



## Capitolo 8

# La valutazione economica dei percorsi di cura dei pazienti oncologici

## Economic evaluation of patterns of care for cancer patients

La domanda di salute nei Paesi a economia avanzata sta cambiando fisionomia di pari passo con l'allungamento della vita media e l'aumento della quota di individui di età superiore ai 65 anni. L'invecchiamento, tuttavia, non ha solo una dimensione quantitativa, ma è un fenomeno multidimensionale e dinamico con aspetti legati alla qualità della vita che stanno assumendo un ruolo dominante.

Nel quadro demografico attuale e in prospettiva, le malattie cronico degenerative, le neoplasie in modo particolare, sono quelle che richiedono maggiore attenzione da parte del sistema sanitario: è quindi necessario calibrare le politiche di intervento in funzione di bisogni che stanno cambiando sia dal punto di vista quantitativo sia qualitativo.

Anche il quadro epidemiologico dei tumori è in continua evoluzione per effetto del mutamento dei fattori di rischio e della disponibilità di strumenti diagnostici e dei trattamenti sempre più efficaci. Aumenta la frequenza dei tumori del polmone nelle donne, di prostata, colon e retto, melanoma e mammella, mentre si riduce quella dei tumori del polmone negli uomini, dello stomaco e della cervice uterina. In aggiunta a ciò, il continuo aggiornamento dei farmaci oncologici immessi sul mercato, in particolare quelli di nuova generazione sempre più mirati e ad alto costo, i cui prezzi sono raddoppiati nell'ultimo decennio,<sup>1</sup> sta sollevando un grande dibattito a livello internazionale<sup>2</sup> e rappresenta un altro elemento di notevole criticità da valutare nell'ambito della programmazione sanitaria.

Si tratta di terapie innovative la cui efficacia clinica è spesso valutata solo parzialmente in studi clinici sperimentali: da più parti la comunità di oncologi lamenta la carenza di indicatori di esito, quale la sopravvivenza osservata, all'interno degli studi clinici che giustificano l'introduzione di queste nuove terapie.<sup>1,3</sup> Occorre, quindi, che la loro immissione sul mercato sia accompagnata, oltre che da un monitoraggio tramite i registri dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), anche da una ricerca indipendente finalizzata a valutarne i benefici sull'intera popolazione e l'impatto sul sistema sanitario del nostro Paese.

In questo panorama, diventa strategica l'individuazione dei bisogni sanitari relativi ai pazienti oncologici, al fine di una corretta pianificazione dell'offerta sanitaria sul territorio.

Le politiche nazionali di controllo del cancro non possono

*Healthcare demand in developed Countries is changing due to a longer average life expectancy and to an increase in the number of people above the age of 65 years. The aging of the population has not only a merely quantitative aspect, but it is also a multidimensional and dynamic phenomenon, with quality of life related issues that are taking on a dominant role. In the current demographic scenario and, in perspective, chronic diseases, especially cancer, a higher responsiveness by the healthcare system is required; therefore, adjusting intervention strategies according to changing qualitative and quantitative healthcare needs is of paramount importance.*

*The epidemiological scenario of cancer is changing as well because of the varying risk factors, the improvement of diagnostic tools, and more and more effective new therapies. Lung cancer among women, as well as prostate, colon and rectum, melanoma, and breast cancers are increasing, while the incidence of lung cancer among men, stomach and cervix cancers is decreasing. Furthermore, the continuous influx of new cancer drugs into the market, especially the new targeted therapies, whose prices have doubled in the last decade,<sup>1</sup> is arousing a great debate at international level,<sup>2</sup> which represents another critical point to be taken into consideration in healthcare planning.*

*The clinical efficacy of these novel therapies is often only partially evaluated in experimental clinical studies. In several occasions, oncologists complain about the lack of outcome indicators, such as observed survival, in clinical studies, which justify the introduction of new drugs.<sup>1,3</sup> The entry of new cancer drugs into the market must be accompanied by a monitoring through the Italian Medicines Agency (AIFA) registries, as well as by independent research finalised to evaluate their benefit on the whole population and their impact on Italian national healthcare system.*

*In this context, a correct identification of cancer patients' healthcare needs is strategic in order to achieve a correct healthcare planning at a local level.*

*National cancer plans are strictly related to economic issues and require the combination of the offer of high quality standards of diagnosis and healthcare with budget constraints.<sup>4,5</sup> Particularly in Italy, the new "Patto della salute" (health pact) 2014-2016 considers health as an economical and social investment with the aim to face new challenges, i.e., population ageing, introduction of new expensive drugs, and target therapies.<sup>6</sup>*

prescindere dalla dimensione economica del fenomeno e dall'esigenza di coniugare l'offerta di standard diagnostici e terapeutici di qualità, con il contenimento della spesa pubblica.<sup>4,5</sup> In particolare in Italia, il nuovo Patto della salute 2014-2016 vede la salute come investimento economico e sociale, con l'obiettivo di fronteggiare le nuove sfide: l'invecchiamento della popolazione, l'arrivo di nuovi farmaci ad alto costo, la medicina personalizzata.<sup>6</sup>

In un sistema sanitario come quello italiano, caratterizzato da una centralità delle scelte strategiche di fondo e da un decentramento alle Regioni della gestione e del finanziamento dei servizi erogati al cittadino, è particolarmente importante che le autorità locali dispongano di strumenti per realizzare una corretta programmazione sanitaria.

Il carico sul sistema sanitario per la diagnosi e la cura dei pazienti oncologici non solo varia per tipo di neoplasia e per livello di gravità alla diagnosi, ma anche in funzione della fase della malattia. E' quanto emerge da studi che mostrano un'intensità maggiore di utilizzo del sistema sanitario da parte di pazienti che si sottopongono agli esami necessari ad accertare la diagnosi e al primo corso delle terapie, ovvero in una fase iniziale della malattia, e durante il fine vita, quando ai pazienti a peggiore prognosi vengono somministrate cure palliative e terapie del dolore.<sup>7,8</sup>

In Italia è stato avviato uno studio pilota<sup>7</sup> con l'obiettivo di valutare i percorsi diagnostico-terapeutici dei pazienti con tumore del colon retto lungo l'intero percorso di malattia e quantificare le risorse richieste ai sistemi locali per soddisfare i relativi bisogni sanitari, utilizzando dati dei registri tumori collegati ad altre fonti di natura amministrativa.

Lo scopo è di fornire uno strumento utile all'analisi e alla pianificazione delle risorse sanitarie da destinare all'oncologia, di cui le autorità sanitarie si possano servire anche ai fini predittivi, oltre che per la valutazione delle risorse correnti impiegate. L'analisi è stata effettuata su due aree coperte dalla registrazione dei tumori: l'area del Registro del Veneto, che corrisponde a circa metà del territorio regionale, e l'area del Registro toscano, che corrisponde alle due Province di Firenze e Prato.

I due registri hanno raccolto, accanto alle informazioni su base individuale normalmente registrate (di tipo diagnostico e clinico), anche quelle relative agli accertamenti e ai trattamenti ricevuti in ospedale, corredati dal codice DRG (*diagnosis-related group*) corrispondente. Queste ultime informazioni provengono dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO), i cui DRG sono stati verificati per stabilirne la pertinenza rispetto alla patologia tumorale considerata. Ricoveri e codici DRG riferiti a patologie concomitanti non legate al tumore indagato sono stati esclusi dall'analisi. Le coorti dei pazienti diagnosticati con tumore del colon retto nel periodo 2000-2001 sono state seguite fino al 31.12.2006 per l'ospedalizzazione e lo stato in vita.

L'utilizzo congiunto di fonti di sorveglianza, come i registri tumori su base di popolazione, e fonti di natura amministrativa ha consentito la ricostruzione su base individuale di

*In the Italian healthcare system, where strategic policies are centralised and management and financing of services are delegated to regional Authorities, being provided with a set of tools for the implementation of an accurate healthcare planning is most important to local policy makers.*

*The burden on the healthcare system for the diagnosis and care of cancer patients varies according to cancer site and level of severity at diagnosis, as well as according to the phase of the disease. This latter finding is present in many studies, showing a higher use of the healthcare system by patients in the initial phase of the illness, when they undergo diagnostic testing and first course of therapies, and during the final stage of life, when patients with worse prognosis receive palliative care and end-of-life treatments.<sup>7,8</sup>*

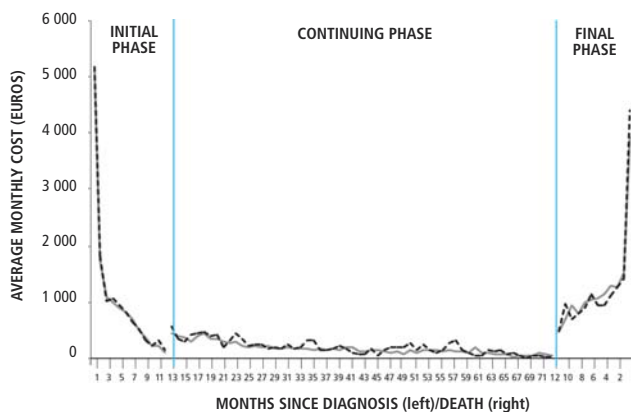
*In Italy, a pilot study<sup>7</sup> has been activated with the aims to evaluate patterns of care for colorectal cancer patients and to quantify economic resources required to meet healthcare demand by linking cancer registry data with other administrative databases.*

*The objective was to provide local health administrators a tool for the analysis and planning of healthcare resources devoted to oncology, which may also be used for predictive purposes beside the economic ones. The analysis was carried out on two areas covered by cancer registries: Veneto Cancer Registry, which covers about half of the region, and Tuscany Cancer Registry, which corresponds to the two Provinces of Florence and Prato. Besides the generally-recorded individually-based (diagnostic and clinical) information, the two registries collected information on treatments and procedures administered in hospital, together with the corresponding DRG (diagnosis-related group) code. This information is reported in the Hospital Discharge Card (HDC), and only the DRG codes pertaining to the cancer diseases under study were chosen. HDC and DRG codes referring to concurrent diseases not related to cancer were excluded from the analysis. Patient cohorts diagnosed with colorectal cancer in the years 2000-2001 were followed-up to 31.12.2006 for hospitalisation and life status.*

*The combined use of surveillance sources of information, such as the population-based cancer registries, and administrative sources allowed the reconstruction on individual basis of patterns of disease and corresponding cost profiles according to three phases:<sup>9</sup>*

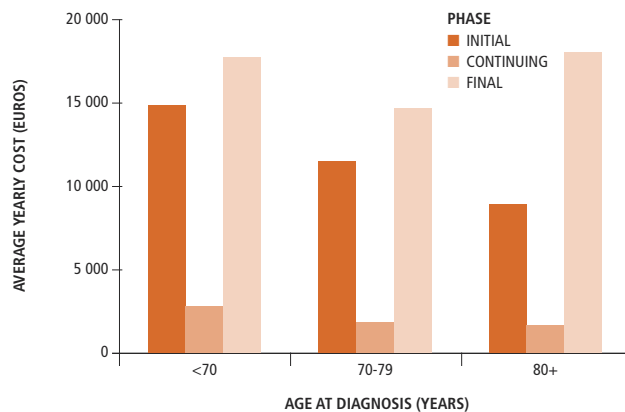
- 1.** *the initial phase, up to 12 months after diagnosis, when patients undergo diagnostic testing and surgery, when necessary;*
- 2.** *the continuing phase, of variable length, when patients who survived the first phase can continue radio or chemotherapy treatments or when they undergo periodic monitoring checks (follow-up);*
- 3.** *the final phase, beginning 12 months before deaths, when patients undergo palliative and end-of-life care. Those who recover do not go through the final phase and remain in the continuing phase.*

*Pattern of care followed the classical "U profile" of costs versus time,<sup>10</sup> with higher costs in the initial and final phases and more moderate monthly costs in the continuing phase (figure 1).*



**Figura 1.** Costo medio mensile della cura dei pazienti con tumore colorettole nei registri del Veneto (in nero) e della Toscana (in grigio) nelle diverse fasi della malattia. (Fonte: Francisci et al.)<sup>7</sup>

**Figure 1.** Average costs per month of care for patients with colorectal cancer in Veneto Cancer Registry (in black) and in Tuscany Cancer Registry (in grey) in the different disease phases. (Source: Francisci et al.)<sup>7</sup>



**Figura 2.** Profili di costo medio annuale dei pazienti con tumore colorettole per età alla diagnosi e fase di malattia. Dati dei registri tumori di Veneto e Toscana.

**Figure 2.** Profile of the annual average cost for patients with colorectal cancer, by age at diagnosis and disease phase. Data from Veneto and Tuscany Cancer Registries.

percorsi di malattia e del corrispondente profilo di costo secondo uno schema a tre fasi:<sup>9</sup>

1. una fase iniziale, della durata di 12 mesi a partire dalla diagnosi, in cui il paziente viene principalmente sottoposto ad accertamenti di tipo diagnostico e a intervento chirurgico, se necessario;
2. una fase intermedia, di durata variabile, in cui i pazienti sopravvissuti alla prima fase possono proseguire i trattamenti di tipo radioterapico, chemioterapico o sono semplicemente sottoposti ad accertamenti periodici di monitoraggio;
3. una fase finale, costituita dai 12 mesi che precedono il decesso, in cui vengono messi in atto trattamenti palliativi e terapie del dolore. Per coloro che guariscono dalla malattia la fase finale non esiste e la fase intermedia prosegue nel tempo.

Il percorso di malattia così schematizzato ha permesso di ricostruire il classico profilo “a U” dei costi nel tempo,<sup>10</sup> con un ammontare di risorse investite nella cura dei pazienti oncologici che risulta particolarmente elevato nelle fasi iniziale e finale e una spesa media mensile contenuta nella fase intermedia (figura 1).

Si osserva, inoltre, una diminuzione dei costi al crescere dell'età nella fase iniziale e intermedia (figura 2) e un aumento dei costi per gli stadi oncologici più avanzati per tutte le fasce di età. Il profilo di costo così calcolato è stato applicato ai casi prevalenti al 1.1.2006, allo scopo di fornire una stima delle risorse necessarie per l'assistenza ospedaliera dei pazienti con tumore presenti in una determinata area. Tale popolazione di pazienti si compone di casi diagnosticati recentemente, di altri affetti dalla malattia da molti anni, di pazienti che moriranno entro il 31.12.2006, avendo avuto la diagnosi più o meno lontana nel tempo. I pazienti in fase finale rappresentano solo il 6% dei soggetti, ma incidono sulla spesa totale per il 23% dell'importo. La diagnosi precoce, che si traduce in stadi più localizzati,

Furthermore, in the initial and continuing phases, costs decreased with increasing age (figure 2), while, for more advanced oncologic stages, costs increased in all age groups. Cost profiles were applied to prevalent cases at 1.1.2006, in order to estimate the resources required for hospitalisation of cancer patients in a given area. This population of patients included recently diagnosed cases, long-term survivors, and cases dying within 31.12.2006, diagnosed since a longer or shorter period. Patients in the final phase represented only 6% of cases, but required 23% of the resources.

Early diagnosis, which is translated into more localised tumour stages, guaranteed not only longer survival with better quality of life, but also lower average costs for patients' treatments. These findings suggested that the introduction of screening programmes addressed to appropriate subgroups of population increased positive outcome of therapies and changed the structure of healthcare demand and its impact on the expenditures.

A second study for more up-to-date estimation of all direct costs (inpatients and outpatients care, drug prescriptions) in a cross-sectional approach based on prevalent cases, rather than incident cohorts, is presently ongoing. This study involves additional cancer registries (Friuli Venezia Giulia, Latina, Umbria, Napoli, Palermo) and includes additional cancer sites (breast). Epidemiological analysis of patterns of care should be carried out prior to any cost analysis. Comparing existing patterns of care delivery and patient outcomes in Countries with different healthcare systems may help identify best practises.

A comparison between Italy and USA patterns of colorectal cancer treatment during the first year following diagnosis in two cohorts of elderly patients (age 65 and older) was carried out.<sup>11</sup> For Italy, information on cases derived from Veneto Cancer Registry and Tuscany Cancer Registry, linked to hospital data (HDC); for USA, SEER 11 Cancer Registries data were linked to Medicare database (a healthcare programme covering 97% of residents of age 65 and older).



non soltanto garantisce ai pazienti una sopravvivenza più lunga, con una migliore qualità della vita, ma determina un minore costo medio per il trattamento dei pazienti. Queste evidenze suggeriscono che l'introduzione di screening programmati indirizzati a segmenti appropriati di popolazione, oltre a migliorare l'esito delle terapie sui pazienti, modificherebbe la struttura dei bisogni sanitari e, con essa, l'impatto complessivo sulla spesa.

Attualmente è in corso di svolgimento un secondo studio che prevede la stima più aggiornata di tutti i costi diretti (ospedalieri, ambulatoriali e farmaceutici) in un approccio *cross-sectional* basato sui casi prevalenti invece che su una coorte di casi incidenti. Tale studio è esteso ad altri registri tumori (Friuli Venezia Giulia, Latina, Umbria, Napoli, Palermo) e include anche altre sedi tumorali (mammella).

Un'analisi seria sui costi non può prescindere da un'analisi epidemiologica sui percorsi terapeutici: confrontare gli approcci alla cura adottati in Paesi differenti con sistemi sanitari differenti può essere d'aiuto per identificare opportunità di miglioramento delle pratiche. In uno studio di confronto Italia-Stati Uniti sui percorsi terapeutici in due coorti di pazienti oncologici<sup>11</sup> sono stati messi a confronto i trattamenti ospedalieri ricevuti da pazienti di età superiore ai 65 anni nell'anno successivo alla diagnosi di tumore del colon retto: per l'Italia le informazioni sui casi provengono dai Registri tumori di Veneto e Toscana e sono collegate alle SDO; per gli Stati Uniti sono state incrociate le informazioni provenienti dai Registri tumori del SEER-11 e dalla banca dati Medicare (che copre il 97% degli ultra 65enni). Sono stati presi in considerazione i nuovi casi diagnosticati nel biennio 2000-2001, osservati lungo l'arco di un anno dopo la diagnosi. Gli eventi osservati sono stati gli interventi chirurgici (inclusa la colostomia nel tumore del retto), i trattamenti adiuvanti e quelli neoadiuvanti (chemioterapia e/o radioterapia). Si è, inoltre, confrontato il tempo trascorso dalla diagnosi al primo intervento chirurgico e quello dall'intervento al primo trattamento adiuvante. Infine, sono stati confrontati il numero e la durata dei ricoveri ospedalieri. Le due coorti si differenziano per varie caratteristiche: la coorte italiana è più giovane, ha uno stadio della malattia più avanzato ed è in prevalenza maschile (tabella 1).

Nel tumore del colon, la maggior parte dei pazienti ha ricevuto un trattamento chirurgico entro un mese dalla diagnosi ed è stata sottoposta a chemioterapia entro tre mesi dall'intervento; nel tumore del retto, dove sono più frequenti i trattamenti preoperatori (chemio o radioterapia), i tempi intercorsi tra diagnosi e intervento chirurgico e tra quest'ultimo e trattamento adiuvante risultano più lunghi. Nonostante le differenze strutturali nell'organizzazione dei due sistemi sanitari e le diverse modalità di raccolta dei dati, si può dire che i percorsi terapeutici e la tempestività delle cure nel primo anno dopo la diagnosi sono generalmente simili tra pazienti dello stesso livello di gravità della malattia. Le maggiori differenze tra le due coorti si trovano nell'uso della chemioterapia adiuvante per pazienti di stadio più

AGE AT DIAGNOSIS	USA		ITALY	
	No.	%	No.	%
66-69	2 736	15	247	18
70-74	4 190	23	367	26
75-79	4 673	25	389	28
80-84	3 640	20	210	15
85+	3 199	17	183	13
<b>SEX</b>				
Male	8 238	45	753	54
Female	10 200	55	643	46
<b>STAGE AT DIAGNOSIS</b>				
I	5 430	29	213	15
II	5 905	32	463	33
III	4 565	25	412	30
IV	2 538	14	308	22

**Tabella 1.** Numero e percentuale di pazienti con tumore coloretale di 66+ anni diagnosticati negli anni 2000-2001 per età alla diagnosi, sesso e fase del tumore alla diagnosi. Italia (registri tumori di Veneto e Toscana) e Stati Uniti (SEER-11 e Medicare). **Table 1.** Numbers and percentage of colorectal cancer patients aged 66+ years diagnosed in 2000-2001, by age diagnosis, sex, and stage at diagnosis. Italy (Veneto and Toscana Cancer Registries) and USA (SEER-11 and Medicare).

*New cases diagnosed in the years 2000-2001 were followed-up for 12 months after diagnosis. Observed procedures were open surgery (including colostomy in rectal cancer), adjuvant, and neoadjuvant treatments (chemotherapy and/or radiation therapy). Time between diagnosis and initial surgery and time between surgery and the beginning of adjuvant chemotherapy were compared, as well as the number and the duration of hospitalisations. The two cohorts differed as follows: the Italian cohort was younger, diagnosed at a more advanced tumour stage and the most cases were males (table 1).*

*The majority of colon cancer patients received first surgery within a month from diagnosis, and chemotherapy within three months from surgery; for rectal cancer patients, for whom presurgical interventions are more frequent (chemo or radio therapy), time between diagnosis and first surgery and between first surgery and adjuvant treatment was longer.*

*In spite of the structural differences in the organisation of the two (American and Italian) healthcare systems and in data collection, patterns and timing of care in the first year after diagnosis were generally similar among patients with the same stage of disease at diagnosis. The main differences between the two cohorts were the use of adjuvant chemotherapy for patients at more advanced stages, more frequently administered to the USA sample; while presurgical therapy (chemo and radio) was administered more frequently to the Italian sample. A remarkable difference was found in the treatment of patients in the most advanced stage of the disease: 57% of patients with colon cancer in the USA sample were treated with chemotherapy versus 45% of the corresponding Italian sample. Lastly, in the Italian sample the average number of days spent in hospital (30 days) was double than in the USA sample (15 days).*

*These differences appeared to be consequences of different strategies adopted in the two Countries at the beginning of the 21<sup>st</sup> century. The higher use of chemotherapy in more advanced stage patients in the USA may be related to the fact that on-*

avanzato, che è generalmente somministrata in più larga parte nel campione statunitense, mentre la terapia preoperatoria (sia chemio sia radio) è più utilizzata nel campione italiano. Una differenza notevole si riscontra nel trattamento dei pazienti di stadio più avanzato: il 57% dei pazienti con tumore del colon nel campione statunitense è stato trattato con chemioterapia, contro il 45% del corrispondente campione italiano. Infine, il numero medio di giorni trascorsi in ospedale nel campione italiano (30 giorni) è doppio di quello statunitense (15 giorni).

Queste differenze appaiono come conseguenza delle diverse politiche adottate nei due Paesi all'inizio degli anni Duemila: il maggior uso di chemioterapia nei pazienti di stadio più avanzato negli Stati Uniti può dipendere dal fatto che i medici possono ricevere incentivi finanziari nella somministrazione di alcuni trattamenti, inducendo un possibile sovratrattamento nei malati più gravi.<sup>11</sup> Il maggior tasso di ospedalizzazione in Italia può essere spiegato da due fattori:

- in Italia i pazienti venivano ospedalizzati anche per accertamenti diagnostici preoperatori, mentre negli Stati Uniti gli accertamenti avvenivano in ambulatorio;

- negli Stati Uniti dal 1986 è previsto un programma di hospice che consente ai malati terminali di morire in casa, mentre in Italia la legge sulle cure palliative è stata introdotta soltanto nel 2010, prima di allora i pazienti in fase terminale venivano ospedalizzati; i pazienti italiani, poi, partivano da una condizione iniziale sfavorevole in termini di distribuzione per stadio alla diagnosi.

E' necessario porre l'accento sul fatto che negli Stati Uniti i programmi di screening nel 2000-2001 coprivano oltre il 50% della popolazione ultra 65enne, mentre in Italia la situazione era la seguente: riguardavano appena il 10% della popolazione ultra 50enne in Toscana, in Veneto non erano ancora stati attivati.

Lo studio condotto in Italia, sottolinea, infine, il ruolo fondamentale dei registri tumori per la determinazione dei percorsi terapeutici dei pazienti oncologici e dei conseguenti profili di costo attraverso il *record-linkage* individuale dei casi incidenti con i relativi dati amministrativi (SDO, specialistica, farmaceutica eccetera).

Confronti tra percorsi terapeutici e sistemi di cura tra Paesi possono accrescere la comprensione degli esiti di cura e delle conseguenze economiche di differenti politiche riguardanti la prevenzione, i trattamenti e la cura per identificare le pratiche suscettibili di revisione.

*cologists paid by Medicare could profit from the administration of specific chemotherapy agents, potentially resulting in overtreatment.<sup>11</sup> The higher hospitalisation rate in Italy may be explained by the following statements:*

- *in Italy patients were hospitalised also for presurgical diagnostic testing, whereas in the USA the same patients underwent presurgical testing in outpatient settings;*

- *since 1986, in the USA, Medicare hospice services are primarily home-based, allowing the patients to die at home instead of in hospital; in Italy, the regulation on end-of-life care was introduced only in 2010, and before then terminal patients were hospitalised; finally, more patients in the Italian cohort had advanced disease at diagnosis than patients in the USA cohort did. Screening programmes in 2000-2001 covered over 50% of the US population aged 65+ years, while in Italy they barely reached 10% of the population aged 50+ years in Tuscany Region and had not been activated yet in Veneto Region.*

*The Italian study underlines the fundamental role of cancer registries in estimating cancer patients' patterns of care and cost profiles by using individually-based record linkage of incident cases with administrative data (inpatients and outpatients care, drug prescriptions).*

*Comparisons between healthcare systems and patterns of care among different Countries can improve the understanding of disease outcomes and economic consequences of different policies related to prevention strategies, treatment and care programmes to identify the practice patterns needing revision.*

## BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Experts in Chronic Myeloid Leukemia. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood* 2013;121(22):4439-42.
2. Sullivan R, Peppercorn J, Sikora K et al. Delivering affordable cancer care in high-income countries. *Lancet Oncol* 2011;12(10):933-80.
3. Fojo T, Grady C. How much is life worth: cetuximab, non-small cell lung cancer, and the \$440 billion question. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(15):1044-8.
4. Organisation for economic co-operation and development (ed.). *Cancer Care: Assuring Quality to Improve Survival*. OECD Health Policy Studies. OECD Publishing 2013.
5. Elwood JM, Sutcliffe SB (eds). *Cancer Control*. Oxford, Oxford University Press, 2010.
6. Patto della salute 2014-2016, intesa Stato Regioni. Available at: [http://www.salute.gov.it/portale/news/p3\\_2\\_1\\_1\\_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=1654](http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=1654)
7. Francisci S, Guzzinati S, Mezzetti S et al. Cost profiles of colorectal cancer patients in Italy based on individual patterns of care. *BMC Cancer* 2013;13:329.
8. Yabroff KR, Mariotto AB, Feuer E, Brown ML. Projections of the costs associated with colorectal cancer care in the United States, 2000-2020. *Health Econ* 2008;17(8):947-59.
9. Mariotto A, Yabroff KR, Feuer EJ, De Angelis R, Brown M. Projecting the number of patients with colorectal cancer by phases of care in the US: 2000-2020. *Cancer Causes Control* 2006;17(10):1215-26.
10. Brown ML, Riley GF, Schussler N, Etzioni R. Estimating health care costs related to cancer treatment from SEER-Medicare data. *Med Care* 2002;40(8) Suppl:IV-104-17.
11. Gigli A, Warren JL, Yabroff KR et al. Initial treatment for newly diagnosed elderly colorectal cancer patients: patterns of care in Italy and the United States. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2013;2013(46): 88-98.