Manutenzione annuale	€ 220.000	€ 350.000
Costi indiretti		
Servizi, sterilizzazione, ecc.	€ 484.914,60	€ 581.439,60
Totale costo annuale	€ 979.914,60	€ 1.368.939,60

NB tutti i costi sono IVA inclusa

Tabella 6.5. Costi annuale del personale - scenario teorico

Professione	Costo annuale
medico	€ 137.000
fisico	€ 93.000
tecnico RT	€ 57.500
infermiere	€ 41.000

Tabella 6.6. Tempo (in minuti) per ogni fase della pianificazione e erogazione di radioterapia guidata da immagini - scenario teorico

Professionalità	Medico	Fisico	Infermiere	Tecnico
FASE 1 - - PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO				
Visita specialistica	75		10	
Definizione Target con esame TC	45			60
Iniezione mezzo di contrasto (quando necessaria)			15	
Definizione target e organi vitali con tecniche 3D	120			
Studio dosimetrico <i>inverse planning</i>		240		
Elaborazione immagini digitali e definizione dei parametri funzionali/radiobiologici quantitativi	15	30		
Controllo dosimetria e ripetibilità trattamento in vivo	30			5
Subtotale FASE 1	285	270	25	65
FASE 2 - EROGAZIONE DI TERAPIA RADIANTE				
Visita medica settimanale	15 [^]			
Definizione target con esame TC	10			10
Elaborazione immagini digitali e definizione dei parametri funzionali/radiobiologici quantitativi	5	25*		5
Ripetibilità trattamento	5	10*		5
Radioterapia guidata da immagini e a intensità modulata (IGRT)	5	25*		2x20
Subtotale FASE 2	25+15[^] (ogni 5 sedute)	60*		60

* Solo per la prima seduta (Delivery Quality Assurance)

[^] Una ogni 5 sedute

Tabella 6.7. Costi variabili per trattamento

Costi variabili	
Costi del personale	€ 2.577,78
Consumabili	€ 40,82
Prestazioni intermedie	€ 5,55
Totale	€ 2.624,15

Break Even Point

I risultati dell'applicazione dello scenario teorico all'acceleratore Cone-Beam CT e a tomoterapia sono riportati nella Tabella 6.8. I punti di *Break Even* (Grafici 6.2 e 6.3) sono stati calcolati come il numero minimo di trattamenti per ottenere i ricavi (basato sul costo medio pesato per trattamento riportato in Tabella 6.3).

L'analisi *Break Even* applicata sia alla tomoterapia che all'acceleratore con TC *Cone-Beam*, in quanto entrambi i sistemi IGRT/IMRT sono presenti nella Regione Emilia-Romagna, e ha dato come risultato 150 trattamenti l'anno per il TC *Cone-Beam* e 209 trattamenti l'anno per tomoterapia.

Avendo stimato un numero di pazienti eleggibili di 1.569 l'anno, le 8 apparecchiature IGRT/IMRT presenti nella nostra regione potrebbero trattare circa 195 pazienti l'anno, cifra compatibile con entrambi i punti di *break even* e con la capacità produttiva dei sistemi.

Tabella 6.8. *Break even point*: risultati per lo scenario di riferimento e i due scenari alternativi

	Acceleratore Cone-Beam CT	Tomoterapia
Costi fissi	€ 979.914,60	€ 1.368.939,60
Costi variabili	€ 2.624,15	€ 2.624,15
Costo pesato	€ 9.198,00	€ 9.198,00
Break even point	150	209

Grafico 6.2. Break even point acceleratore Cone-Beam CT

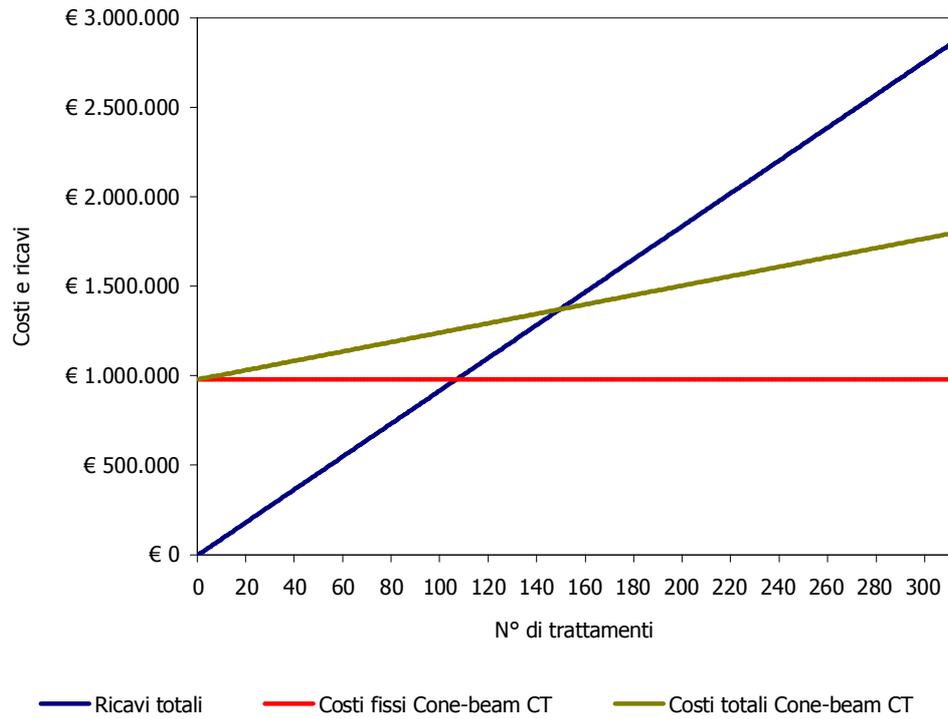
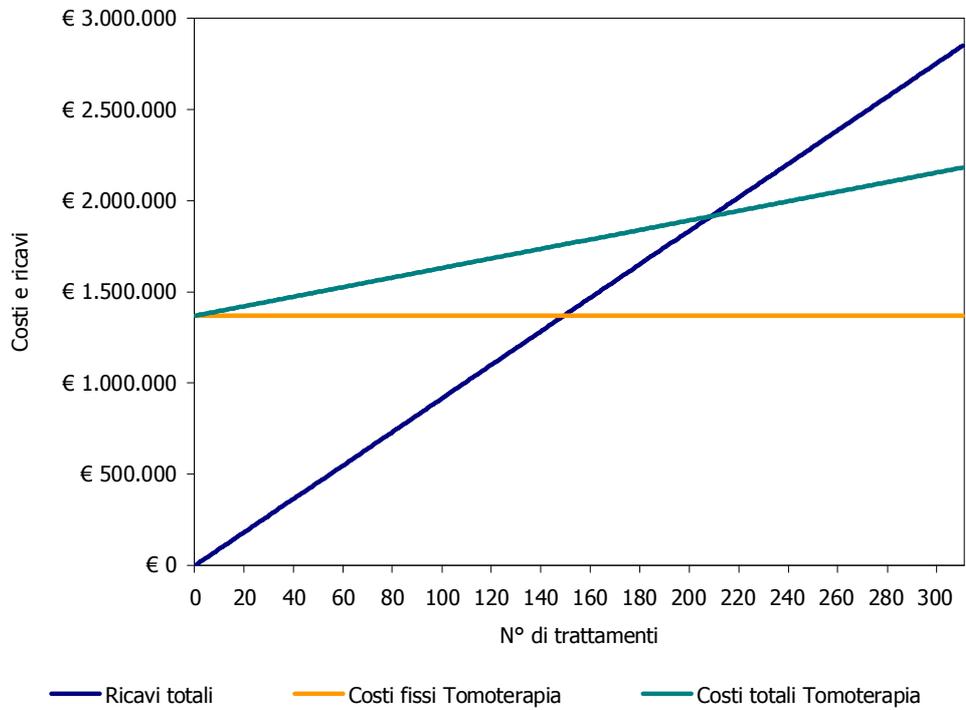


Grafico 6.3. Break even point tomoterapia



Analisi di sensibilità

È stata effettuata una analisi di sensibilità su un ipotetico aumento/diminuzione nel rimborso del trattamento e nei costi variabili. Come riportato in Tabella 6.9, la diminuzione nel rimborso del trattamento comporta un innalzamento del punto di *Break Even* per entrambi i sistemi, ma con impatto diverso: un decremento del 10% implica un punto di equilibrio pari a 173 trattamenti con acceleratore Cone-Beam CT e uno pari a 242 trattamenti per tomoterapia, che è prossimo al limite della capacità produttiva (245 trattamenti l'anno). L'analisi suggerisce un impatto moderato dei costi variabili sul punto di equilibrio.

Tabella 6.9. Analisi di sensibilità

	Variazione	Acceleratore Cone-Beam CT		Tomoterapia	
		Costo (€)	BEP	Costo (€)	BEP
Scenario di riferimento	-	9.198,00	150	9.198,00	209
Costo del trattamento	-25	6.898,50	230	6.898,50	320
Costo del trattamento	-15	7.818,30	189	7.818,30	264
Costo del trattamento	-10	8.278,20	173	8.278,20	242
Costi variabili	+20	3.348,97	162	3.148,97	227

Considerando una capacità produttiva di 245 trattamenti annui e diversi scenari di analisi *Break Even*, è possibile quantificare i ricavi per un acceleratore Cone-Beam CT e per tomoterapia (*Grafici 6.4 e 6.5*). Con una riduzione del 25% e del 15% dei costi di trattamento, i ricavi per l'acceleratore Cone-Beam CT si mantengono positivi con un punto di equilibrio prossimo alla soglia di produttività, mentre i ricavi diventano negativi per tomoterapia con un punto di equilibrio ben al di sopra della soglia di produttività. Una riduzione del 10% potrebbe mantenere positivi - anche se differenti - i ricavi sia per l'acceleratore Cone-Beam CT che per tomoterapia: € 16.304 per tomoterapia e € 405.329 per acceleratore CBCT.

Grafico 6.4. Analisi di sensibilità e ricavi di acceleratore CBCT

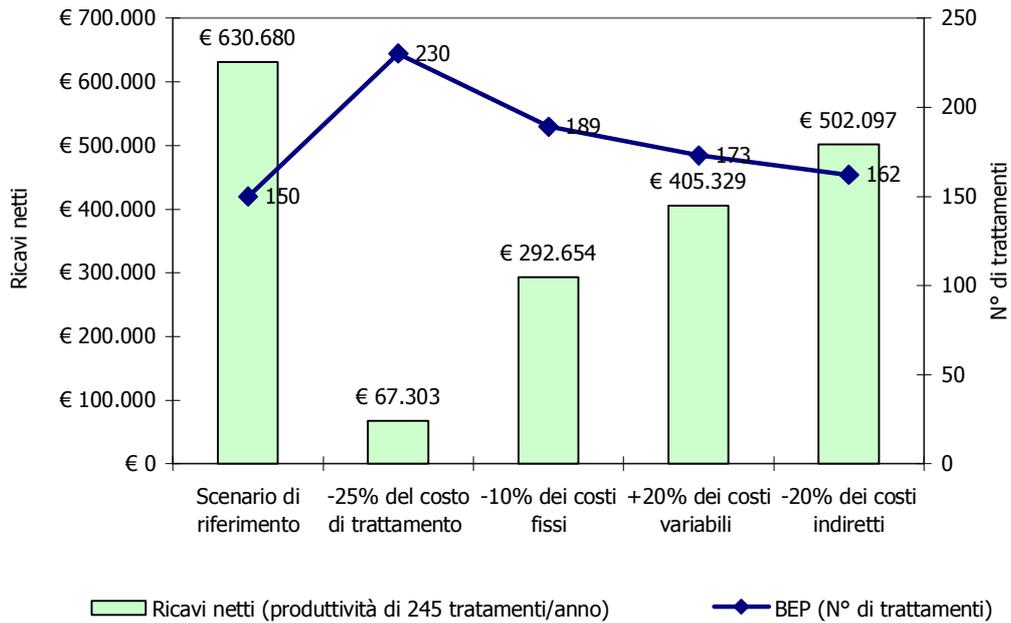
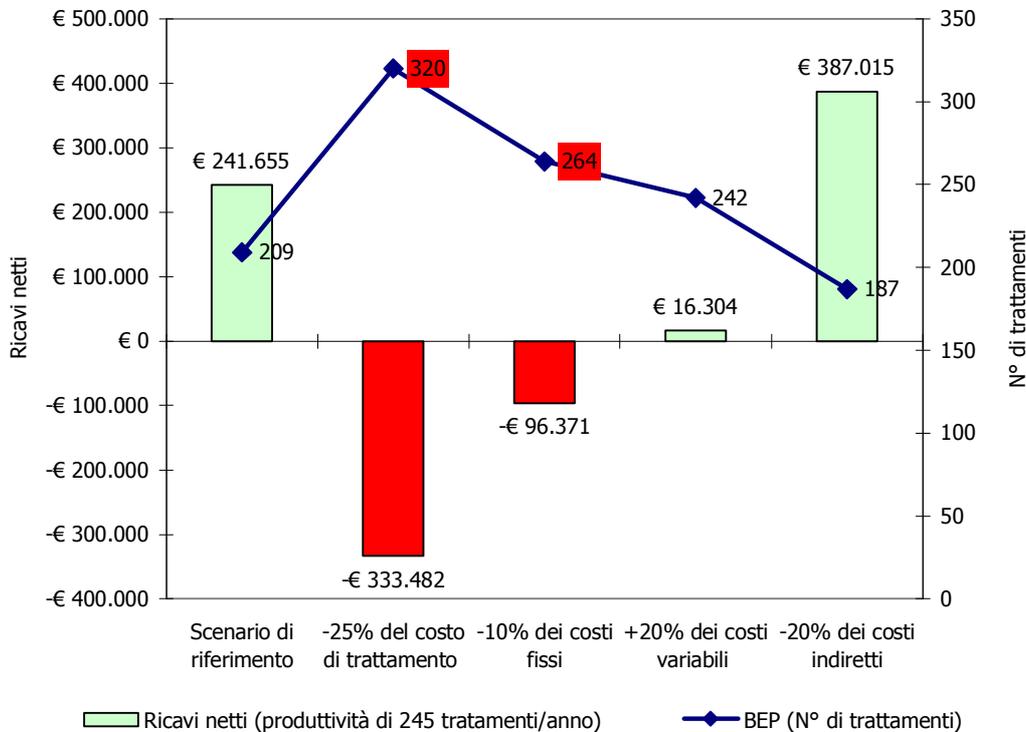


Grafico 6.5. Analisi di sensibilità e ricavi per tomoterapia



(1) Chapko M.K., Liua C-F., Perkins M., Lia Y-F., Fortneyd J., Maciejewskif M.L. Equivalence of two healthcare costing methods: bottom-up and top-down. *Health Econ*, 18: 1188-1201, 2009.

7. Prioritarizzazione dei quesiti di ricerca clinica

Uno degli scopi del gruppo di lavoro è stato quello di sviluppare le raccomandazioni di ricerca per una valutazione prospettica dell'impatto clinico della tecnologia IGRT/IMRT.

La priorità dei temi di ricerca clinica è stata definita utilizzando un percorso strutturato. I partecipanti sono stati coinvolti in procedimenti *Delphi* e RAND (modificati) e hanno ricevuto una scheda di votazione per ogni scenario clinico, contenente le seguenti informazioni:

- la popolazione beneficiaria stimata
- la stima dei costi del trattamento
- un elenco degli esiti clinici rilevanti (identificati dal gruppo di lavoro)
- le stime di *performance* della terapia standard (conformazionale 3D) e di quella IGRT/IMRT (quando disponibile) per ogni esito clinico.

Ai partecipanti è stato chiesto di assegnare un voto per ciascun esito clinico, esprimendone la rilevanza in termini sia clinici che di ricerca. Ad essi è stato chiesto inoltre di dare un punteggio a ciascuna indicazione di ricerca, in riferimento alle seguenti dimensioni determinanti la priorità:

- gravità della patologia in termini di morbidità e mortalità
- impatto della tecnologia sulla morbidità e mortalità della patologia
- fattibilità di uno studio clinico

In ultima battuta ai partecipanti è stato chiesto di dare un punteggio alla priorità globale di ogni quesito di ricerca clinica.

7.1. Votazione degli esiti clinici

La Tabella 7.1 riporta il primo e secondo esito clinico più votato, rilevante per la ricerca, per ogni quesito clinico. I voti per la ricerca e quelli per la rilevanza clinica hanno una correlazione moderata ($r = 0.68$) e la forza della correlazione varia in maniera sostanziale tra le patologie, con una correlazione quasi nulla per il tumore avanzato del pancreas e una correlazione forte per il tumore cerebrale primitivo.

Tabella 7.1. Primo e secondo esito clinico più votato come rilevante per la ricerca per quesito clinico

Quesito clinico	Esito con valore di mediana più alto	Esito con secondo valore di mediana
Trattamento radiante radicale del tumore alla prostata	Sopravvivenza specifica da malattia	Controllo locale Recidiva Recidiva biochimica Tossicità genito-urinaria acuta e tardiva Tossicità gastrointestinale acuta e tardiva Potenza sessuale Metastasi
Trattamento radiante radicale del tumore primitivo del polmone	Controllo locale Controllo loco-regionale	Sopravvivenza libera da malattia
Trattamento radiante per metastasi polmonari	Controllo loco-regionale	Sopravvivenza libera da malattia Fibrosi polmonare
Trattamento radiante esclusivo (o associato a chemioterapia) per il tumore del testa-collo	Xerostomia	Recidiva Tempo libero da malattia Sopravvivenza globale Disfagia Controllo locale
Trattamento radiante per tumore avanzato del pancreas	Sopravvivenza globale Sopravvivenza specifica da malattia	Enteriti Operabilità
Trattamento radiante pre-operatorio del tumore del pancreas	<i>Downstaging</i> Citoriduzione	Operabilità Enteriti
Trattamento radiante post-operatorio del tumore del pancreas	Enteriti	Sopravvivenza specifica da malattia Sopravvivenza globale
Trattamento radiante del tumore cerebrale primitivo	Sopravvivenza globale Recidiva Sopravvivenza specifica da malattia	Qualità della vita Tossicità cronica Tossicità acuta Controllo locale Controllo dei sintomi
Trattamento radiante del tumore cerebrale metastatico	Qualità della vita	Controllo dei sintomi Recidiva

7.2. Votazione delle dimensioni per la priorità e assegnazione delle priorità

I risultati dei voti assegnati alle diverse dimensioni per la priorità sono riportati in Tabella 7.2.

Il trattamento radicale per il tumore della prostata ha ricevuto il voto più alto per la priorità globale, seguito dal trattamento per il tumore primitivo del polmone e del tumore del testa-collo (*Figura 7.1*). I trattamenti per il tumore cerebrale, primitivo e metastatico, e per il tumore del pancreas hanno ricevuto il voto mediano più basso.

Al fine di individuare i possibili determinanti dei voti assegnati alla priorità per la ricerca, sono state analizzate le correlazioni con la fattibilità dello studio, l'entità della popolazione target, i costi incrementali, la gravità della condizione clinica e l'impatto presunto della tecnologia.

La variabile con correlazione positiva più alta con la priorità della ricerca è risultata essere la fattibilità di uno studio clinico regionale ($r = 0.85$), seguita dall'impatto della tecnologia sulla morbilità ($r = 0.66$) e la popolazione target stimata ($r = 0.55$). Non sorprendentemente la fattibilità dello studio e la numerosità della popolazione target risultavano positivamente correlati ($r = 0.62$).

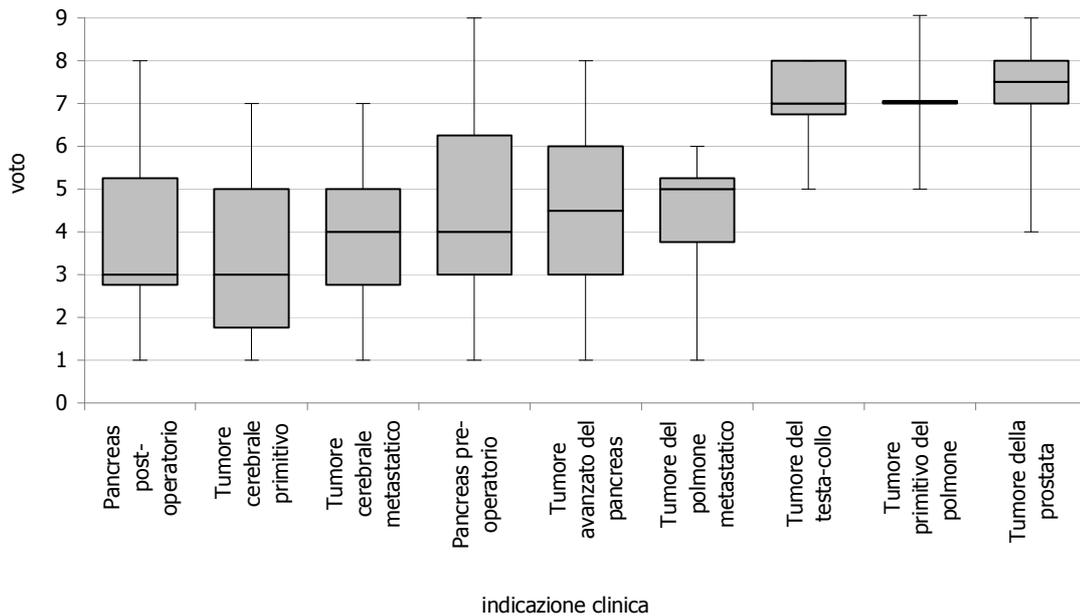
La correlazione tra la priorità per la ricerca e le rimanenti variabili (*burden of disease* e impatto della tecnologia sulla mortalità) è risultata nulla o molto bassa.

Per concludere, nel prioritarizzare i quesiti di ricerca, la fattibilità, l'entità della popolazione target e l'impatto della tecnologia sulla morbilità sembrano essere le dimensioni più tenute in considerazione dal *panel*, mentre l'impatto della tecnologia sulla mortalità e sulla gravità della malattia sembrano essere meno rilevanti. Questa valutazione appare coerente con il razionale teorico a favore della tecnologia, che ne sostiene la capacità di ridurre gli effetti avversi del trattamento radiante, ma non ancora di poter avere un impatto importante su esiti clinici a lungo termine.

Tabella 7.2. Mediana dei voti per la priorità per quesito clinico

Quesito clinico	Gravità della malattia		Impatto della tecnologia		Fattibilità Mediana (min-max)	Priorità per la ricerca
	Mortalità Mediana (min-max)	Morbidità Mediana (min-max)	Mortalità Mediana (min-max)	Morbidità Mediana (min-max)		
Trattamento radiante radicale del tumore alla prostata	5 (1-8)	6 (5-9)	5 (1-8)	7.5 (5-9)	7.5 (5-9)	8 (5-9)
Trattamento radiante radicale del tumore primitivo del polmone	7.5 (5-9)	7 (5-9)	6 (5-9)	7 (5-9)	7 (4-9)	7 (6-9)
Trattamento radiante esclusivo/chemio-associato per tumore del testa-collo	7 (5-9)	7 (4-9)	6 (1-8)	7 (5-9)	7 (3-8)	7 (5-8)
Trattamento radiante per tumore del polmone metastatico	6 (5-9)	6 (3-7)	5 (3-7)	6 (3-7)	5 (2-7)	5 (2-6)
Trattamento radiante per tumore avanzato del pancreas	8 (6-9)	6 (3-8)	6.5 (3-8)	6 (3-7)	4 (1-7)	5 (1-7)
Trattamento radiante del tumore cerebrale metastatico	8 (4-9)	6 (2-8)	5 (2-7)	5 (2-7)	5 (2-7)	4 (1-8)
Trattamento radiante pre-operatorio del tumore del pancreas	8 (5-9)	6 (3-8)	4.5 (2-8)	6 (5-7)	3.5 (1-8)	4 (2-5)
Trattamento radiante post-operatorio del tumore del pancreas	8 (6-9)	7 (3-8)	6 (3-8)	6 (3-8)	3 (1-7)	3 (2-8)
Trattamento radiante del tumore cerebrale primitivo	5 (5-9)	6 (4-8)	5 (3-8)	4 (3-7)	4 (1-7)	3 (1-7)

Figura 7.1. Voti di priorità per quesito clinico



7.3. Raccomandazioni per la ricerca

Il processo strutturato ha dato come risultato la seguente graduatoria dei temi di ricerca:

1. trattamento radioterapico con intento radicale in pazienti tumore alla prostata a rischio basso o intermedio
2. trattamento radioterapico con intento radicale in pazienti con tumore del polmone inoperabile di stadio T1-T2, III A e B
3. trattamento radioterapico per i tumori di testa e collo, esclusivi o associati alla chemioterapia
4. trattamento radioterapico delle metastasi del polmone
5. trattamento radioterapico del cancro del pancreas in stadio avanzato
6. trattamento radioterapico delle metastasi del cervello
7. trattamento radioterapico pre-operatorio del tumore del pancreas
8. trattamento radioterapico post-operatorio del tumore del pancreas
9. trattamento radioterapico del tumore primario del cervello

Tenendo in considerazione la quantità e qualità degli studi di ricerca clinica pubblicati a oggi, il *panel* ha concordato che la futura ricerca sulla tecnologia IGRT/IMRT non dovrebbe limitarsi a valutarne l'impatto su effetti avversi e tossicità, ma che la tecnologia è sufficientemente matura per essere sottoposta ad una valutazione di efficacia clinica su esiti di lungo termine. Il gruppo di lavoro ha quindi raccomandato che il ruolo della tecnologia IGRT/IMRT in trattamenti con *dose escalation* e/o ipofrazionamento sia valutato attraverso studi clinici controllati randomizzati.

Conclusioni

Obiettivi principali di questo rapporto sono stati:

- valutare i benefici clinici potenziali della *Image Guided Radiotherapy with Intensity Modulated Radiation Therapy* (IGRT/IMRT);
- identificare le indicazioni cliniche per le quali questa tecnologia appare particolarmente promettente;
- delineare un futuro programma di valutazione idoneo a fornire risultati clinici robusti.

La *Image Guided RadioTherapy* rappresenta una reale svolta nel trattamento radioterapico per via della sua capacità di delineare i contorni tumorali, di introdurre correzioni nel posizionamento del paziente e nell'erogazione dell'irradiazione prima e durante il trattamento. Pertanto i potenziali e tangibili benefici della moderna tecnologia IGRT/IMRT sono:

- una maggiore precisione nell'irradiazione dei siti tumorali con conseguente riduzione di irradiazione indesiderata ai tessuti sani adiacenti;
- una diminuzione dell'incidenza di effetti collaterali associati alla terapia radiante tradizionale;
- la possibilità di utilizzare dosaggi più alti con efficacia presumibilmente maggiore;
- l'estensione dell'utilizzo terapeutico ad un maggior numero di tumori, anche in alternativa alla chirurgia.

Nonostante questo promettente razionale teorico, mancano ad oggi robuste evidenze cliniche a sostegno dei benefici ipotizzati. Per l'utilizzo della IGRT/IMRT nei 5 tumori selezionati dal *panel* - polmone, testa e collo, prostata, cervello e pancreas - vi sono sufficienti evidenze sulla performance tecnica, pochi dati sulla sicurezza, pochissime informazioni sulla efficacia clinica e nessun dato sulla costo-efficacia.

Il calcolo della proporzione di pazienti con le indicazioni cliniche per trattamento IGRT/IMRT suggerite dal *panel* è stato effettuato sulle banche dati regionali ed ha prodotto le seguenti stime: 23% dei pazienti con tumore cerebrale primitivo; 20% dei pazienti con tumore cerebrale metastatico; 24% di pazienti con tumore del testa-collo; 10% dei pazienti con tumore primitivo del polmone; 21% dei pazienti con tumore alla prostata e 18% dei pazienti con tumore del pancreas.

Sette degli 11 centri di radioterapia in Emilia-Romagna sono al momento dotati di un sistema IGRT/IMRT, per un totale di 8 apparecchiature, che costituisce un numero adeguato a trattare i pazienti stimati candidati al trattamento, che non supererebbero i 1 500 l'anno. La distribuzione geografica dei sistemi copre gran parte del territorio regionale e un consolidamento della già esistente rete di radioterapia può garantire un efficiente ed equo accesso alla tecnologia.

La stima dei costi di trattamento per i diversi tipi di tumore presi in esame suggerisce che, nel caso il trattamento con IGRT/IMRT venisse introdotto di *routine* nella pratica clinica, l'incremento della spesa per il Servizio sanitario regionale sarebbe di circa 6.6 milioni di Euro.

Il gruppo di lavoro ha definito la ricerca clinica necessaria a ridurre l'incertezza sulla efficacia clinica della IGRT/IMRT e - attraverso un processo strutturato di prioritarizzazione dei quesiti di ricerca - ha individuato i tre quesiti più importanti che costituiscono le raccomandazioni per la ricerca.

RACCOMANDAZIONI PER LA RICERCA

1. Valutare se il trattamento radioterapico IGRT/IMRT con intento radicale, con dose biologica più alta, in regime di ipofrazioneamento, in pazienti con tumore alla prostata a rischio basso o intermedio, migliori la ricaduta biochimica e la sopravvivenza libera da malattia senza che risulti aumentata la tossicità, quando confrontato con il trattamento 3D-CRT/IMRT.
2. Valutare se il trattamento radioterapico IGRT/IMRT con una dose biologica più alta, in regime di ipofrazioneamento, in pazienti con tumore primario del polmone, migliori il controllo locale o loco-regionale senza che risulti aumentata la tossicità, quando confrontato con il trattamento 3D-CRT/IMRT.
3. Valutare se il trattamento radioterapico IGRT/IMRT con una dose biologica più alta (non in regime di ipofrazioneamento), in pazienti con tumore della testa e collo, migliori il controllo locale senza che risulti aumentata la tossicità, quando confrontato con il trattamento 3D-CRT/IMRT.