

Universitat Autònoma de Barcelona
Facultad de Medicina
Departamento de Pediatría, de Obstetricia y
Ginecología, y de Medicina Preventiva

**Investigación de servicios sanitarios en
oncología: evaluación de la necesidad de
radioterapia externa basada en la evidencia y
del coste del tratamiento del cáncer**

María Julieta Corral García

Directores:

Dr. Francesc Cots Reguant

Dr. Xavier Castells Oliveres

Dr. Josep Maria Borràs Andrés

Barcelona, 2015



Universitat Autònoma de Barcelona

Universitat Autònoma de Barcelona

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría, de Obstetricia y Ginecología, y de Medicina Preventiva

Programa de Doctorado en Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Medicina Preventiva y
Salud Pública

**Investigación de servicios sanitarios en oncología: evaluación de
la necesidad de radioterapia externa basada en la evidencia y del
coste del tratamiento del cáncer**

Tesis doctoral

Memoria de tesis presentada por María Julieta Corral García para optar al título de Doctor
por la Universitat Autònoma de Barcelona

Dr. Francesc Cots Reguant
Director tesis

Dr. Xavier Castells Oliveres
Director tesis

Dr. Josep Maria Borràs Andrés
Director tesis

Ma. Julieta Corral García
Doctoranda

Barcelona, 2015

Esta tesis doctoral se ha realizado en el Pla Director d'Oncologia (Departament de Salut - Generalitat de Catalunya) y el Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL) bajo la dirección de Dr. Francesc Cots Reguant, Dr. Xavier Castells Oliveres y Dr. Josep Maria Borràs Andrés. Se presenta como compendio de publicaciones

Barcelona, noviembre de 2015

Agradecimientos

Quisiera agradecer a todas aquellas personas que han colaborado en el desarrollo de esta tesis. En especial, quisiera agradecer a mis directores, el Dr. Francesc Cots, el Dr. Xavier Castells y el Dr. Josep Maria Borràs, el apoyo que me han dado a lo largo de estos últimos años y la confianza que han tenido en mi trabajo. Tanto sus conocimientos como experiencia profesional han contribuido en gran medida en la elaboración de esta tesis. Al Dr. Francesc Cots le agradezco la motivación e interés que ha mostrado desde el principio. Al Dr. Josep Maria Borràs y al Dr. Xavier Castells, les agradezco también que me hayan facilitado los medios adecuados para el desarrollo de este trabajo.

Quisiera agradecer a Yolande Lievens, a Cai Grau y a todos los miembros del grupo de trabajo internacional *Health Economics in Radiation Oncology* (HERO) de la Sociedad Europea de Oncología Radioterápica (ESTRO) la oportunidad de haber participado en el proyecto de evaluación de necesidades de radioterapia en Europa. También quisiera agradecer la colaboración recibida por parte de los Registros poblacionales de cáncer de Bélgica, Países Bajos, Eslovenia y Región de Gran Polonia.

Quisiera expresar mi agradecimiento a Pietro Chiarello y a Enric García-Alzórriz por su predisposición y colaboración en el manejo de bases de datos complejas. También quisiera agradecer la colaboración del Servei d'Avaluació i Epidemiologia Clínica y del Registre de Tumors Hospitalari del Hospital del Mar, con quienes además he compartido opiniones e impresiones en distintas sesiones de trabajo en las que he ido presentando los avances de este trabajo.

También quisiera agradecer a todos mis compañeros del Plan Director de Oncología, y en particular a Laura Pareja, Judit Solà, Rebeca Font y Jordi Gálvez por su colaboración en el desarrollo de la evaluación de costes en cáncer de pulmón. Al Dr. Josep Alfons Espinàs, le agradezco los interesantes intercambios de opiniones que hemos mantenido durante todos estos años. A la Dra. Tàrsila Ferro quisiera agradecerle por su apoyo y consejos.

Por último, quisiera agradecer a mis padres y a Eduard todo el apoyo y ánimos que me han dado desde siempre.

A todos, muchas gracias.

Financiación

Este trabajo ha recibido financiación pública competitiva de la Agencia de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña (AQuAS-GENDECAT; N° expediente 082/15/2004), del Instituto de Salud Carlos III - FEDER (FIS; N° Expediente PI 060990), de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (cofinanciado por Fondos FEDER: Una manera de hacer Europa; RD12/0036/0053) y de la Sociedad Europea de Oncología Radioterápica (ESTRO).

Presentación

En la actualidad el cáncer es una de las enfermedades con mayor relevancia en términos de salud pública en los países desarrollados. Esta enfermedad es una de las más frecuentes y la primera causa de muerte tanto en la Unión Europea como en España. Además de las altas tasas de mortalidad, el cáncer lleva asociada una elevada carga de morbilidad. El envejecimiento de la población, el incremento de la incidencia de diversos tumores malignos y la mayor supervivencia de los enfermos de cáncer debida a los avances diagnósticos y terapéuticos, han supuesto un aumento significativo de la prevalencia de pacientes de cáncer. En este contexto, la investigación en servicios sanitarios en oncología representa un área relevante centrada en facilitar instrumentos para la decisión basada en la evidencia de las políticas sanitarias.

Esta tesis doctoral se desarrolla en el marco de la investigación de servicios sanitarios en oncología, profundizando en dos cuestiones relevantes en la planificación de la atención oncológica: la evaluación de la necesidad de radioterapia externa basada en la evidencia y el coste del tratamiento del cáncer. En relación a las necesidades de radioterapia externa, se evalúa la proporción de utilización óptima de radioterapia externa basada en la evidencia en un contexto europeo, el impacto de la frecuencia relativa de los tumores y el estadio al momento del diagnóstico, así como la brecha existente entre la proporción de utilización óptima y la utilización real. Asimismo, se evalúa los costes del diagnóstico y tratamiento del cáncer, considerando el cáncer de pulmón y colorrectal como estudios de casos.

Esta tesis doctoral se presenta por compendio de publicaciones y está compuesta por cinco trabajos que pretenden proporcionar elementos relevantes para un mejor conocimiento de los servicios sanitarios en oncología, su coste y las necesidades tanto en el entorno nacional como europeo. Los dos trabajos relacionados con la evaluación de la necesidad en radioterapia externa han sido realizados en el marco del grupo de trabajo internacional *Health Economics in Radiation Oncology* (HERO) de la Sociedad Europea de Oncología Radioterápica (ESTRO), liderado por los doctores Cai Grau, de la Universidad de Aarhus (Dinamarca) y Yolande Lievens, de la Universidad de Ghent (Bélgica) y presidenta electa de ESTRO, y han recibido financiación de esta sociedad médica. En el marco del Work Package 2 sobre necesidades de radioterapia en Europa, mi contribución ha sido muy relevante en el desarrollo de la investigación dado que he realizado la estimación de la utilización óptima de la radioterapia externa a partir de la revisión de la evidencia llevada a cabo por el grupo australiano liderado por Michael

Barton (Universidad de South Wales) y teniendo en cuenta los datos de incidencia de los países europeos, además de las distribuciones de estadios diagnósticos procedentes de cuatro registros poblacionales de cáncer europeos. Esta tarea ha sido realizada bajo la supervisión de los líderes del grupo y del Dr. Josep Maria Borràs, coordinador del Work Package 2. Asimismo, he estado involucrada en la interpretación de los resultados del análisis y en la redacción y revisión crítica de los artículos publicados.

Los trabajos centrados en la evaluación del coste de tratamiento del cáncer de pulmón y colorrectal y del coste a lo largo de toda la vida del paciente en cáncer colorrectal (ver manuscrito en fase de publicación en la documentación complementaria adjunta en el anexo de la tesis doctoral) se enmarcan dentro de distintos proyectos de investigación del Plan Director de Oncología de Cataluña y del Hospital del Mar, liderados por el Dr. Francesc Cots Reguant y que han recibido financiación pública competitiva de la Agencia de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña, del Instituto de Salud Carlos III y de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer. Personalmente, he tenido un rol importante en el diseño y realización de estos trabajos. En concreto, he estado involucrada en la concepción y el diseño de estos trabajos, en el trabajo de campo, análisis de datos, interpretación y discusión de los resultados y redacción de los manuscritos.

Índice

RESUMEN.....	15
I. INTRODUCCIÓN.....	19
1. Investigación de servicios sanitarios en oncología.....	21
2. Evaluación de necesidades en oncología radioterápica.....	24
2.1. Investigación de servicios sanitarios en oncología radioterápica.....	24
2.2. Métodos de estimación de la necesidad en radioterapia.....	26
2.3. Estimación de las necesidades en radioterapia.....	29
3. Evaluación de costes del cáncer.....	32
3.1. Estimación de los costes del cáncer.....	32
3.1.1. Tipos de coste en estudios de coste de la enfermedad.....	33
3.1.2. Perspectiva del estudio.....	33
3.1.3. Tipo de estudios de coste de la enfermedad.....	34
3.1.4. Fases en la medición de costes.....	40
3.1.5. Modelización del coste a largo plazo.....	43
3.2. Costes del cáncer de pulmón.....	44
3.2.1. Incidencia, mortalidad y tratamiento del cáncer de pulmón.....	44
3.2.2. Costes del cáncer de pulmón.....	45
3.3. Costes del cáncer colorrectal.....	47
3.3.1. Incidencia, mortalidad y tratamiento del cáncer colorrectal.....	47
3.3.2. Costes del cáncer colorrectal.....	47
4. Presentación de los trabajos que conforman la tesis.....	50
5. Justificación de la unidad temática.....	51
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	53
1. Hipótesis.....	55
2. Objetivos.....	56
III. MÉTODOS Y RESULTADOS.....	59
1. Artículo 1.....	61
The impact of cancer incidence and stage on optimal utilization of radiotherapy: Methodology of a population based analysis by the ESTRO-HERO project	
2. Artículo 2.....	73
The optimal utilization proportion of external beam radiotherapy in European countries: An ESTRO-HERO analysis	

3. Artículo 3.....	83
Estimation of lung cancer treatment cost based on a patient-level analysis in Catalonia (Spain)	
4. Artículo 4.....	95
Estimación del coste hospitalario del cáncer colorrectal en Cataluña	
IV. DISCUSIÓN.....	105
1. Discusión conjunta	107
2. Fortalezas y limitaciones de esta investigación	114
3. Líneas futuras de investigación	117
V. CONCLUSIONES	119
1. Conclusiones.....	121
2. Recomendaciones e implicaciones de política sanitaria	122
VI. BIBLIOGRAFÍA	125
ANEXOS	143
1. Artículo.....	145
Long-term costs of colorectal cancer treatment in Spain (enviado a publicar)	
2. Artículo.....	175
MLH1 promoter hypermethylation in the analytical algorithm of Lynch syndrome: a cost-effectiveness study	

Índice de tablas y figuras

Figura 1. Tasas de incidencia y mortalidad de cáncer en diferentes países europeos, estandarizadas por edad según la población mundial. 2012	21
Figura 2. Marco de desarrollo de la evaluación de servicios sanitarios	22
Figura 3. Tipo de estudios de coste de la enfermedad	34
Figura 4. Método ‘_topdown’ de estimación de costes de la enfermedad.....	36
Figura 5. Método ‘_bottom-up’ de estimación de costes de la enfermedad	37
Figura 6. Fases en la medición de costes	40
Figura 7. Estimación de incidencia y mortalidad en Europa según tumor y sexo, 2012 (número de casos).....	44
Figura 8. Estimación de incidencia y mortalidad en España según tumor y sexo, 2012 (número de casos).....	45

Resumen

Introducción

En la actualidad el cáncer es una de las enfermedades con mayor relevancia en términos de salud pública en los países desarrollados. Esta enfermedad es una de las más frecuentes y la primera causa de muerte tanto en la Unión Europea como en España. Además de las altas tasas de mortalidad, el cáncer lleva asociada una elevada carga de morbilidad. El envejecimiento de la población, el incremento de la incidencia de diversos tumores malignos y la mayor supervivencia de los enfermos de cáncer debida a los avances diagnósticos y terapéuticos, han supuesto un aumento significativo de la prevalencia de pacientes de cáncer. Este trabajo profundiza en dos cuestiones relevantes en la planificación de la atención oncológica: la evaluación de la necesidad de radioterapia externa basada en la evidencia y el coste del tratamiento del cáncer.

Objetivos

Los objetivos generales fueron estimar la necesidad de radioterapia externa basada en la evidencia a partir de la proporción de utilización óptima y estimar los costes del tratamiento del cáncer, considerando el cáncer de pulmón y colorrectal como estudios de casos.

Métodos

En relación a la evaluación de necesidades de radioterapia externa, se estimó la proporción de utilización óptima en los 40 países europeos a partir del modelo epidemiológico basado en la evaluación de la evidencia desarrollado por *Australian Collaboration for Cancer Outcomes Research and Evaluation (CCORE)* para el año 2012, utilizando los datos de incidencia relativa de estos países y la distribución de estadios provenientes de cuatro registros poblacionales europeos.

En relación a la evaluación de costes en cáncer de pulmón y colorrectal, se realizó un análisis retrospectivo de la utilización de recursos y costes sanitarios directos desde una perspectiva hospitalaria. En el caso de cáncer de pulmón, el análisis se realizó a partir de la revisión de historias clínicas de 232 pacientes con diagnóstico en el año 2008 en nueve hospitales terciarios de Cataluña. Se estimaron los costes agregados y medios por paciente hasta los tres primeros años tras el diagnóstico según histología, estadio y

componente de coste. En el caso de cáncer colorrectal, se siguió una cohorte de 699 pacientes con diagnóstico entre 2000-2006 en el Hospital del Mar hasta cinco años desde el diagnóstico según estadio, tipo de coste y fase de evolución de la enfermedad a partir de bases de datos clínico-administrativas.

Resultados

La proporción de utilización óptima de radioterapia externa varió desde un 47,0% en Rusia hasta un 53,2% en Bélgica, sin observar un claro patrón geográfico en la variabilidad entre países. La variación en la distribución de la incidencia relativa de los tumores afectó significativamente la estimación de la proporción de utilización óptima. Solamente un 17% de los países trataron más del 80% de las indicaciones óptimas de tratamiento, mientras que un 46% de los países no llegaron al 70% de los pacientes que se tendrían que tratar de manera óptima.

En cáncer de pulmón de células no pequeñas, el coste medio por paciente varió entre 13.218€ en estadio III y 16.120€ en estadio II. Los principales componentes de costes fueron la quimioterapia (29,5%) y la cirugía (22,8%). En estadios más avanzados de la enfermedad se observó una disminución del peso relativo de los costes de cirugía-hospitalización y un aumento de los costes de quimioterapia. En los pacientes con cáncer de pulmón de célula pequeña, el coste medio por paciente fue de 15.418€ para la enfermedad limitada y 12.482€ para la enfermedad extendida. Los principales componentes de costes fueron la quimioterapia (36,1%) y otras hospitalizaciones (28,7%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el coste medio por paciente entre estadios en ninguno de los dos grupos histológicos.

En cáncer colorrectal, el coste medio por paciente en casos con diagnóstico *in situ* fue de 6.573€. Este coste aumentó en estadios más avanzados hasta 36.894€ en el estadio III. Los principales componentes del coste fueron la cirugía-hospitalización (59,2%) y la quimioterapia (19,4%). En estadios más avanzados, el peso de la cirugía-hospitalización disminuyó, mientras que el de la quimioterapia aumentó.

Conclusiones

La variación en la frecuencia relativa de los tumores afectó significativamente la estimación de la proporción de utilización óptima para la radioterapia externa. Se observó una gran variabilidad entre la utilización real y la utilización óptima en los países estudiados.

El coste medio por paciente en cáncer de pulmón se estimó a partir de la práctica clínica habitual según histología, estadio y componentes de coste. No existió una clara asociación entre el coste medio por paciente y el estadio en ninguno de los subgrupos histológicos. El coste medio por paciente del cáncer colorrectal se estimó a partir de la práctica clínica habitual según estadio, fase de enfermedad y componentes de coste. El coste por paciente mostró una tendencia positiva con el estadio hasta el estadio III, con una ligera disminución en estadio IV, debido principalmente al menor peso de la cirugía en este estadio.

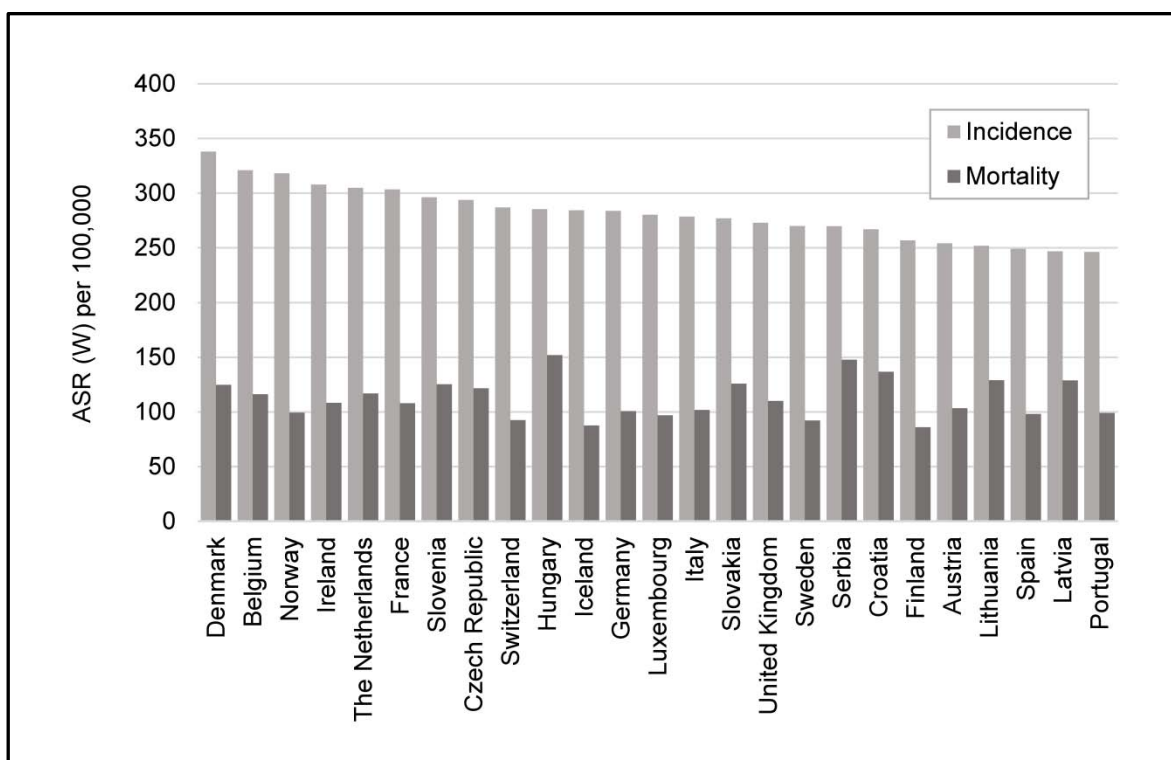
Los análisis realizados proporcionan elementos imprescindibles para un mejor conocimiento de los servicios sanitarios en oncología, su coste y las necesidades tanto en el entorno nacional como europeo y supone una contribución relevante para la planificación de la atención oncológica.

I. Introducción

1. Investigación de servicios sanitarios en oncología

En la actualidad el cáncer es una de las enfermedades con mayor relevancia en términos de salud pública en los países desarrollados. Sólo en 2012, se estimaron 3,45 millones de nuevos casos diagnosticados de cáncer y más de 1,75 millones de muertes por cáncer en Europa. En España la incidencia estimada para este mismo año fue de 215.530 casos y una mortalidad estimada de 102.760 casos (Figura 1) (1). Esta enfermedad es una de las más frecuentes y la primera causa de muerte tanto en la Unión Europea como en España. Además de las altas tasas de mortalidad, el cáncer lleva asociada una elevada carga de morbilidad (2,3), ya que representó una pérdida de cerca de 48 y 2,8 millones de AVAD (años de vida ajustados por discapacidad), representando un 15,4% y un 19,4% en el total de AVAD perdidos en Europa y España en 2012, respectivamente (4). Asimismo, el envejecimiento de la población, el incremento de la incidencia de muchos tumores malignos y la mayor supervivencia de los enfermos de cáncer debida a los avances diagnósticos y terapéuticos, han supuesto un aumento significativo de la prevalencia de pacientes de cáncer (2,5).

Figura 1. Tasas de incidencia y mortalidad de cáncer en diferentes países europeos, estandarizadas por edad según la población mundial. 2012

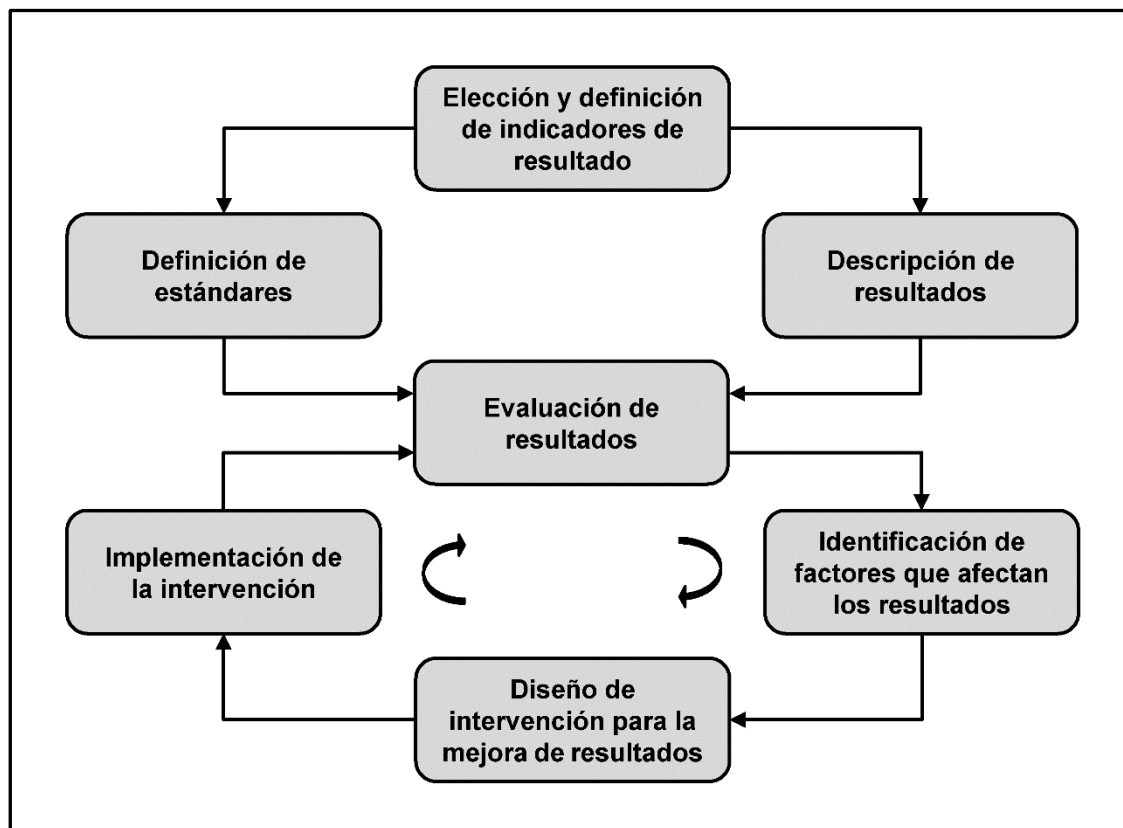


Fuente: Ferlay et al., 2013 (6)

En este contexto, la investigación en servicios sanitarios en oncología representa un área importante de investigación. La investigación en servicios de salud es un campo científico multidisciplinario cuyo objetivo es proporcionar información a los decisores sobre el funcionamiento y las políticas de mejora en la prestación de servicios de salud (7). Es un campo que estudia cómo los factores sociales, los sistemas de salud, las estructuras organizativas y procesos, las tecnologías sanitarias y las conductas individuales afectan el acceso a los servicios de atención médica, la calidad, los costes y los resultados de la atención sanitaria (8).

En general, la evaluación de servicios sanitarios tiene tres dimensiones: accesibilidad, calidad y eficiencia (7). La accesibilidad describe el grado con el que los pacientes pueden acceder a los servicios sanitarios que necesitan y cuando lo necesitan. La calidad describe el grado de adecuación en la prestación de servicios de salud. La eficiencia describe el grado en que la accesibilidad y la efectividad se optimizan en relación a los recursos empleados. La evaluación de servicios de salud concierne a la medición de

Figura 2. Marco de desarrollo de la evaluación de servicios sanitarios



Fuente: Adaptado de Mackillop, 2011 (7)

estas tres dimensiones, así como a la evaluación de los factores que influyen en éstas y las políticas de mejora.

En la Figura 2 se muestra el marco de actuación en la evaluación de servicios sanitarios. El primer paso es la elección y definición de unos indicadores apropiados para evaluar los resultados de la prestación de servicios de salud. Los siguientes pasos son el establecimiento de unos estándares u objetivos para los indicadores definidos y la metodología para la medición de estos indicadores. A continuación, se procede a la evaluación de los resultados y, consecuentemente, la realización de estudios adicionales exploratorios para identificar los factores asociados a los mismos. Este proceso en su conjunto sirve de base para el diseño de intervenciones para la mejora de la prestación de servicios sanitarios.

Según Earle et al. (9), la investigación en servicios sanitarios en oncología se centra en describir cómo los resultados obtenidos en la investigación básica y clínica se traducen en la práctica clínica en una población determinada. Dado que los ensayos clínicos establecen la eficacia de las intervenciones sanitarias en condiciones ideales y controladas, la investigación en servicios sanitarios evalúa la efectividad de estas intervenciones llevadas a cabo en distintos entornos, así como los motivos de la variación existente entre la eficacia y la práctica clínica. En un campo como la oncología, existe una mayor diversidad de alternativas terapéuticas con un pequeño beneficio marginal y un alto coste que conlleva un creciente cuestionamiento sobre la viabilidad de su financiación. Esto plantea, entre otros, cambios en los modelos organizativos y de introducción de tecnologías para así garantizar el acceso a toda la población de unos servicios de salud que sean financieramente sostenibles. La investigación en servicios sanitarios implica la realización de estudios observacionales a partir de la práctica clínica y que, generalmente, están relacionados con el acceso a los servicios de salud y la variabilidad en resultados, costes y calidad. Es en este contexto donde se enmarca el desarrollo de dos aspectos relevantes de investigación claramente delimitados y desarrollados en esta tesis doctoral: la estimación de necesidades en radioterapia externa basada en la evidencia y la estimación del coste del diagnóstico y tratamiento del cáncer.

2. Evaluación de necesidades en oncología radioterápica

2.1. Investigación de servicios sanitarios en oncología radioterápica

La oncología radioterápica es una estrategia terapéutica clave en el tratamiento multidisciplinario del cáncer (10). Asimismo, la utilización de tecnologías innovadoras en la práctica clínica, como son la radioterapia de intensidad modulada, guiada por la imagen y estereotáctica (11–19), ha reforzado la importancia de la oncología radioterápica en el tratamiento radical y paliativo de esta enfermedad (20). Sin embargo, la introducción de estas nuevas técnicas, que demandan un mayor empleo de tiempo y recursos, ha causado un continuo incremento en el coste del tratamiento, dificultando el acceso de los pacientes a la tecnología disponible más actualizada (21,22). En este contexto, la evaluación de servicios sanitarios en este campo implica la promoción del uso de la evidencia en la planificación de los recursos en oncología radioterápica (7).

Una de las dimensiones que componen la evaluación de servicios sanitarios es la accesibilidad, la cual describe la capacidad de los pacientes para acceder a los servicios. A su vez, las dimensiones que componen la accesibilidad son la disponibilidad (adecuación de la oferta de recursos humanos e instalaciones en relación a las necesidades), la accesibilidad geográfica (potenciales barreras de acceso como la distancia, los tiempos de viaje y el coste del transporte), la infraestructura, la capacidad de financiar el tratamiento y el conocimiento de los servicios sanitarios existentes, que en el contexto de un servicio especializado como es la oncología radioterápica, el conocimiento de los potenciales beneficios del tratamiento depende en gran medida del conocimiento de las indicaciones terapéuticas por parte del médico (7).

La existencia de largas listas de espera para acceder al tratamiento de radioterapia es un síntoma de un acceso inadecuado. Sin embargo, la longitud de la lista de espera no puede usarse como una medida cuantitativa de la accesibilidad dado que las listas de espera son consecuencia de problemas de disponibilidad de recursos del lado de la oferta. La ausencia de listas de espera no significa necesariamente que el acceso sea óptimo. Para asegurar un acceso apropiado es necesario monitorizar las tasas de utilización de radioterapia (7).

La mejor medida cuantitativa de accesibilidad de cualquier servicio de salud es la tasa apropiada de utilización, es decir, la proporción de pacientes que necesitan un servicio de salud y que realmente lo reciben. La definición del término necesidad utilizada es la

descrita por Culyer (23), que establece que "la necesidad de atención médica existe cuando una persona tiene una enfermedad para la que existe un tratamiento eficaz y aceptable".

$$\text{Accesibilidad} = \frac{\text{Número de pacientes que necesitan y reciben tratamiento}}{\text{Número de pacientes que necesitan tratamiento}}$$

Este indicador puede tener un valor entre 0 y 1, donde 1 corresponde a un acceso óptimo. Para determinar la accesibilidad al tratamiento, se necesita medir la utilización (pacientes que necesitan y reciben tratamiento) y la necesidad del mismo. En la práctica, el número de pacientes que recibe radioterapia es relativamente sencillo de obtener, pero el número de pacientes que necesita el tratamiento es generalmente desconocido o difícil de determinar. Por lo tanto, es necesario identificar variables proxy de la necesidad del mismo.

Para estimar la tasa de utilización de radioterapia en el tratamiento inicial de la enfermedad, la incidencia de cáncer en números absolutos se puede utilizar en el denominador. Para establecer la proporción de estos casos que son tratados con radioterapia es necesario seguirlos en el tiempo desde la fecha del diagnóstico para determinar si (y cuando) recibieron el tratamiento. Este enfoque se utilizó primero en los Países Bajos (24) y posteriormente en Ontario (25). La tasa estimada de utilización de radioterapia en el tratamiento inicial del cáncer depende de la duración que se defina para el tratamiento inicial. Si se elige un periodo de tiempo corto (por ejemplo, dentro de los tres primeros meses del diagnóstico), el indicador no incluirá los pacientes que reciben radioterapia adyuvante después de la cirugía. Si se elige un periodo de tiempo más largo (por ejemplo, dentro del primer año después del diagnóstico), el indicador incluirá casi todos los pacientes que reciben radioterapia como parte de su tratamiento inicial, pero también incluirá erróneamente algunos pacientes que realmente están recibiendo radioterapia por una recidiva temprana después de la cirugía primaria. La elección del periodo de tiempo dependerá de la enfermedad específica en cuestión. En el estudio realizado por Mackillop et al. (25) la proporción de casos incidentes tratados en el transcurso de un año desde el momento del diagnóstico fue el criterio utilizado para describir la utilización inicial de radioterapia en la población.

Es importante destacar que la estimación de la necesidad de radioterapia es un componente esencial en la planificación de recursos. La inversión requerida para

establecer un servicio de oncología radioterápica, el tiempo transcurrido desde la decisión inicial hasta que el equipo está en pleno funcionamiento y la necesidad de formación de los equipos multidisciplinares altamente cualificados, son factores que han hecho de la planificación en oncología radioterápica una materia de discusión desde la perspectiva de la formulación de políticas en cáncer. La estimación del número de nuevos pacientes que requerirán tratamiento radioterápico es un parámetro clave en la planificación de recursos necesarios en un país específico en el marco de un programa del control del cáncer (26). En el siguiente apartado, se describen los métodos utilizados para realizar esta estimación.

2.2. Métodos de estimación de la necesidad en radioterapia

La necesidad de radioterapia ha sido estimada clásicamente como un porcentaje de los casos incidentes con un ajuste por retratamiento (24,27–29). Tradicionalmente, se ha usado un enfoque ad-hoc (30,31) para la estimación del “50%” de casos incidentes que se benefician de radioterapia al menos una vez durante el transcurso de la enfermedad. Sin embargo, este método heurístico ha sido reemplazado por dos nuevos enfoques de estimación de la necesidad (7):

- 1) un enfoque basado en criterios de evaluación comparativa (benchmarking)
- 2) un enfoque epidemiológico basado en la evaluación de la evidencia

El primer enfoque es fundamentalmente un método empírico para la estimación de la necesidad de radioterapia (32), el cual considera que la tasa observada de utilización bajo ciertas condiciones puede equipararse con la *tasa apropiada de utilización*, es decir, con la *necesidad* del tratamiento. En este sentido, la tasa apropiada de utilización o tasa de referencia se establece a partir de la tasa observada en poblaciones que cumplen con criterios de acceso óptimo: que no existan barreras de acceso al tratamiento y exista una toma de decisiones apropiada sobre su utilización. Para garantizar que no haya barreras de acceso, no deberían existir barreras de carácter económico, los médicos deberían tener conocimiento de las indicaciones de tratamiento de radioterapia y los pacientes deberían tener acceso a un servicio de oncología radioterápica cercano con una capacidad adecuada para administrar el tratamiento. Para asegurar que la toma de decisiones sea apropiada, las decisiones de tratamiento deberían tomarse por oncólogos radioterapeutas que ejerzan en un entorno multidisciplinar y éstas no deberían afectar su

retribución. Si estos requisitos se cumplen, se espera que la tasa de utilización observada se aproxime a la tasa apropiada.

A partir de la tasa de utilización observada de una determinada población y la tasa de referencia establecida, se estima el nivel de necesidades no cubiertas en dicha población. Según este enfoque, la brecha existente entre la tasa de utilización observada y la de referencia se calcula como:

$$\% \text{ Déficit} = \frac{\text{Tasa de referencia} - \text{Tasa observada}}{\text{Tasa de referencia}} \times 100\%$$

Este método fue utilizado por primera vez por Barbera et al. (33) para estimar la necesidad de radioterapia en cáncer de pulmón en Ontario, y desde entonces ha sido utilizado en otros tumores (32,34,35) y en la estimación de la necesidad de radioterapia paliativa (36–38). Actualmente se utiliza en los sistemas de planificación y en la monitorización del acceso a la radioterapia en Ontario (Canadá) (32).

La validez de este enfoque depende de la validez de los criterios elegidos para la determinar la población de referencia y la similitud de la casuística entre la población de referencia y la de estudio. En el estudio realizado por Kerba et al. (35), las largas listas de espera de radioterapia suponían una barrera de acceso a este tratamiento y, por tanto, las poblaciones seleccionadas fueron aquellas en las cuales los servicios de oncología radioterápica tenían listas de espera cortas. En el estudio de Kong et al. (32), los criterios fueron seleccionados de una manera más objetiva utilizando análisis multivariante de los factores asociados a la utilización.

Este enfoque basado en criterios de evaluación comparativa tiene distintas ventajas (7). En primer lugar, es un método que se basa en observaciones de la práctica clínica. En segundo lugar, es aplicable tanto a tumores raros como a los más frecuentes, dado que no precisa un catálogo detallado de indicaciones terapéuticas. Además, es particularmente útil en situaciones donde la estimación no se puede llevar a cabo por el método epidemiológico por falta de disponibilidad de la información de casuística de la población general. En tercer lugar, este método puede replicarse fácilmente ante cambios en las indicaciones del tratamiento. Por último, puede ser validado replicándolo en diferentes poblaciones. Sin embargo, la principal desventaja de este método es que los

criterios que se utilizan para seleccionar las poblaciones de referencia no aseguran un acceso óptimo al tratamiento (33).

El enfoque epidemiológico basado en la evaluación de la evidencia es de tipo deductivo, en el cual la estimación de la necesidad de radioterapia se realiza a partir de la revisión sistemática de la literatura para la identificación de las indicaciones de tratamiento con radioterapia, además de un análisis de datos epidemiológicos para estimar la frecuencia de cada indicación en la población de interés. En este contexto, el término *necesidad* puede equipararse al de *tasa apropiada de utilización*, pudiéndose utilizar indistintamente. Este enfoque fue inicialmente utilizado para estimar la necesidad de radioterapia para cáncer de pulmón en Canadá (39). Luego, el método fue refinado en los siguientes años y utilizado en distintos estudios para varios tumores en Canadá (40–43).

Por otro lado, Delaney et al. (44,45) del grupo de trabajo *Australian Collaboration for Cancer Outcomes, Research and Evaluation (CCORE)* han utilizado este método epidemiológico para estimar la proporción óptima de nuevos casos diagnosticados de cáncer que debería recibir tratamiento con radioterapia externa al menos una vez durante el transcurso de la enfermedad. Se construyó un árbol de decisión que incluía todas las localizaciones tumorales de más de 1% de incidencia en Australia, en el que la proporción de utilización óptima se basaba en la incidencia y la distribución de estadios de los distintos tumores, las indicaciones de tratamiento con radioterapia externa de cada tumor basadas en la evidencia y la proporción de pacientes incluidos en cada indicación. Actualmente, este enfoque es utilizado en los sistemas de planificación de radioterapia de Australia y Escocia (46,47). También es utilizado por Jena et al. (48,49) para estimar la necesidad de radioterapia externa a nivel local del Reino Unido (Programa Malthus) y por Zubizarreta et al. (50) en los países de ingresos bajos y medios. Asimismo, se prevé utilizarlo para realizar la estimación a escala mundial por parte de la *Global Task Force on Radiotherapy for Cancer Control (GTRCC)* (51,52).

Una de las principales ventajas de este método es la transparencia existente en el proceso de estimación dado que todos los supuestos son explícitos. Asimismo, se trata de un método flexible, ya que los modelos se pueden adaptar para reflejar la casuística de las poblaciones o analizar cambios en las indicaciones terapéuticas (7). Las principales limitaciones de este método son la complejidad de su desarrollo y el hecho que los resultados dependen de la disponibilidad y calidad de la información requeridos en el proceso de modelización (7,39). Este enfoque produce resultados válidos cuando se aplica a las principales localizaciones tumorales en las que las indicaciones de

tratamiento están claramente definidas y existe suficiente información epidemiológica disponible para estimar la frecuencia de cada indicación. Por otro lado, si bien la calidad de la evidencia clínica utilizada para identificar las indicaciones terapéuticas generalmente es alta, la de la evidencia epidemiológica utilizada para determinar la frecuencia de estas indicaciones suele ser más baja. Esto es particularmente cierto en indicaciones de tratamiento por recidivas o metástasis, dado que los registros de cáncer poblacionales solamente recogen información relacionada con las características clínicas del paciente y del tratamiento en el momento del diagnóstico. Este punto limita la utilidad de este enfoque, a pesar que ha sido utilizado para estimar la necesidad de radioterapia paliativa en la fase inicial de tratamiento (53).

Estos enfoques fueron revisados en el marco del proyecto *Quantification of Radiation Therapy Infrastructure and Staffing Needs* (QUARTS) (54). El enfoque epidemiológico australiano fue seleccionado debido a su cobertura global y la metodología utilizada. Una ventaja adicional de este enfoque es que los datos subyacentes se han actualizado recientemente hasta 2012 (55–57). Este enfoque también permite la estimación de la proporción de utilización óptima de la radioterapia externa para todos los cánceres en su conjunto, una característica muy conveniente para fines de planificación a nivel nacional o regional.

2.3. Estimación de las necesidades en radioterapia

En el trabajo realizado por Delaney et al. (CCORE) (44,45), utilizando el enfoque epidemiológico y datos de Australia del año 2003, se encontró que la proporción óptima de nuevos casos diagnosticados de cáncer en Australia que debería recibir tratamiento con radioterapia externa al menos una vez durante el transcurso de la enfermedad era del 52,3%.

Estudios recientes consideraron una proporción única del 50% de los nuevos casos de cáncer más un 25% de ajuste por retratamientos, es decir, un total de 62,5% de nuevos casos de cáncer que requerían radioterapia externa (58,59). Estos estudios siguieron las recomendaciones del proyecto QUARTS (54) que se basó en el estudio inicial CCORE.

En el año 2012, el modelo desarrollado por CCORE fue actualizado. En esta ocasión, los autores obtuvieron una proporción óptima de utilización de la radioterapia externa del 48,3% de todos los casos de cáncer incidentes en Australia (con exclusión de los retratamientos, cánceres de piel no melanoma y tumores benignos), utilizando datos de

Australia sobre la incidencia y estadio del cáncer. Esta disminución se debió a cambios en la frecuencia relativa de los distintos tumores y en las indicaciones terapéuticas (55).

En el estudio realizado por Erridge et al. (27), utilizando el modelo australiano, encontraron que la proporción de utilización óptima estimada varió entre un 44,2% y un 47,9% en Escocia para el año 2005, una estimación más baja que la encontrada en el estudio inicial del CCORE.

En el estudio realizado por Tyldesley et al. (60) en el año 2011 realizaron una comparación de la estimación de la necesidad de radioterapia en cáncer de pulmón, mama y próstata utilizando los diferentes métodos (método basado en la evaluación comparativa, el enfoque canadiense y el enfoque australiano del método epidemiológico basado en la evaluación de la evidencia). Encontraron que las tasas de utilización de referencia de radioterapia *en un año* calculadas con el método de la evaluación comparativa en British Columbia eran muy cercanas a las estimaciones realizadas por el enfoque canadiense del método epidemiológico para la proporción de casos incidentes con indicación de radioterapia en el *tratamiento inicial* del cáncer en Canadá. Las estimaciones correspondientes a cáncer de pulmón, mama y próstata fueron 41%, 61% y 37% con el método de la evaluación comparativa y del 45%, 57% y 32% con el enfoque canadiense del método epidemiológico, respectivamente. Por otro lado, las estimaciones basadas en el método epidemiológico de la proporción de casos incidentes con indicación de radioterapia *durante el transcurso de la enfermedad* realizadas a partir del enfoque canadiense eran bastante más bajas que las calculadas en Australia. Las estimaciones correspondientes a cáncer de pulmón, mama y próstata fueron 61%, 66% y 61% con el enfoque canadiense y 75%, 83% y 60% con el enfoque australiano, respectivamente.

Como las tasas de referencia estimadas con el método de la evaluación comparativa se basaban en la práctica clínica de entre 15 y 20 años atrás, en el estudio llevado a cabo por Mackillop et al. (61) se realizó una actualización de las tasas de referencia de Ontario, para luego realizar una nueva comparación con las estimaciones basadas en el enfoque epidemiológico. Encontraron que la tasa de utilización de referencia a *un año* para el global de los cinco tumores seleccionados (cervix, mama, pulmón, próstata y recto) fue de 33,6% mientras que la tasa de utilización de referencia *a lo largo del tratamiento* para el global de los cinco tumores seleccionados fue estimada en 41,5%, siendo ésta menor que la estimada a partir del método epidemiológico. También constataron diferencias entre las estimaciones realizadas con el enfoque canadiense en comparación al

australiano, donde el enfoque australiano obtuvo estimaciones mayores a las correspondientes al canadiense en cáncer de mama, pulmón y cérvix.

Por otro lado, en el estudio realizado por Round et al. (62) las estimaciones realizadas con el modelo Malthus en el Reino Unido (que utiliza el modelo de decisión australiano) eran muy cercanas a las realizadas para todos los tumores en Ontario, pero también bastante más bajas que las estimaciones realizadas en Australia.

En casi todos los casos, las estimaciones de utilización óptima de radioterapia externa obtenidas a partir del enfoque CCORE son discretamente más altas que las obtenidas a partir del modelo Malthus y con el enfoque de la evaluación comparativa. En consecuencia, en el momento de realizar predicciones sobre necesidades de radioterapia se debe tener en cuenta una variabilidad aproximada del 10% por localización tumoral y para todos los tumores en global según la fuente de la evidencia de las indicaciones de tratamiento y el enfoque de la estimación utilizado (26).

Es importante señalar que no existen estudios similares en el contexto europeo. Sería necesaria una estimación de la proporción de la utilización óptima para cada país, en la que la incidencia de los distintos tumores y la distribución de estadios serían los parámetros clave. Las diferencias de incidencia, tanto en números absolutos como en frecuencias relativas, son significativamente diferentes entre los países europeos, por lo que es crucial evaluar su impacto en el número absoluto de nuevos pacientes que requerirán tratamiento con radioterapia externa (20,21). Además, este análisis sería una base racional para el análisis y estimación del equipamiento y personal necesario para atender la utilización óptima estimada (63–65). Hasta ahora las necesidades de capital para equipamiento se expresaban en términos métricos, como las unidades de megavoltage por millón de habitantes, sin tener en cuenta la incidencia o la frecuencia relativa de cada tumor por país. La utilización de este enfoque permitiría que las estrategias óptimas de planificación de radioterapia pudieran estar basadas en datos detallados de incidencia por tumor y estadio, dando una vista más precisa de la infraestructura y personal necesarios para ofrecer una atención apropiada.

3. Evaluación de costes del cáncer

En la mayoría de los países desarrollados la atención sanitaria del cáncer tiene un creciente impacto en los presupuestos sanitarios (2,66). El coste del cáncer estimado fue de €126.000 millones en Europa en 2009, de los cuales un 40% (€51.000 millones) correspondían a atención sanitaria (67), mientras que el coste total para España en 2003 ascendía a cerca de €6.000 millones (68). En general, el mayor coste se debe básicamente a una mayor incidencia de la enfermedad, debido en gran parte al envejecimiento de la población y a la innovación, que comprenden nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas, fármacos y tecnologías así como una mayor intensidad terapéutica (2,69,70). Actualmente, se cuestiona si los pequeños beneficios obtenidos de los nuevos tratamientos y las nuevas tecnologías compensan el coste que ocasionan en la sociedad (70–72).

En este contexto, los estudios de costes de la enfermedad pueden ser útiles en el sentido que permiten un mejor conocimiento del impacto de la enfermedad y de los componentes del coste (73), permite realizar comparaciones con otros países y, además, permite realizar proyecciones de costes. Asimismo, el conocimiento de los costes específicos de la atención sanitaria (intervenciones diagnósticas y terapéuticas, servicios profesionales) provee importante información para la planificación de distintas iniciativas de control, prevención y tratamiento (74,75).

3.1. Estimación de los costes del cáncer

El análisis de costes de la enfermedad es uno de los primeros análisis en el campo de la evaluación económica en el sector sanitario. Los estudios de coste de la enfermedad consisten en la identificación y medición de los recursos y pérdidas de productividad asociados a una enfermedad, así como de otras variables que tienen un potencial efecto sobre el bienestar de los individuos y la sociedad (76).

Los primeros trabajos metodológicos fueron los que llevaron a cabo Rice (77) y Hodgson et al. (78) en los años 70 y 80. Entre los estudios más recientes destacan los realizados por Byford (73), Koopmanschap (79) y Rice (75).

3.1.1. Tipos de coste en estudios de coste de la enfermedad

Los costes que se suelen incluir en un estudio de coste de la enfermedad son los costes directos, los costes indirectos y los costes intangibles (75,80). Los costes directos reflejan el valor de los recursos que, en ausencia de la enfermedad, podrían haber sido asignados a otros usos alternativos. A su vez, éstos se pueden clasificar en sanitarios o no sanitarios. Los costes directos sanitarios son aquellos costes relacionados con la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Se incluyen el tiempo del personal sanitario, los medicamentos, las pruebas diagnósticas, etc. En cambio, los costes directos no sanitarios son aquellos relacionados con el consumo de recursos no sanitarios, como son el transporte para recibir atención sanitaria y el cuidado informal, es decir, el tiempo de la familia o el tiempo de trabajo voluntario dedicados al cuidado de los pacientes.

Los costes indirectos se refieren a la pérdida de productividad debida a la morbilidad y a la mortalidad prematura derivados de la enfermedad. Los costes de morbilidad están relacionados con la pérdida de capacidad para trabajar derivados del absentismo por enfermedad. En cambio, los costes de mortalidad corresponden a la potencial pérdida de producción ocasionada desde el momento del fallecimiento hasta la edad de la jubilación.

Por último, los costes intangibles son aquellos que suponen un deterioro en la calidad de vida debida al sufrimiento físico y emocional que experimentan los pacientes y su entorno más cercano (dolor, incapacidad, ansiedad, etc.). Dada la dificultad de cuantificar este tipo de costes, raramente se incluyen en los análisis.

3.1.2. Perspectiva del estudio

La perspectiva del estudio expresa el enfoque o el punto de vista desde el que se realiza la evaluación. La perspectiva está relacionada con quién soporta los costes a incluir en la evaluación y, por lo tanto, determinará el tipo de costes a incluir en la misma.

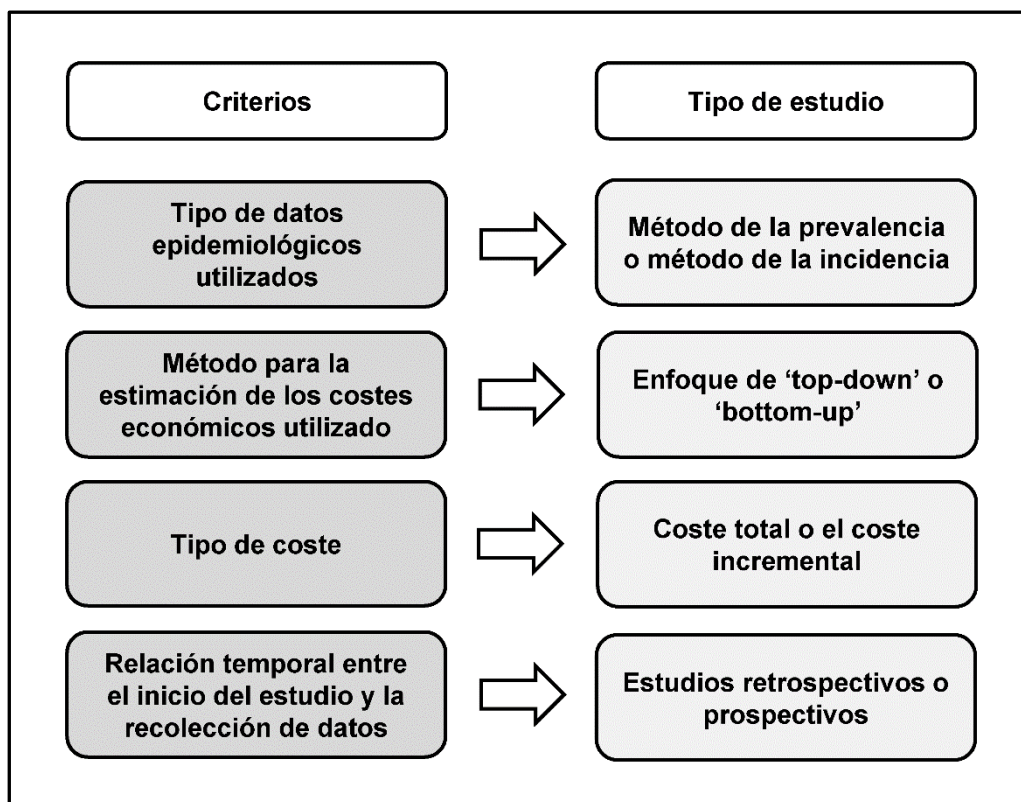
Entre las posibles perspectivas podemos diferenciar: los pacientes y sus familiares, el hospital, el sistema sanitario, o la sociedad en su conjunto.

3.1.3. Tipo de estudios de coste de la enfermedad

Los estudios de coste de la enfermedad se clasifican según distintos criterios (Figura 3) (76):

- El tipo de datos epidemiológicos utilizados: método de la prevalencia o método de la incidencia
- El método que se utilice para la estimación de los costes económicos: enfoque de 'top-down' o 'bottom-up'
- Según se estime el coste total o el coste incremental
- La relación temporal entre el inicio del estudio y la recolección de datos: estudios retrospectivos o prospectivos

Figura 3. Tipo de estudios de coste de la enfermedad



Fuente: Elaboración propia

3.1.3.1. Método de la prevalencia y de la incidencia

La estimación del coste del cáncer y de una enfermedad en general se puede llevar a cabo mediante dos métodos, el de la prevalencia y el de la incidencia, los cuales se diferencian tanto en el objetivo, como en la metodología y las fuentes de información utilizadas (76,81–83).

El método de la prevalencia es un enfoque macroeconómico que se utiliza para estimar los costes globales de la enfermedad durante un periodo de tiempo y ámbito geográfico determinados, teniendo en cuenta tanto los casos incidentes como los prevalentes. Este método asigna los costes directos e indirectos a los años en los que se producen (76).

Este enfoque se considera el más apropiado para estimar la carga económica de un problema de salud, aunque son menos indicados para estimar los posibles ahorros de intervenciones preventivas, ya que todos los casos están incluidos independientemente de la fase de enfermedad en la que se encuentran. Sin embargo, este tipo de estudios se utilizan en enfermedades crónicas en las que los costes permanecen estables a lo largo del tiempo, como puede ser la bronquitis crónica (83).

El método de la incidencia es un enfoque microeconómico y de carácter epidemiológico que se utiliza para medir los costes de la enfermedad a lo largo del tiempo de los casos diagnosticados en un determinado año. En este enfoque, el valor actual de los costes sanitarios directos e indirectos que genera la incidencia de enfermedad se asignan al año en el que se diagnostica la enfermedad (año de referencia) (76).

Este tipo de estudios se considera más apropiado para determinar el coste en las distintas fases de la enfermedad estudiada, pudiendo ser útil en la planificación de intervenciones específicas en ciertas fases de la enfermedad (83). Estos estudios, además, sirven como punto de partida para otros estudios de coste-efectividad de alternativas preventivas y de tratamiento.

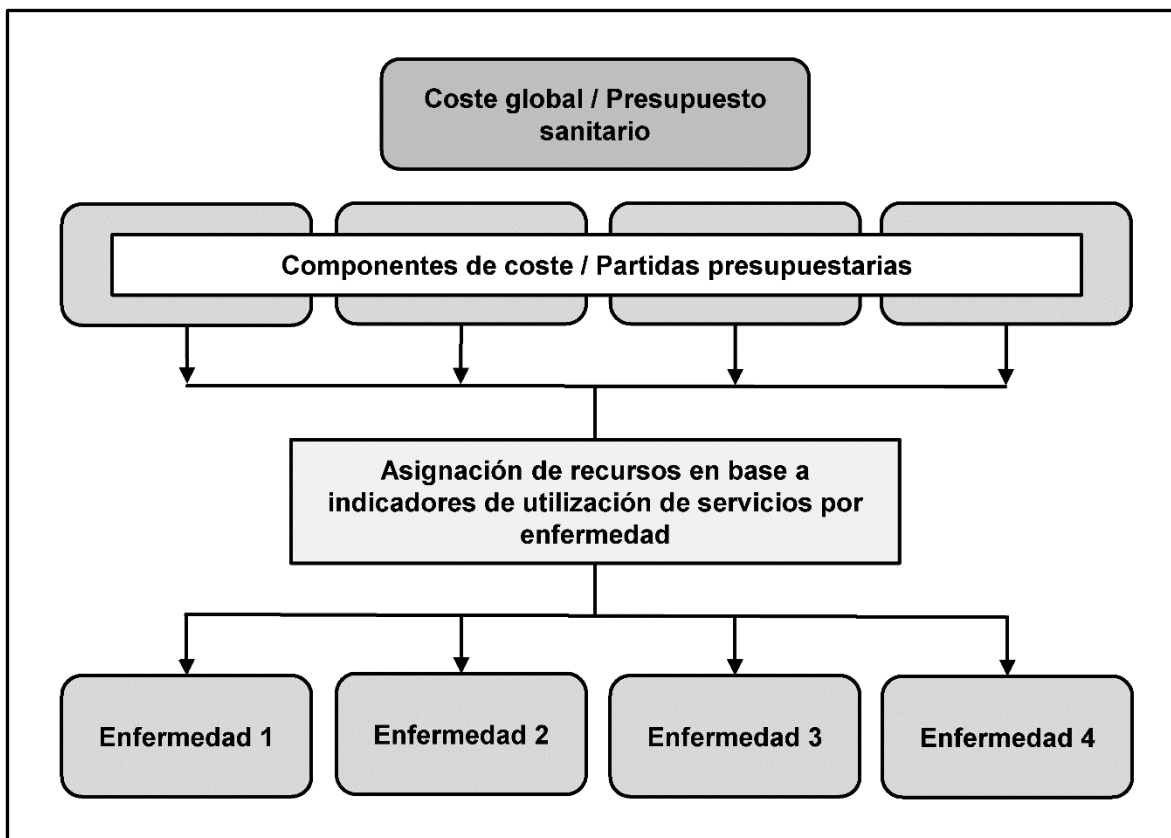
La diferencia principal entre los métodos de la prevalencia e incidencia se basa en la referencia temporal del estudio, ya sea un periodo de tiempo determinado (prevalencia) o toda la vida del paciente (incidencia). Los estudios de prevalencia sirven para evaluar la carga económica de una enfermedad, es decir, qué parte del gasto sanitario de un país es atribuible a una determinada enfermedad, mientras que los estudios de incidencia se consideran una primera fase en la evaluación de intervenciones de prevención o de tratamiento.

3.1.3.2. Método de 'top-down' y de 'bottom-up'

Otra diferencia existente entre los dos enfoques es que el enfoque de la prevalencia generalmente requiere una estimación de tipo top-down, asignando proporciones del total de gasto sanitario en diversas categorías de enfermedades, mientras que el enfoque de la incidencia requiere una estimación de los costes bottom-up (76,83).

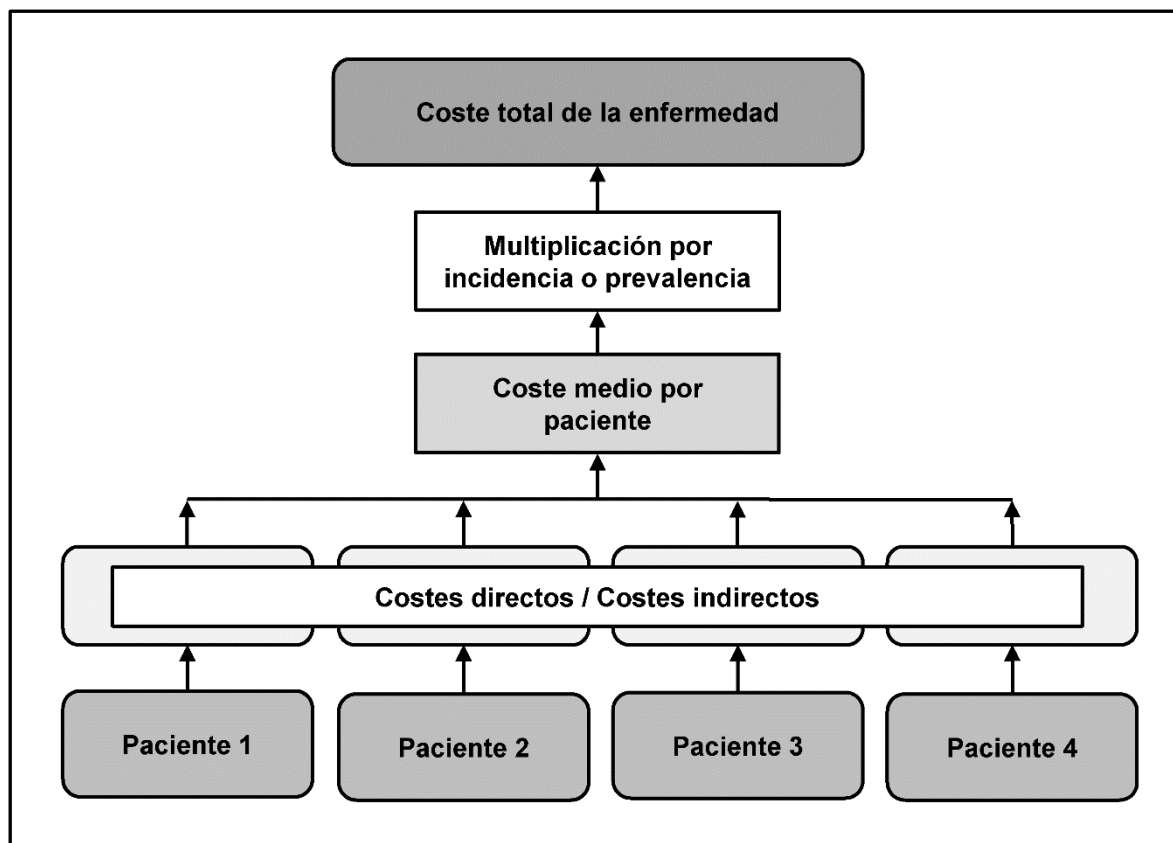
El enfoque del top-down consiste en asignar el total de gasto sanitario por tipo de cuidados o componente de coste (cuidados hospitalarios, farmacia, etc) entre las diferentes categorías de enfermedad (Figura 4). Por otro lado, en el enfoque de bottom-up, la estimación de costes se realiza en dos etapas: en primer lugar se estima la cantidad de recursos utilizados y en segundo lugar se estiman los costes unitarios de estos recursos. Los costes se obtienen a partir de la multiplicación de las cantidades con sus respectivos costes unitarios. El tipo de fuentes de información necesaria dependerá del objetivo del estudio. En un estudio exhaustivo, las encuestas a nivel poblacional pueden proveer información sobre la utilización de recursos. En estudios más limitados,

Figura 4. Método top-down de estimación de costes de la enfermedad



Fuente: Adaptado de Larg et al., 2011 (83)

Figura 5. Método bottom-up de estimación de costes de la enfermedad



Fuente: Adaptado de Larg et al., 2011 (83)

se puede optar por recoger la información de fuentes primarias. Finalmente, el coste de la enfermedad se obtiene a partir de la estimación del coste promedio del tratamiento multiplicado por la prevalencia o incidencia de la enfermedad (Figura 5).

Una de las ventajas de los estudios top-down es que al asignar un gasto total entre diferentes enfermedades, se asegura que la suma de costes de las distintas enfermedades sea igual al gasto sanitario total, mientras que el gasto total calculado a partir de estimaciones bottom-up puede mayor al gasto sanitario total (76). Sin embargo, las estimaciones top-down llevan a una mala asignación de costes debido a que el uso de presupuestos sanitarios puede sub o sobreestimar los costes directos sanitarios. En segundo lugar, la exclusión de categorías de costes que no están incluidas en los presupuestos (transporte, cuidado informal, etc) puede sesgar las estimaciones de coste por enfermedad dado que las diferentes categorías de enfermedad pueden contener diferentes costes no sanitarios. Finalmente, todos los costes son asignados al diagnóstico principal. Este es un problema en el sentido que una proporción relevante de las altas

hospitalarias están relacionadas con distintas comorbilidades no relacionadas con la enfermedad de estudio.

3.1.3.3. Coste total versus coste incremental

Según el tipo de coste se puede distinguir dos tipos de estudios: aquellos que estiman el coste total o aquellos que estiman el coste incremental (84). Los estudios relacionados con el coste de la enfermedad total estiman el coste sanitario total de los pacientes diagnosticados de la enfermedad. En cambio, los segundos estiman el incremento en el coste que puede ser atribuible a la presencia de una determinada enfermedad.

Dentro de los estudios que estiman el coste total, se distingue entre aquellos que incluyen el coste médico total de los pacientes diagnosticados de una determinada enfermedad sin diferenciar aquellos costes médicos no estrictamente relacionados con la enfermedad, de aquellos que incluyen sólo los costes médicos relacionados con la enfermedad en cuestión (diagnóstico y tratamiento).

Los estudios que estiman el coste incremental utilizan un grupo control sin el diagnóstico de la enfermedad para llevar a cabo la estimación de costes, entre los que se incluyen métodos de regresión o de grupo control apareado. Los métodos de regresión derivan la estimación de coste del coeficiente estimado de una variable indicadora relacionada con el diagnóstico de la enfermedad. En los métodos de grupo control apareado, se identifican los casos diagnosticados de una enfermedad y luego se selecciona un grupo control apareado por ciertas características demográficas y/o clínicas sin el diagnóstico del cáncer. En este método el coste de la enfermedad se estima a partir de la diferencia entre el coste médico medio (incluyendo los costes médicos no relacionados con la enfermedad) de los pacientes diagnosticados de la enfermedad y el coste médico medio de los individuos del grupo control.

El método más sencillo es aquel que utiliza el coste médico total de los pacientes diagnosticados de una determinada enfermedad sin diferenciar si los costes médicos están o no relacionados con la enfermedad, ya que sólo requiere del diagnóstico de la enfermedad. Este método se puede utilizar en el caso de que una enfermedad no tenga costes sanitarios no relacionados con la enfermedad muy significativos. El caso contrario, conlleva a una sobreestimación del coste. En cambio, el método que solo incluye los costes relacionados con la enfermedad puede subestimar el coste de la enfermedad si no se incluyen todos los componentes relevantes. Tampoco siempre está claro que

proporción de los costes del tratamiento pueden ser atribuidos a la enfermedad o a una comorbilidad.

Tanto los métodos de regresión como los de grupo control apareado proveen herramientas para aislar los costes estrictamente relacionados con la enfermedad y, en principio, proveen estimaciones más precisas del coste de la enfermedad. Aunque la aplicación del método del grupo control apareado puede llevar a una sobreestimación de los costes, aún habiendo seleccionado el grupo control apareado por comorbilidades, ya que éstas no son los únicos factores confusores. Para el control de los factores confusores, el método de regresión utiliza otros mecanismos pero, si éstos no son incorporados de forma correcta (como por ejemplo si el modelo está sub especificado), el método produce estimadores sesgados del coste de la enfermedad. Asimismo, también se produciría sesgo si las propiedades de la distribución de coste no fueran tenidas en cuenta en la estimación (84), como puede ser el caso de enfermedades progresivas en las que los costes y la severidad de la enfermedad no están linealmente correlacionadas.

3.1.3.4. Estudios retrospectivos y prospectivos

Dependiendo de la relación temporal entre el inicio del estudio y la recolección de datos, los estudios pueden ser retrospectivos o prospectivos.

En los estudios retrospectivos, todos los eventos de interés ya han ocurrido cuando el estudio comienza. Por el contrario, en los estudios prospectivos los eventos de interés todavía no han ocurrido al inicio del estudio, de manera que la recolección de datos se realiza a lo largo del seguimiento del paciente. Tanto los estudios de prevalencia como los de incidencia se pueden realizar de forma retrospectiva o prospectiva.

Desde el punto de vista de la evaluación de costes de la enfermedad, la mayor ventaja de los estudios retrospectivos es que son menos costosos y se pueden llevar a cabo en un periodo más corto, ya que los eventos de interés ya han ocurrido al comienzo del estudio. El estudio retrospectivo es particularmente eficiente en la evaluación de enfermedades que tienen una larga duración y requieren muchos años para alcanzar los eventos de interés. Aunque, este tipo de estudios sólo se pueden llevar a cabo cuando está disponible la información necesaria.

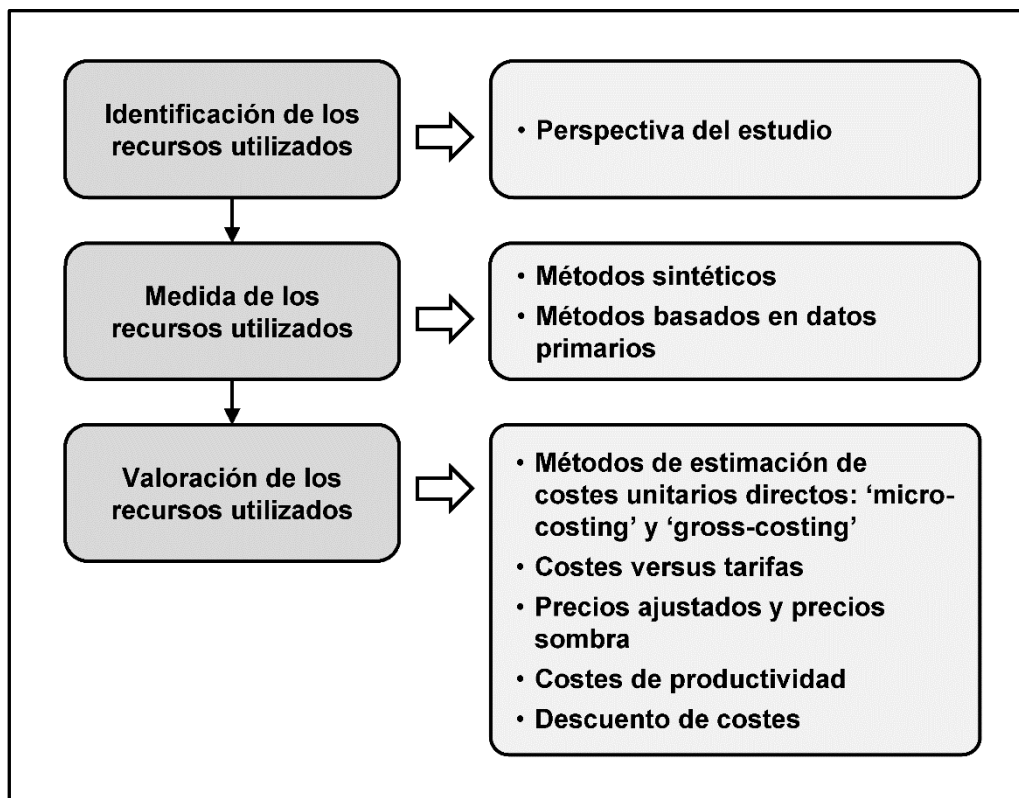
3.1.4. Fases en la medición de costes

La evaluación de costes implica el desarrollo de tres fases: la identificación, la medición y la valoración de los recursos utilizados (Figura 6) (83,85,86).

3.1.4.1. Identificación de los recursos utilizados

La identificación consiste en listar los recursos que serán incluidos en la evaluación. La perspectiva adoptada en el estudio determina el tipo de costes a incluir en la evaluación. La utilización de una perspectiva social implica la inclusión de todos los costes con independencia de quién los soporte, mientras que la adopción de perspectivas más limitadas supone un ámbito de valoración de los recursos más reducido. Así por ejemplo, los costes de desplazamiento y de espera a cargo del paciente no son relevantes desde la perspectiva del sistema sanitario.

Figura 6. Fases en la medición de costes



Fuente: Elaboración propia

3.1.4.2. Medida de los recursos utilizados

Los recursos se miden a partir del número de visitas al médico, días de estancia en el hospital, número de pruebas de laboratorio, etc. consumidos en cada una de las categorías identificadas previamente. Para cuantificar la utilización de los recursos pueden utilizarse métodos basados en datos primarios o métodos sintéticos. Los métodos basados en datos primarios utilizan fuentes de información específicas para el estudio, obtenidas generalmente en el marco de un ensayo clínico o de un estudio específico de evaluación prospectivo y proporcionan una medida más exhaustiva, detallada y desagregada de los recursos empleados. Por su parte, los métodos sintéticos recurren a fuentes de información secundarias, como bases de datos clínico-administrativas o revisiones retrospectivas, pero proporcionan un menor nivel de detalle sobre los recursos consumidos.

3.1.4.3. Valoración de los recursos utilizados

La valoración consiste en asignar un precio a los recursos utilizados. Para ello, es necesario multiplicar los precios por las cantidades estimadas en la fase anterior. La valoración de los recursos utilizados se debería establecer en referencia a su coste de oportunidad. Sin embargo, los precios o tarifas en el sector sanitario generalmente no reflejan el coste de oportunidad de los servicios sanitarios. Por lo que existen distintos métodos para determinar los costes de oportunidad a través de un análisis de coste de forma separada.

Por otro lado, los precios utilizados deben ser representativos del entorno en el cual se realiza el estudio de costes. Se debe tener en cuenta que el precio de los recursos consumidos puede ser distinto según el ámbito geográfico, el tipo de institución y el tipo de paciente atendido, sobre todo cuando se recurre a datos procedentes de otros estudios para asignar precios unitarios.

a. Métodos de estimación de costes unitarios directos

Existen dos métodos que pueden ser utilizados para estimar el coste unitario de los recursos: enfoque de micro-costing y enfoque de gross-costing (76). En el primer enfoque, el coste de un recurso o servicios puede ser estimado a partir de la suma de los costes de cada componente que contribuye a la prestación de ese servicio. Por ejemplo, para obtener el coste de un alta hospitalaria, se suman los costes de personal, fármacos,

pruebas, costes de hostelería, etc. Es un enfoque de tipo bottom-up. Por otro lado, el enfoque gross-costing es de tipo top-down, ya que el coste de un servicio se estima a partir de componentes de coste más agregados (productos intermedios) y se obtiene dividiendo el coste total de una unidad de servicio (por ejemplo, un servicio hospitalario) por el número total de productos intermedios o servicios (por ejemplo, estancias hospitalarias) producidos en un periodo de tiempo.

El nivel de precisión es diferente en ambos casos. El resultado del enfoque de micro-costing es el coste real de un servicio, mientras que el resultado del enfoque de gross-costing es el coste promedio. Así pues, el enfoque de micro-costing es muy preciso, pero sin embargo, es muy costoso y su uso extensivo puede no compensar los beneficios derivados de tal nivel de detalle. Aun así, es el enfoque preferible debido a que explica las funciones de coste y de producción relacionadas con el servicio que se quiere evaluar y, por ello, se puede analizar las diferentes pautas de tratamiento.

b. Costes versus tarifas

Los costes unitarios deben reflejar los costes de oportunidad. En varias situaciones, las tarifas pueden no ser útiles. En primer lugar, las tarifas pueden no cubrir los costes, cuando por ejemplo los costes de inversión se financian separadamente. Por otro lado, las tarifas asociadas a ciertos productos (por ejemplo, los días de estancia) son meramente vehículos para la asignación de presupuestos a los proveedores de salud sin tener relación con los costes reales de esos productos.

Se recomienda utilizar las tarifas en casos en los que existe una clara indicación que la tarifa de un servicio representa una razonable aproximación de los costes reales y si el servicio en cuestión representa solamente una proporción baja del coste total. En otros casos, el coste unitario debe considerarse en detalle (86).

c. Precios ajustados y precios sombra

En aquellas situaciones en las cuales las imperfecciones del mercado ocasionan que los precios no reflejen los costes de oportunidad de los recursos, o no existan precios observables en el mercado o tarifas para valorar los recursos (por ejemplo, el tiempo del cuidado informal), en la valoración de los recursos se deben emplear precios ajustados o precios sombra a partir de diversos métodos propuestos en evaluación económica (85,86).

d. Costes de productividad

Para la valoración de las pérdidas de productividad ocasionadas por la morbilidad o la mortalidad, existen dos enfoques alternativos: el del capital humano y el de los costes de fricción. El primero, considera que los costes indirectos están determinados por la pérdida potencial de producción debida a la reducción del tiempo de trabajo remunerado, utilizándose los salarios como medida de esta pérdida. Mientras que el enfoque de los costes de fricción considera el coste de reemplazar al trabajador ausente, y proporciona una estimación inferior de los costes de productividad que el enfoque del capital humano (85).

f. Descuento de costes

Los individuos no son indiferentes respecto al momento del tiempo en que ocurren los costes, dado que prefieren retrasar los costes lo más posible en lugar de soportarlos hoy. Para incorporar esta preferencia temporal en el estudio, es necesario convertir los costes futuros a su valor actual, es decir, expresarlos en unidades equivalentes a los valores monetarios del año que se elige como de referencia (actualización de costes). Para ello, los costes futuros se ajustan por una tasa de descuento que refleja esta la preferencia temporal (85).

3.1.5. Modelización del coste a largo plazo

Los costes a largo plazo se definen como el coste acumulado desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de éxitus del paciente. Pero en las estimaciones de costes, algunos pacientes no son seguidos hasta el momento de su muerte, es decir, la información de costes está censurada (87,88). Sin embargo, este punto introduce un problema: el coste total es subestimado cuando su estimación se basa en la muestra completa de casos censurados y no censurados, dado que no están contemplados los costes en que incurrirán los pacientes censurados después del momento de censura.

Por otro lado, si la estimación de los costes a largo plazo se basa únicamente en los pacientes que no están censurados (éxitus), el estimador correspondiente estará sesgado debido a que los pacientes no censurados están generalmente asociados a tiempos de supervivencia menores. Por lo tanto, la presencia de datos censurados lleva a estimaciones sesgadas si las técnicas apropiadas no son utilizadas.

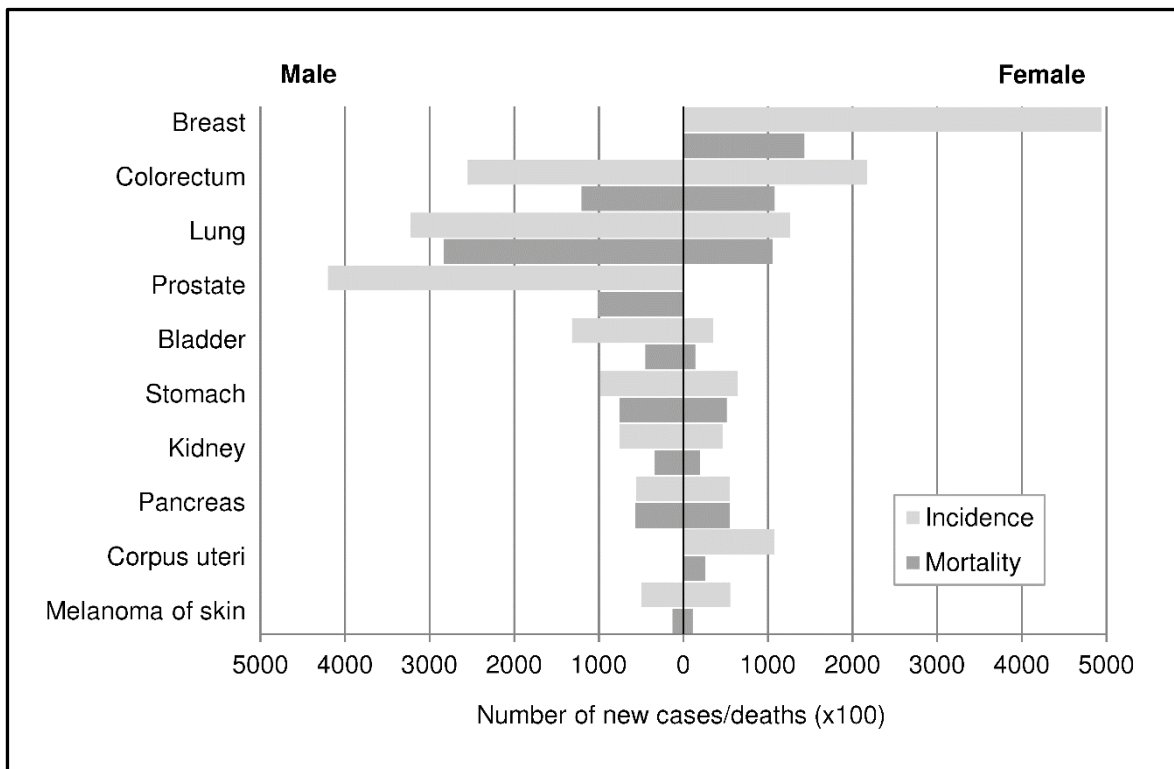
Para el manejo de datos censurados, algunos investigadores han aplicado técnicas del análisis de supervivencia (89). El uso del análisis Kaplan-Meier sobre los costes acumulados conlleva un sesgo dado que el requerimiento de independencia de los tiempos de censura y de éxitos no se cumple (90,91). Por esta razón, se han propuesto en la literatura un número de técnicas alternativas para la estimación del coste medio en presencia de censura (88,90,92,93), como es el estimador no paramétrico propuesto por Lin et al. (90).

3.2. Costes del cáncer de pulmón

3.2.1. Incidencia, mortalidad y tratamiento del cáncer de pulmón

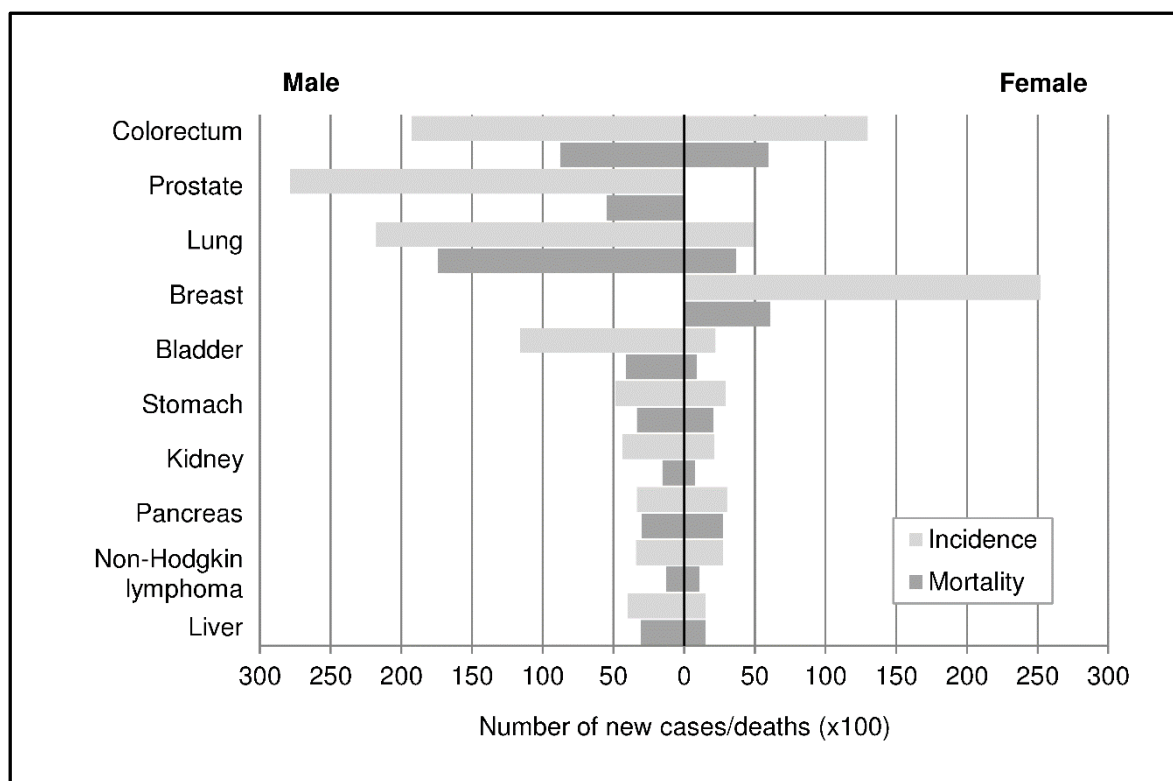
En Europa, el cáncer de pulmón representa el tercer tipo de cáncer más frecuente y es la causa más común de muerte por cáncer, con 353.460 muertes en 2012. En España, representa el tercer tipo de cáncer más frecuente diagnosticado, con 32.240 nuevos casos diagnosticados y 21.120 muertes por la enfermedad cada año (Figuras 7-8) (1).

Figura 7. Estimación de incidencia y mortalidad en Europa según tumor y sexo, 2012 (número de casos)



Fuente: Ferlay et al., 2013 (6)

Figura 8. Estimación de incidencia y mortalidad en España según tumor y sexo, 2012 (número de casos)



Fuente: Ferlay et al., 2013 (6)

En los últimos años, se han desarrollado nuevos medicamentos para el tratamiento del cáncer de pulmón, prometiendo potenciales avances de los resultados del paciente (94). Entre éstos se pueden mencionar el anticuerpo monoclonal bevacizumab, el erlotinib o el crizotinib, todos utilizados en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

3.2.2. Costes del cáncer de pulmón

Existen muy pocos estudios exhaustivos sobre el uso de recursos y costes asociados a los pacientes con cáncer de pulmón en la práctica clínica en España o internacional. En los últimos diez años, varios estudios han examinado los costes del tratamiento del cáncer de pulmón, pero están basados en pautas o recomendaciones terapéuticas antiguas (95,96) o en protocolos clínicos simplificados (97). Dado que los medicamentos introducidos recientemente han aumentado significativamente el coste del tratamiento (98), algunos estudios se han centrado en los tratamientos de quimioterapia o en una fase específica de la enfermedad (99–103).

En el estudio realizado por Luengo-Fernandez et al. (67) se evaluó el coste del cáncer y en particular, del cáncer de mama, colorrectal, pulmón y próstata en los países europeos (EU-27) para el año 2009. Los autores evaluaron los costes de atención primaria, ambulatoria, urgencias y hospitalaria y fármacos. También estimaron el coste de morbilidad (costes asociados a una pérdida temporal o permanente del empleo), mortalidad (pérdidas de productividad producidas por la muerte) y del cuidado informal. El coste del cáncer de pulmón fue el más alto (€18.800 millones, el 15% en el coste total del cáncer).

La mayoría de estos estudios han analizado los componentes de costes, pero sus resultados no son directamente comparables entre sí debido a que la utilización de recursos no se clasifica en las mismas categorías de costes. En el estudio realizado por Kang et al. (104), el peso relativo de los costes de la quimioterapia en el coste medio total por paciente en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas varían desde un 5% en estadio I hasta un 33% en el estadio IV. Sin distinguir por tipo de histología, en el estudio realizado por Dedes et al. (96) se encontró que el principal componente de coste correspondió a la hospitalización (71% del coste total). También encontraron que la quimioterapia era responsable del 14% del coste total.

Sólo unos pocos estudios han analizado el coste hospitalario del tratamiento del cáncer de pulmón según el estadio al momento del diagnóstico (95,96,104,105). En el estudio realizado por Demeter et al. (95) no hubo una correlación clara entre el coste medio por paciente y el estadio al momento del diagnóstico. En el estudio llevado a cabo por Fleming et al. (105), los investigadores encontraron que el estadio en el momento del diagnóstico tuvo una influencia significativa en el coste del diagnóstico, tratamiento y el coste medio total por paciente. Así, los costes fueron menores cuando el diagnóstico de la enfermedad se realizaba en una fase avanzada, lo que refleja la supervivencia más corta y menor tolerancia al tratamiento agresivo en estos pacientes, así como las opciones de tratamiento más limitadas de que disponen. El aumento de los costes en fases avanzadas de la enfermedad también se han observado en otros estudios (104).

El estudio realizado por la Isla et al. (97) analizaron los patrones de tratamiento, el uso de los recursos y los costes de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado y se basó en las recomendaciones de consenso de los diferentes esquemas de quimioterapia. Los resultados reportados no se basan en la práctica clínica, sino más bien en los costes teóricos de la quimioterapia en fase avanzada, y no tienen en cuenta la variabilidad de la práctica clínica.

Otro estudio llevado a cabo por Abal Arca et al. (103) analizaron los costes de diagnóstico de cáncer de pulmón. Ellos encontraron que el coste medio para el diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas fue 5.070 euros, mientras que el coste de diagnosticar cáncer de pulmón de células pequeñas fue de 3.692 euros. El estudio se limitó a los casos diagnosticados en un hospital universitario de la ciudad de Ourense, por lo que estos altos valores pueden reflejar patrones de diagnóstico específicos de ese hospital.

3.3. Costes del cáncer colorrectal

3.3.1. Incidencia, mortalidad y tratamiento del cáncer colorrectal

En Europa, el cáncer colorrectal representa el segundo tipo de cáncer más frecuente (13,0% en el total de cánceres incidentes) y es la segunda causa de muerte por cáncer más importante (anterior Figura 7) (1). En España, representa el primer tipo de cáncer más frecuente (15,0%) y el segundo en mortalidad tanto en hombres como en mujeres (anterior Figura 8) (1). En Cataluña, el cáncer colorrectal también es la segunda causa de muerte por cáncer más importante (106) y representa un 16,2% del total de cánceres incidentes (con 5.903 nuevos casos) según los datos de los registros de cáncer de Tarragona y Girona del año 2010.

Hasta finales de la década de los 90, el tratamiento del cáncer colorrectal se ha basado en una combinación de cirugía, radioterapia en el cáncer rectal y quimioterapia con fluorouracilo administrado de forma complementaria a la cirugía o bien en enfermedad avanzada. Durante la siguiente década, la introducción de irinotecán y de oxaliplatino implicó un punto de inflexión en el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico. En los últimos años, la asociación de quimioterapia con los anticuerpos monoclonales bevacizumab, cetuximab y panitumumab ha abierto una nueva línea de tratamiento en el cáncer colorrectal metastásico, así como el tratamiento con cirugía laparoscópica y la consolidación de la disección del mesorrecto (107–110). Sin embargo, dado el elevado precio de estos nuevos fármacos, su introducción ha causado un continuo incremento en el coste del tratamiento y un creciente cuestionamiento sobre la viabilidad de su financiación en el sistema público de salud (111,112).

3.3.2. Costes del cáncer colorrectal

En este contexto, determinar el coste que representa el tratamiento del cáncer colorrectal permite un mejor conocimiento del impacto de esta enfermedad, permite realizar

comparaciones con otros países y, además, permite realizar proyecciones de costes en el futuro. Asimismo, el conocimiento de los costes específicos del cáncer colorrectal por estadio de enfermedad provee importante información para los análisis coste-efectividad de distintas iniciativas preventivas o alternativas de tratamiento.

A pesar de que los resultados que se obtienen en cáncer colorrectal dependen también del tratamiento que reciben los pacientes, el indicador pronóstico más importante es el estadio patológico al momento del diagnóstico de la enfermedad (113,114).

En los últimos 15 años, diversos estudios han estimado el coste del tratamiento del cáncer colorrectal (67,115–132), con distintos objetivos y metodologías y en distintos contextos internacionales.

En el estudio realizado por Luengo-Fernandez et al. (67) se evaluó el coste del cáncer y en particular, del cáncer de mama, colorrectal, pulmón y próstata en los países europeos (EU-27) para el año 2009. Los autores evaluaron los costes de atención primaria, ambulatoria, urgencias y hospitalaria y fármacos. También estimaron el coste de morbilidad, mortalidad y del cuidado informal. El coste del cáncer estimado fue de €126.000 millones en 2009, de los cuales un 40% (€51.000 millones) se correspondían a atención sanitaria. El coste del cáncer colorrectal fue estimado en €13.100 millones, correspondiente a un 10% del coste total estimado. En el estudio se utilizó una aproximación top-down, en la cual los criterios de imputación de costes a enfermedad utilizados son poco apropiados para obtener información de costes que sirvan para analizar variabilidad de la práctica clínica.

La mayoría de los autores que han estimado el coste del tratamiento del cáncer colorrectal según estadio al momento de diagnóstico de la enfermedad, han encontrado una correlación positiva entre estas dos variables hasta el estadio III, con un ligero decremento en el estadio IV (116–122,124). La estimación de los costes medios por paciente según el estadio al momento del diagnóstico obtenida en la mayoría de los estudios fueron realizadas en pacientes con diagnóstico de 10 años de anterioridad y/o que tenían un tiempo de seguimiento menor, y solo contemplaban costes del tratamiento inicial y del seguimiento sin incluir el coste del tratamiento de las recidivas, a excepción del estudio realizado por Tilson et al. (126), en el que se realizó una estimación de costes de los primeros 5 años desde el diagnóstico mediante un modelo de decisión.

También existen diferencias entre el coste del cáncer de colon y de recto. En el estudio realizado por Delco et al. (119) se evaluó la utilización de recursos sanitarios y el coste

asociado en 83 pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal entre los años 1997-98 en el Hospital Universitario de Basel (Suiza), con un seguimiento de 3 años desde el diagnóstico de la enfermedad. Se observó que el coste medio por paciente de los casos diagnosticados de cáncer de recto era un 22% superior al cáncer de colon.

En diversos estudios (116,117,119,122,129,130), la cirugía-hospitalización es el principal componente del coste, en los que representa entre un 55,2% y un 72% en el coste total. También se ha constatado que durante la fase inicial del tratamiento, los mayores costes se deben a la cirugía. Durante la fase avanzada, los costes se concentran principalmente en la hospitalización, la quimioterapia y los cuidados paliativos (115,116,131,132).

En el estudio de Lang et al. (123) se encontró que el coste de la fase inicial era mayor que el correspondiente a la fase avanzada en todos los estadios. Por último, los estudios realizados por Delco et al. (119) y Warren et al. (130) respecto a que un gran porcentaje de los costes se produjeron dentro del primer año desde el diagnóstico.

La mayoría de estudios sobre costes del cáncer colorrectal están referidos a otros países y no son extrapolables a nuestro entorno dadas las diferencias existentes en la organización de los servicios sanitarios, las pautas clínicas y el coste de los diversos componentes de la atención médica. Existe poca evidencia de estudios similares en el contexto español. En los estudios de Corral et al. (133) y Casado et al. (134) se realizó un análisis de coste-efectividad y de impacto presupuestario de distintos tratamientos quimioterápicos en cáncer colorrectal avanzado. Estos estudios no estaban basados en la práctica clínica diaria. Se trata de costes calculados a partir de esquemas de quimioterapia consensuados en distintos hospitales españoles, que no tienen en cuenta la variabilidad de la práctica clínica. A excepción del trabajo realizado por Cots et al. (135) en el Hospital del Mar de Barcelona (IMAS) y por Corral et al. (136) en el Institut Català d'Oncologia, no existe información en nuestro contexto, por lo que se considera importante disponer de mayor conocimiento sobre costes de cáncer colorrectal como paso previo indispensable a una estimación de costes a largo plazo en Cataluña.

4. Presentación de los trabajos que conforman la tesis

Esta tesis doctoral está compuesta por cuatro trabajos originales publicados en forma de artículos científicos en revistas nacionales e internacionales indexadas en las áreas de "Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging", "Oncology", "Health Care Sciences & Services" y "Public, Environmental & Occupational Health".

Artículo 1. The impact of cancer incidence and stage on optimal utilization of radiotherapy: Methodology of a population based analysis by the ESTRO-HERO project
Borras JM, Barton M, Grau C, Corral J, Verhoeven R, Lemmens V, van Eycken L, Henau K, Primic-Zakelj M, Stroja P, Trojanowski M, Dyzmann-Sroka A, Kubiak A, Gasparotto C, Defourny N, Malicki J, Dunscombe P, Coffey M, Lievens Y
Radiother Oncol. 2015;116(1):45-50

Artículo 2. The optimal utilization proportion of external beam radiotherapy in European countries: An ESTRO-HERO analysis
Borras JM, Lievens Y, Dunscombe P, Coffey M, Malicki J, Corral J, Gasparotto C, Defourny N, Barton M, Verhoeven R, van Eycken L, Primic-Zakelj M, Trojanowski M, Strojjan P, Grau C
Radiother Oncol. 2015;116(1):38-44

Artículo 3. Estimation of lung cancer treatment cost based on a patient-level analysis in Catalonia (Spain)
Corral J, Espinàs JA, Cots F, Pareja L, Solà J, Font R, Borràs JM
BMC Health Serv Res. 2015;17:70

Artículo 4. Estimación del coste hospitalario del cáncer colorrectal en Cataluña
Corral J, Borras JM, Chiarello P, García-Alzorritz E, Macià F, Reig A, Mateu de Antonio J, Castells X, Cots F
Gac Sanit. 2015;29(6):437-44

5. Justificación de la unidad temática

En la actualidad el cáncer es una de las enfermedades con mayor relevancia en términos de salud pública en los países desarrollados. Esta enfermedad es una de las más frecuentes y la primera causa de muerte tanto en la Unión Europea como en España. Además, el cáncer lleva asociada una elevada carga de morbilidad. Esta tesis doctoral se desarrolla en el marco de la investigación de servicios sanitarios en oncología, profundizando en dos cuestiones relevantes en la planificación de la atención oncológica: la evaluación de la necesidad de radioterapia externa basada en la evidencia y el coste del tratamiento del cáncer.

La estimación de necesidades de radioterapia externa en Europa está basada en los datos de utilización óptima de la radioterapia externa procedente de la revisión de la evidencia llevada a cabo por el grupo australiano y su aplicación a los datos de incidencia de los países europeos teniendo en cuenta cuatro distribuciones de estadios (procedentes de los registros de cáncer europeos). Las diferencias de incidencia, tanto en números absolutos como en frecuencias relativas, son significativamente relevantes entre los países europeos, por lo que es crucial tener en cuenta estas discrepancias a la hora de estimar la proporción óptima para cada país y evaluar su impacto en el número absoluto de nuevos pacientes que requerirán radioterapia externa. Asimismo, es importante la evaluación de brecha existente entre la proporción de utilización óptima y la utilización real. La disponibilidad de estas estimaciones contribuirá a la planificación adecuada del equipamiento y los recursos profesionales dedicados al tratamiento del cáncer.

Por otro lado, dado el elevado precio de los nuevos tratamientos del cáncer, su introducción ha causado un continuo incremento en el coste del tratamiento y un creciente cuestionamiento sobre la viabilidad de su financiación en el sistema público de salud. En este contexto, determinar el coste que representa el tratamiento del cáncer permite un mejor conocimiento del impacto de esta enfermedad, permite realizar comparaciones con otros países y, además, permite realizar proyecciones de costes en el futuro. Asimismo, el conocimiento de los costes específicos del cáncer por estadio de enfermedad provee importante información para los análisis coste-efectividad de distintas iniciativas preventivas o alternativas de tratamiento.

Sin embargo, existen muy pocos estudios exhaustivos sobre el uso de recursos y costes asociados a los pacientes con cáncer de pulmón y colorrectal en la práctica clínica en

España o en el ámbito internacional (en el caso de cáncer de pulmón). Los estudios del coste según cada tipo de estrategia terapéutica y estadio en el momento del diagnóstico son fundamentales para evaluar el impacto de las innovaciones en nuevos tratamientos en oncología que pueden ser individualizados en el marco del coste total de la enfermedad y así estimar su contribución al incremento del gasto total del cáncer considerado.

Los datos ofrecidos en la tesis y sus análisis proporcionan elementos imprescindibles para un mejor conocimiento de los servicios sanitarios en oncología, su coste y las necesidades tanto en el entorno nacional como europeo, y además supone una contribución relevante para la planificación de la atención oncológica.

II. Hipótesis y objetivos

1. Hipótesis

Hipótesis general

Los sistemas de información actuales permiten valorar la necesidad en radioterapia externa basada en la evidencia y el coste del tratamiento del cáncer, aspectos claves para la evaluación de los servicios sanitarios en oncología.

Hipótesis específicas

Sobre la estimación de utilización óptima en radioterapia externa:

1. Es viable evaluar la necesidad en radioterapia externa, medida en términos de la proporción de utilización óptima de radioterapia externa basada en la evidencia a nivel nacional, a partir de la combinación de indicaciones de tratamiento, distribución de incidencia y estadios a nivel poblacional.
2. La frecuencia relativa de los tumores y de los estadios tienen un impacto en la proporción de utilización óptima de la radioterapia externa en cada país.
3. Existe una brecha entre la estimación óptima de utilización y la utilización real entre países que tiene consecuencias relevantes en la planificación de recursos en oncología radioterápica.

Sobre la estimación de costes en cáncer, usando el cáncer de pulmón y colorrectal como estudios de casos:

4. Los sistemas de información actuales permiten valorar la evolución del proceso asistencial en cáncer de pulmón y colorrectal y su coste asociado.
5. El coste de la atención asistencial del cáncer de pulmón y colorrectal se relaciona con el estadio en el cual es diagnosticado.
6. Existe gran variabilidad en el coste medio por paciente de la atención del cáncer de pulmón y colorrectal según el estadio al momento del diagnóstico.
7. El impacto del coste del tratamiento en fase avanzada de la enfermedad tiene cada vez más importancia con relación a la fase inicial del tratamiento en cáncer colorrectal.

2. Objetivos

Objetivo general

El objetivo general de esta tesis doctoral es estimar la necesidad de radioterapia externa basada en la evidencia y el coste del tratamiento en oncología

Objetivos específicos

Los objetivos específicos trabajados en los diferentes estudios son los siguientes:

Sobre la estimación de utilización óptima en radioterapia externa:

1. Estimar la proporción de utilización óptima de pacientes que debería recibir radioterapia externa por tumores y globalmente en los 40 países europeos
2. Evaluar el impacto de la frecuencia relativa de los tumores y de la distribución de estadios al momento del diagnóstico a nivel poblacional, para la estimación de utilización óptima
3. Estimar la brecha existente entre la utilización de radioterapia externa actual y la óptima

Sobre la estimación de costes en cáncer:

4. Estimar el coste clínico de la atención hospitalaria del cáncer de pulmón
 - 4.1. Construir un modelo que integre todo el proceso de atención del cáncer de pulmón, de manera que consten todos los episodios y sus características clínicas y asistenciales, los actos asistenciales básicos asociados a los mismos y sus costes
 - 4.2. Estimar el coste clínico de la atención hospitalaria del cáncer de pulmón por histología, estadio TNM y tipo de coste
 - 4.3. Analizar la variabilidad de la práctica clínica en el tratamiento del cáncer de pulmón y su impacto en costes
5. Estimar el coste clínico de la atención hospitalaria del cáncer colorrectal
 - 5.1. Construir un modelo que integre todo el proceso de atención del cáncer colorrectal, de manera que consten todos los episodios y sus

características clínicas y asistenciales, los actos asistenciales básicos asociados a los mismos y sus costes

- 5.2. Determinar las distintas fases de evolución (inicial, seguimiento y avanzada) del tratamiento del cáncer colorrectal mediante algoritmos que se basen en la propia información clínica y asistencial
- 5.3. Estimar el coste clínico de la atención hospitalaria del cáncer colorrectal por estadio TNM, tipo de coste y fase de evolución de la enfermedad
- 5.4. Analizar la variabilidad de la práctica clínica en el tratamiento del cáncer colorrectal y su impacto en costes

III. Métodos y resultados

1. Artículo 1

Titulo: The impact of cancer incidence and stage on optimal utilization of radiotherapy: Methodology of a population based analysis by the ESTRO-HERO project

Autores: Borrás JM, Barton M, Grau C, Corral J, Verhoeven R, Lemmens V, van Eycken L, Henau K, Primic-Zakelj M, Stroja P, Trojanowski M, Dyzmann-Sroka A, Kubiak A, Gasparotto C, Defourny N, Malicki J, Dunscombe P, Coffey M, Lievens Y

Revista: Radiother Oncol. 2015;116(1):45-50

Factor de impacto (2014): 4,363 (D1, posición 11/125 en la categoría Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging y Q1, posición 45/211 en la categoría Oncology)

Resumen

Background and purpose: The impact of differences in the distribution of major cancer sites and stages at diagnosis among 4 European countries on the optimal utilization proportion (OUP) of patients who should receive external beam radiotherapy was assessed within the framework of the ESTRO-HERO project.

Materials and methods: Data from Australian Collaboration for Cancer Outcomes Research and Evaluation (CCORE) were used. Population based stages at diagnosis from the cancer registries of Belgium, Slovenia, the Greater Poland region of Poland, and The Netherlands were used to assess the OUP for each country. A sensitivity analysis was carried out.

Results: The overall OUP by country varied from the lowest of 48.3% in Australia to the highest of 53.4% in Poland; among European countries the variation was limited to 3%. Cancer site specific OUPs showed differences according to the variability in stage at diagnosis across countries. The most important impact on the OUP by country was due to changes in relative frequency of tumours rather than stage at diagnosis.

Conclusions: This methodology can be adapted using European data, thus facilitating the planning of resources required to cope with the demand for radiotherapy in Europe, taking into account the national variability in cancer incidence.



ESTRO-HERO survey

The impact of cancer incidence and stage on optimal utilization of radiotherapy: Methodology of a population based analysis by the ESTRO-HERO project



Josep M. Borrás^{a,*}, Michael Barton^b, Cai Grau^c, Julieta Corral^d, Rob Verhoeven^e, Valery Lemmens^e, Liesbet van Eycken^f, Kris Henau^f, Maja Primic-Zakelj^g, Primoz Strojjan^h, Maciej Trojanowskiⁱ, Agnieszka Dyzmann-Srokaⁱ, Anna Kubiakⁱ, Chiara Gasparotto^j, Noemie Defourny^j, Julian Malicki^k, Peter Dunscombe^l, Mary Coffey^m, Yolande Lievensⁿ

^a University of Barcelona, Spain; ^b CCORE, Ingham Institute for Applied Medical Research, UNSW, Liverpool, Australia; ^c Aarhus University Hospital, Denmark; ^d Doctoral Programme in Public Health, Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Preventive Medicine and Public Health, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain; ^e The Netherlands Cancer registry/Netherlands Comprehensive Cancer Organisation, The Netherlands; ^f Belgian Cancer Registry, Brussels, Belgium; ^g Cancer registry, Institute of Oncology Ljubljana, Slovenia; ^h Dept. of Radiation Oncology, Institute of Oncology Ljubljana, Slovenia; ⁱ Cancer Registry, Greater Poland Cancer Centre, Poznan, Poland; ^j European Society for Radiotherapy and Oncology, Belgium; ^k Electroradiology Dep. University of Medical Sciences, Greater Poland Cancer Centre, Poznan, Poland; ^l University of Calgary, Canada; ^m Trinity College, Dublin, Ireland; ⁿ Ghent University Hospital, Belgium

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 March 2015

Accepted 29 April 2015

Available online 19 May 2015

Keywords:

Radiotherapy

Optimal utilization

Cancer incidence

Stage

Cancer registry

ABSTRACT

Background and purpose: The impact of differences in the distribution of major cancer sites and stages at diagnosis among 4 European countries on the optimal utilization proportion (OUP) of patients who should receive external beam radiotherapy was assessed within the framework of the ESTRO-HERO project.

Materials and methods: Data from Australian Collaboration for Cancer Outcomes Research and Evaluation (CCORE) were used. Population based stages at diagnosis from the cancer registries of Belgium, Slovenia, the Greater Poland region of Poland, and The Netherlands were used to assess the OUP for each country. A sensitivity analysis was carried out.

Results: The overall OUP by country varied from the lowest of 48.3% in Australia to the highest of 53.4% in Poland; among European countries the variation was limited to 3%. Cancer site specific OUPs showed differences according to the variability in stage at diagnosis across countries. The most important impact on the OUP by country was due to changes in relative frequency of tumours rather than stage at diagnosis.

Conclusions: This methodology can be adapted using European data, thus facilitating the planning of resources required to cope with the demand for radiotherapy in Europe, taking into account the national variability in cancer incidence.

© 2015 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved. Radiotherapy and Oncology 116 (2015) 45–50

Radiotherapy is a key therapeutic approach in the multimodal treatment of cancer. The investment required to set up a radiotherapy facility, the time elapsed from the initial decision until the equipment is fully operational and the need for training highly skilled multi-professional teams are factors that have made the planning of radiotherapy a matter of discussion from a cancer policy making perspective. In order to proceed with such projects, the estimation of demand for radiotherapy is an essential component.

Classically, the demand for radiotherapy has been estimated as a percentage of the incident cancer cases with an adjustment for

re-treatment rates [1–3]. Traditionally the ‘50%’ estimate of incident cases benefitting from radiotherapy was the ‘ad hoc’ approach. However, this heuristic method has been replaced by three new approaches to the estimation of demand [4–9]:

- 1) an analysis of the utilization of radiotherapy in ‘optimal’ regions;
- 2) a criterion-based approach carried out for specific indications, and
- 3) an evidence-based evaluation of clinical guidelines, including all tumour sites with incidence of more than of 1%.

These approaches were reviewed within the framework of the QUARTS project [10]. The third approach was selected as being

* Corresponding author at: University of Barcelona – Hospital Duran i Reynals, Gran Via de l’Hospitalet, 199, 08908-Hospitalet del Llobregat, Barcelona, Spain.

E-mail address: jmborras@iconcologia.net (J.M. Borrás).

the most comprehensive due to its global coverage and the methodology used. An additional advantage of this approach is that the underlying data have been recently updated until 2012 [8]. This approach also allows for the calculation of the optimal utilization proportion (OUP) of external beam radiotherapy for all cancers together, a very convenient feature for planning purposes at the national or regional level. Using this updated model and Australian data on cancer incidence and stage, the authors obtained an optimal utilization proportion of 48.3% of all incident cancer cases in Australia that would benefit from radiotherapy during the course of the disease (excluding re-treatments, non-melanoma skin cancers and benign diseases).

In 2010 ESTRO initiated the HERO project (Health Economics in Radiation Oncology) with the aim of developing a knowledge-based model for the health economic evaluation of radiation oncology in different European countries [11]. Recently the current availability of equipment and staffing of radiotherapy services and of guidelines for planning purposes in individual European countries has been reported [12–14]. The next necessary component of the HERO project is to assess the evidence based demand for radiotherapy services in Europe, which is the objective of this study. This is pursued by adapting the Australian CCORE model to the epidemiological situation (distribution of major cancer sites and stages at diagnosis) in the European countries.

Materials and methods

The optimal utilization model is based on the careful review of the literature carried out for all tumour sites with more than 1% incidence by the Australian Collaboration for Cancer Outcomes Research and Evaluation (CCORE) group [7,8]. Briefly, the CCORE team reviewed all the relevant evidence based guidelines regarding indications for radiotherapy by tumour site and stage at diagnosis published by reputed national and international organisations and professional groups as well as other articles in the scientific literature, updated to 2012. An indication for radiotherapy was defined as meaning it was the treatment of choice because there was evidence that radiotherapy had a superior clinical outcome (measured by survival, quality of life, lower toxicity or better local control) compared to alternative modalities or no treatment, and the patient was fit enough to undergo treatment.

Based on the indications for radiotherapy for different cancer sites, the CCORE team developed a decision model to estimate, by tumour site and for all cancers overall, the proportion of patients for whom external beam radiotherapy should be recommended. In this way, the OUP defines the number of external beam courses of radiotherapy that should be foreseen for a certain cancer population (excluding re-treatments).

Pathway probabilities included the distribution of cancer incidence by tumour site, stage at diagnosis and relevant clinical characteristics of patients for each tumour. The structure of the decision trees for each cancer site as well as the evidence supporting each clinical alternative and the corresponding probability of occurrence are available in the original report [15]. It is necessary for the correct interpretation of the resulting OUPs that each patient is counted only once even if he or she subsequently required a re-treatment for the particular cancer. Brachytherapy indications were not considered in the present study but are available in the CCORE report.

A two-step approach

To assess the OUP of patients with an evidence-based indication for radiotherapy in European countries, epidemiological data from selected European countries were introduced into the CCORE decision trees. Two sets of information were used:

- i) country-specific distributions of cancer incidence by tumour site from the European Cancer Observatory for the year 2012, and
- ii) the stage at diagnosis as recorded in population-based cancer registries of the selected European countries.

Stage at diagnosis is collected for all cancer sites by only a few cancer registries [16], either due to the difficulties in ascertaining it in the clinical records or because of the resources required. Four population cancer registries were able to provide the data as required by the CCORE models: Belgium, the Netherlands, the Greater Poland region of Poland (covering about 10% of Poland [17]) and Slovenia. Data on stage correspond to the years 2010–11 for the Netherlands and Belgium, 2009–10 for Slovenia and 2010 for the Great Poland region. The average of two years was used when appropriate. Australian data were available for the year 2008 [18] and are used as a reference for comparison to assess the impact of changes in the distribution of cancer incidence or stage at diagnosis in the four European countries analysed. Cancer registries other than the four identified above were contacted, but were not able to provide stage data with sufficient detail or in a timely manner.

Sensitivity analysis

As there were missing values in the population based stage data, a sensitivity analysis was performed to examine the significance of these gaps. In addition to running the calculations on the stage data available, two other scenarios were also simulated: the worst case scenario, namely, assigning all the missing values to the most advanced stage considered for each tumour site; and the best case scenario where all missing cases were assigned to the earliest stage. In order to evaluate the independent impact of relative frequency of cancers compared to the impact of stage distribution on the OUP, we applied the stage distribution from the Australian data to the relative distribution of each of the European countries analysed here in the CCORE decision trees. All these calculations were carried out using TreeAge Pro software.

Results

Cancer incidence by tumour site

The distribution of cancer cases by tumour site among the four European countries analysed and Australia from 2012 is shown in Table 1. Differences by country among tumour sites were remarkable. For instance, breast cancer cases accounted for 16.1% of all cancers in the Netherlands and Belgium while in Poland it was only 10.5%; lung cancer also shows a marked difference of 8% (in this case, lower in Australia and higher in Poland). Perhaps most remarkable is the difference in incidence observed for prostate cancer (6.2% in Poland versus 18.4% in Australia).

Stage at diagnosis

In the annex ([Supplementary data available in the electronic version of this paper](#)), data on stage at diagnosis are shown for each cancer site consistent with the requirements of pathways adopted for CCORE decision trees. Significant differences can be observed. For instance, stage I–II oral cavity cancers showed a range from 30.6% in Poland to 52.4% in the Netherlands and there were also significant differences in stage distribution among the countries in the case of rectal cancer.

Optimal utilization proportion by country

Using the distribution of cancer incidence and the stage at diagnosis from each population-based cancer registry, the OUP by

Table 1
Distribution of cancer cases by tumour site (%).

Tumour	Australia	Belgium	Netherlands	Poland	Slovenia
Bladder	2.0	6.5	3.3	5.2	4.1
Brain	1.4	1.3	1.4	2.8	1.5
Breast	12.2	16.1	16.1	10.5	11.8
Cervix	1.0	1.1	0.9	2.6	1.9
Colon	8.4	8.3	9.2	6.7	7.5
Gall bladder	0.6	0.5	0.7	1.7	1.5
Head and neck	3.3	4.0	3.4	4.7	4.6
Lip	23.0	2.9	7.4	8.5	6.8
Oral cavity	24.0	31.8	33.8	20.1	28.2
Larynx	16.0	27.5	27.1	42.1	24.4
Oropharynx	17.0	14.5	11.1	9.3	18.4
Salivary gland	7.0	5.3	5.0	6.2	3.3
Hypopharynx	3.0	9.6	7.0	4.7	12.3
Paranasal sinus and Nasal cavity	5.0	4.6	5.7	3.8	4.4
Nasopharynx	3.0	2.1	2.5	3.2	2.0
Unknown primary	2.0	1.7	0.3	1.9	0.1
Kidney	2.3	2.2	2.3	3.7	2.7
Leukaemia	2.3	2.2	2.2	2.5	2.1
Lymphoid leukaemia	54.0	53.9	53.2	58.0	55.4
Myeloid leukaemia	46.0	46.1	46.8	42.0	44.6
Liver	1.2	0.8	0.5	1.2	1.6
Lung	9.0	11.7	13.1	17.0	12.7
Lymphoma	4.2	3.7	3.9	2.7	3.1
Hodgkin disease	12.0	13.1	13.2	23.4	16.2
Non-Hodgkin lymphoma	88.0	86.9	86.8	76.6	83.8
Melanoma	9.9	2.7	4.5	1.8	4.1
Myeloma	1.2	1.2	1.2	1.0	1.1
Oesophagus	1.2	1.5	2.0	0.9	1.0
Ovary	1.1	1.5	1.5	2.8	1.9
Pancreas	2.1	1.9	2.2	3.0	2.9
Prostate	18.4	15.4	11.9	6.2	9.2
Rectum	4.2	4.3	5.0	4.9	6.1
Stomach	1.8	2.3	2.6	4.7	5.0
Testis	0.8	0.5	0.8	0.7	1.0
Thyroid	1.8	1.1	0.6	1.4	1.4
Uterus	1.8	2.3	2.3	3.6	3.1
Vagina	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Vulva	0.3	0.3	0.4	0.3	0.5
Unknown primary	2.4	2.0	3.5	4.5	3.2
Other	5.0	4.8	4.5	2.8	4.2
Anus	5.0	4.4	3.8	7.9	5.0
Biliary	6.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Mesothelioma	11.0	8.4	13.2	4.9	7.4
Myelodysplastic Syndromes	18.0	30.5	27.5	2.5	29.3
Skin (non-melanoma, non SCC/BCC)	11.0	12.3	4.3	7.2	12.6
Small intestine	6.0	6.6	6.8	6.5	5.7
Soft tissue	8.0	11.4	14.3	19.5	11.8
Remaining rare cancers	35.0	26.3	30.1	51.5	28.2

country was estimated (Table 2 and Fig. 1). The overall OUP within each country, for which radiotherapy is indicated, varies from the lowest in Australia with 48.3% to the highest percentage of 53.4% in Poland, for an inter-country absolute variation of 5.1%. All four European countries included in this analysis showed a higher OUP of radiotherapy as compared to Australia.

The impact of varying stage distribution was evaluated using the frequency of tumours by country but including Australian stage data instead of country-specific data. The differences in the OUP between the two sets were minimal: Slovenia and Poland had a lower OUP using the Australian stage data, Belgium and The Netherlands had a higher OUP, with ranges between –1.3% and

+0.5% (Table 3). This suggests that with regard to the overall OUP estimation, the variability in the frequency of cancer distribution was more important than variability in stage.

Cancer specific OUP

The cancer specific OUP for each country showed differences according to the site and the stage at diagnosis. The most remarkable examples were cervical, rectal, vulva and pancreatic cancer (Table 2 and Fig. 1): these cancer types showed significant variability in case distribution among the different stages across the countries. For instance, in cervical cancer the lowest OUP was estimated for Slovenia with 62.4% of cancer cases being candidates for radiotherapy while in Poland the corresponding percentage was 82.3%. The higher proportion of early stage tumours in Slovenia and the higher percentage of advanced stages in Poland could explain this difference (Annex), which might be associated with screening uptake. The variation in OUP found in rectal cancer was also remarkable, with an OUP of 55.9% in the Netherlands and 72% in Poland, which again can be explained by the higher percentage of advanced cases in Poland (Annex). On the other hand, in some tumour sites such as breast or prostate cancer, in which variation in OUP might have a significant impact on RT services due to the high incidence and overall high utilization of radiotherapy, very similar results across countries were observed with variability of only 1.7–2.6% in the OUP.

Sensitivity analysis

In order to assess the potential impact of missing values in the stage at diagnosis data on the OUP calculation, a sensitivity analysis was carried out. As shown in Table 4, the differences in the overall OUP between scenarios are lower than 3% in all countries considered, with the least favourable scenario (Scenario 2) showing a slightly higher OUP than the most favourable scenario (Scenario 3) in all countries. The OUP by cancer type, however, shows a much larger variation in selected tumour sites, i.e. oesophagus and pancreatic cancer.

Discussion

The optimal utilization proportion (OUP) for external beam radiotherapy in the four European countries has been calculated using the distribution of cancer specific incidence by country and the population based stage at diagnosis. There was about 5.1% difference between the original Australian OUP and the highest European value observed in Poland. It is remarkable that the variation is only 3.1% among the European countries, although their epidemiological profiles showed significant differences both in the relative distribution of various tumour sites and stage at diagnosis. It therefore seems that the differences in both factors (frequency and stage) observed among these countries are compensating each other in some way, and this has resulted in a limited variation in the global value of the OUP of radiotherapy utilization. In fact, the largest systematic differences between Australia and the European countries are the higher proportions of colon cancer and melanoma in Australia, which reduce the demand for radiotherapy.

It is of interest that, according to our analysis, the most relevant factor in explaining the differences observed in OUPs is the relative frequency of cancers. Fortunately, the relevant frequency data are easily available from the estimations made by the European Cancer Observatory [19], while the less relevant in quantitative terms, stage data, are not available in many jurisdictions. This presents the opportunity of applying the methodology to the whole of Europe, even in the absence of widely available stage data. This is,

Table 2
Optimal utilization proportion by tumour site (expressed as % of incident cancer cases).

	Australia	Belgium	Netherlands	Poland	Slovenia	Range	
Bladder	46.6	47.1	49.4	50.7	46.7	46.6	50.7
Brain	80.1	92.0	89.1	80.1	90.7	80.1	92.0
Breast	87.2	86.2	87.0	87.3	85.6	85.6	87.3
Cervix	71.1	70.3	72.1	82.3	62.4	62.4	82.3
Colon	4.1	3.4	3.9	3.7	4.1	3.4	4.1
Gall bladder	16.5	20.4	16.0	13.3	11.7	11.7	20.4
Head and neck	73.9	82.8	78.8	84.4	83.2	73.9	84.4
Kidney	14.7	12.4	15.4	17.9	13.8	12.4	17.9
Leukaemia	3.9	3.0	3.6	4.9	3.4	3.0	4.9
Liver	-	-	-	-	-	-	-
Lung	77.1	76.9	78.0	77.7	81.9	76.9	81.9
Lymphoma	72.6	72.8	66.8	73.5	67.9	66.8	73.5
Melanoma	20.5	11.7	12.3	12.8	16.9	11.7	20.5
Myeloma	44.8	48.6	45.8	50.5	47.4	44.8	50.5
Oesophagus	70.7	72.6	74.0	76.5	72.9	70.7	76.5
Ovary	3.6	3.5	2.5	4.7	1.9	1.9	4.7
Pancreas	48.9	53.8	47.2	38.7	47.9	38.7	53.8
Prostate	58.4	58.5	59.7	61.0	58.7	58.4	61.0
Rectum	59.7	63.0	55.9	72.0	63.3	55.9	72.0
Stomach	27.3	30.4	28.0	26.6	28.3	26.6	30.4
Testis	7.0	3.4	6.5	7.9	7.1	3.4	7.9
Thyroid	3.7	5.9	9.4	6.5	4.5	3.7	9.4
Uterus	37.9	35.2	33.7	43.3	34.0	33.7	43.3
Vagina	94.3	95.0	95.7	98.6	98.2	94.3	98.6
Vulva	39.2	36.1	31.3	36.0	46.5	31.3	46.5
Unknown primary	61.3	61.3	61.3	61.3	61.3	61.3	61.3
Other	18.5	22.0	20.2	31.0	23.1	18.5	31.0
Overall OUP*	48.3	53.3	52.3	53.4	50.3	48.3	53.4

* OUP: optimal utilization proportion.

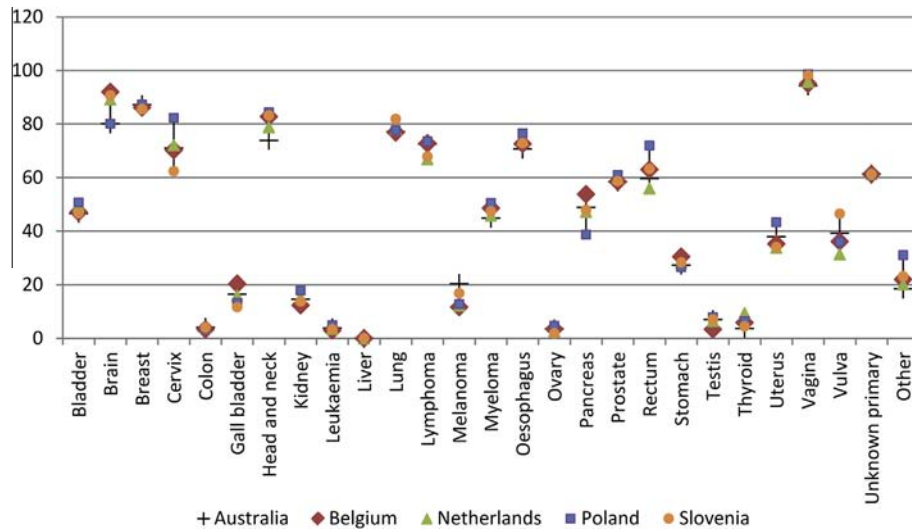


Fig. 1. Range of the optimal utilization proportion for cancer site according to the stage at diagnosis distribution.

Table 3
Optimal utilization proportion according to different stages of cancer.

	Australia	Belgium	Netherlands	Poland	Slovenia	Range	
Distribution of cancer cases by each country							
Population based stage at diagnosis from CCORE Australia	48.3	53.4	52.8	52.1	50.0	48.3	53.4
Distribution of cancer cases by each country							
Population based stage at diagnosis from country cancer registry	48.3	53.3	52.3	53.4	50.3	48.3	53.4

of course, under the assumption that the variation in the stages observed in the 4 cancer registries analysed here reflects the variation in the rest of the European countries and hence that the

impact of stage distribution will not be larger in the other European countries. Regarding this assumption, published data from other countries show that the range of values considered here

Table 4
Sensitivity analysis of the optimal utilization proportion.

Tumour	Belgium			Netherlands			Poland			Slovenia		
	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
Bladder	47.1	49.5	45.3	49.4	50.3	48.5	50.7	59.0	41.5	46.7	49.9	44.5
Brain	92.0	92.0	92.0	89.1	89.1	89.1	80.1	80.1	80.1	90.7	90.7	90.7
Breast	86.2	82.6	86.4	87.0	86.3	87.0	87.3	82.2	87.5	85.6	83.3	85.7
Cervix	70.3	77.9	54.8	72.1	75.6	64.3	82.3	87.4	62.7	62.4	63.7	59.8
Colon	3.4	3.4	3.4	3.9	3.8	3.9	3.7	3.3	3.9	4.1	3.9	4.1
Gall bladder	20.4	20.4	20.4	16.0	13.0	18.0	13.3	10.1	16.6	11.7	6.6	18.3
Head and neck	82.8	85.0	80.0	78.8	79.7	78.1	84.4	87.9	80.3	83.2	84.0	82.3
Kidney	12.4	12.4	12.4	15.4	17.8	14.8	17.9	21.9	16.2	13.8	17.5	13.1
Leukaemia	3.0	3.0	3.0	3.6	3.6	3.6	4.9	4.9	4.9	3.4	3.4	3.4
Liver	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Lung	76.9	78.2	73.9	78.0	78.2	77.5	77.7	78.7	72.1	81.9	82.5	78.6
Lymphoma	72.8	72.8	72.8	66.8	65.1	70.0	73.5	70.1	70.4	67.9	65.6	70.7
Melanoma	11.7	18.5	11.6	12.3	13.0	12.2	12.8	12.8	12.8	16.9	18.7	16.9
Myeloma	48.6	48.6	48.6	45.8	45.8	45.8	50.5	50.5	50.5	47.4	47.4	47.4
Oesophagus	72.6	75.2	57.4	74.0	76.1	46.7	76.5	78.6	56.0	72.9	77.9	40.9
Ovary	3.5	6.3	2.3	2.5	3.9	2.2	4.7	6.0	3.9	1.9	3.1	1.7
Pancreas	53.8	46.2	62.2	47.2	38.2	62.3	38.7	35.6	48.4	47.9	35.8	67.2
Prostate	58.5	58.5	58.5	59.7	60.0	59.7	61.0	63.2	60.2	58.7	60.9	58.5
Rectum	63.0	58.1	57.1	55.9	52.6	51.9	72.0	71.6	69.7	63.3	58.9	58.0
Stomach	30.4	30.4	30.4	28.0	27.7	28.1	26.6	25.5	27.6	28.3	25.7	29.7
Testis	3.4	3.3	3.3	6.5	6.5	6.5	7.9	7.5	7.5	7.1	6.9	6.9
Thyroid	5.9	5.9	5.9	9.4	9.4	9.4	6.5	6.5	6.5	4.5	4.5	4.5
Uterus	35.2	44.5	33.3	33.7	35.1	33.4	43.3	52.1	40.7	34.0	40.8	32.3
Vagina	95.0	97.5	91.8	95.7	96.9	93.8	98.6	98.6	98.6	98.2	98.8	95.0
Vulva	36.1	51.6	30.8	31.3	42.8	28.5	36.0	48.3	31.9	46.5	54.3	41.8
Unknown primary	61.3	61.3	61.3	61.3	61.3	61.3	61.3	61.3	61.3	61.3	61.3	61.3
Other	22.0	22.0	22.0	20.2	20.2	20.2	31.0	31.0	31.0	23.1	23.1	23.1
Overall OUP*	53.3	53.4	52.2	52.3	52.1	51.8	53.4	54.1	51.1	50.3	50.1	49.8

Scenario 1: Missing cases not included.

Scenario 2: Missing cases included in advanced stage.

Scenario 3: Missing cases included in early stage.

* OUP: optimal utilization proportion.

from the four countries included is wide enough [20–22], with the possible exception of countries with no information available about incidence and survival [23].

Among the most important tumours from a radiotherapy perspective, that is, those with a high incidence and a high percentage of patients with evidence-based indications for radiotherapy (i.e. lung, prostate, rectum, breast and head and neck [8]), there are differences in the estimated OUP by tumour and country that may be relevant for capacity planning. Some tumour sites showed a large variation in OUP, such as rectal cancer (OUP ranging from 55.9% to 72%) or head and neck cancer (OUP ranging from 73.9% to 84.4%) due to different stage distributions. Prostate and breast cancer, on the contrary, showed very small variations in the estimated OUP by country, even though the differences observed in the stage distribution among the four population based cancer registries included in this study are not negligible (see annex), suggesting that stage distribution only has a small impact on the OUP for these tumours.

Less frequent tumours with inter-country differences higher than 10% are cervical cancer (OUP ranging from 62.2% to 82.3%) and brain tumours (OUP ranging from 80.1% to 92.0%). While this variation is also observed for vulva, uterus or pancreatic cancers, their OUP is lower (Table 2).

It should be acknowledged that similar levels of OUP -in total or by tumour type- may be associated with a different mix of palliative versus curative intent treatments, which in turn may impact the resources needed. When there is a shift towards more advanced stages, the complexity of radiotherapy is usually reduced. Moreover, more radiotherapy and less surgery could be indicated, as shown by the results of the sensitivity analysis in the worst-case scenario. The opposite could happen when a shift towards earlier stages occurs with the use of more protracted

and more complex radiation treatments. The complexity of radiotherapy will not affect the OUP as such, but it will impact on capacity planning as greater complexity treatments are typically more resource intensive and time consuming. This may, in part, be counterbalanced by the recent evolution towards more frequent use of hypo-fractionation.

The frequency by cancer site in each country was found to have a greater impact on the global OUP calculation than stage data. But the absolute impact of these various frequencies seems lower than expected. Even though the variation in OUP is small for some tumour sites, e.g. prostate or breast cancer, the observed differences in relative frequencies are substantial. This can be illustrated by the 18.4% of prostate cancers in Australia or 15.4% in Belgium as compared to only 6.2% in Poland. However, as the frequency of other tumours goes in opposite directions (for instance, the relative frequency of bladder cancer, 6.5% in Belgium versus 3.3% in the Netherlands; lung cancer also showing important inter-country variation), it may be assumed that it is this opposing nature of effects in different countries that explains the lower than expected impact on the global OUP.

Several factors should be taken into account when evaluating the results of this study. First of all, an advantage of our approach is that all stage categories were directly provided by population-based cancer registries and were adapted to the specific requirements of the decision trees structured by the CCORE team, thus avoiding the well-known problem of the comparability, at an international level, of stage data [24]. Secondly, in order to cope with the problem posed by missing values in the stage data, a sensitivity analysis was undertaken assuming the worst-case and best-case scenarios, namely, assigning all missing values to the most advanced or to the earliest stages. The impact on the OUP was rather small,

reinforcing the stability of the estimates. A third aspect is the limited number of countries included in this epidemiological assessment. As has been mentioned, it is not common for population based cancer registries to collect stage data for all cancer sites in a timely way and with enough detail for our purpose here. Several cancer registries contacted at the start of this study were unable to participate for these reasons. However, in all likelihood, the participating registries cover a great deal of the variability that would be observed across the European countries. Therefore, the range of calculated OUPs could be considered an acceptable representation of the consequences of the variability in stage data in most European countries with similar profiles of frequency in cancer incidence. Finally, population based stage data have some specific problems, such as the fact that classification of stage is not straightforward and there is a risk of misclassification. In addition, coding systems are not always easy to compare, and stage might only be available at the time of diagnosis, not at the time of recurrence. Related to the latter, available resources for diagnostic procedures may influence the accuracy of stage assignment at diagnosis.

This epidemiological assessment was carried out to gather information on evidence-based demand for radiotherapy in European countries. For planning purposes the OUP expressed as a single estimate for all cancers together is very convenient, and the calculated figures for the four countries included in this study were within a range of 3%, from 50.3% to 53.4%. However, differences are much more important when each tumour site is analysed separately. In fact, differences are significant among countries for specific tumour sites such as rectal cancer or lung cancer but they compensate each other during the weighted summation to calculate the global OUP.

The assessment of what proportion of cancer patients should benefit from radiotherapy is only the first step in the comprehensive estimation of the needs for radiotherapy services in the different European countries. The next step is to consider what the impact of these ranges of OUPs could be, either by tumour site or for all cancers together, on the evidence-based assessment of the need for radiotherapy equipment and staffing [25,26]. Other factors that would need to be taken into account are the impact of treatment complexity from evolving technology and dose fractionation, which are both in continuous evolution and certainly will have a specific impact on the present and future need for radiotherapy resources. Also, it should be mentioned that re-treatments need to be considered for planning purposes because they are not included in the CCORE model.

In conclusion, the differences in OUP were most dependent on the relative frequency of the cancer sites. The OUP by country showed a variation that could have an impact on the planning for radiotherapy needs of equipment and staffing. This information can be adapted using European data, allowing for planning the resources required to cope with the demand for radiotherapy in Europe, taking into account the national variability in cancer incidence.

Conflicts of interest

The authors have no conflict of interest.

Funding sources

This project was supported by the European Society for Radiotherapy and Oncology.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.04.021>.

References

- [1] Erridge SC, Featherstone C, Chalmers R, Campbell J, Stockton D, Black R. What will be the radiotherapy machine capacity required for optimal delivery of radiotherapy in Scotland in 2015? *Eur J Cancer* 2007;43:1802–9.
- [2] Palacios A, Cabezas SG, Ugalde PF, et al. Characterization and adequacy of the use of radiotherapy and its trend in time. *Radiother Oncol* 2013;106:260–5.
- [3] IAEA. Planning radiotherapy services: a practical tool. Wien: IAEA, 2011.
- [4] Tyldesley S, Delaney G, Foroudi F, Barbera L, Kerba M, Mackillop W. Estimating the need for radiotherapy for patients with prostate, breast, and lung cancers: verification of model estimates of need with radiotherapy utilization data forms British Columbia. *Int J Radiat Oncol Phys* 2011;79:1507–15.
- [5] Tyldesley S, Boyd C, Schulze K, Walker H, Mackillop WJ. Estimating the need for radiotherapy for lung cancer: an evidence-based, epidemiologic approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:973–85.
- [6] Jena R, Round C, Mee T, Kirkby N, Hoskin P, Williams M. The Malthus Programme – a new tool for estimating radiotherapy demand at a local level. *Clin Oncol* 2012;24:1–3.
- [7] Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer* 2005;104:1129–37.
- [8] Barton MB, Jacob S, Schafiq J, et al. Estimating the demand for radiotherapy from the evidence: a review of changes from 2003 to 2012. *Radiother Oncol* 2014;112:140–4.
- [9] Kerba M, Miao Q, Zhang-Salomons J, Mackillop W. Defining the need for breast cancer radiotherapy in the general population: a criterion-based benchmarking approach. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19:481–9.
- [10] Bentzen SM, Heeren G, Cottier B, et al. Towards evidence-based guidelines for radiotherapy infrastructure and staffing needs in Europe: the ESTRO QUARTS project. *Radiother Oncol* 2005;75:355–65.
- [11] Lievens Y, Grau C. Health economics in radiation oncology: introducing HERO-ESTRO. *Radiother Oncol* 2012;103:109–12.
- [12] Dunscombe P, Grau C, Defourny N, et al. Guidelines for equipment and staffing of radiotherapy facilities in the European countries: final results of the ESTRO-HERO survey. *Radiother Oncol* 2014;112:165–77.
- [13] Grau C, Defourny N, Malicki J, et al. Radiotherapy equipment and departments in the European countries: final results from the ESTRO-HERO survey. *Radiother Oncol* 2014;112:155–64.
- [14] Lievens Y, Defourny N, Coffey M, et al. Radiotherapy staffing in the European countries: final results from the ESTRO-HERO survey. *Radiother Oncol* 2014;112:178–86.
- [15] Ingham Institute for Applied Medical Research (IIAMR) – Collaboration for Cancer Outcomes Research and Evaluation (CCORE). Review of optimal radiotherapy utilisation rates. CCORE report; 2013. Available from: tinyurl.com/pwkua34 [accessed 26-11-2014].
- [16] Siesling S, Kwast A, Gavin A, Balli P, Otter R. EUROCHIP-3. Availability of stage at diagnosis, cancer treatment delay and compliance with cancer guidelines as cancer registry indicators for cancer care in Europe: results of EUROCHIP-3 survey. *Int J Cancer* 2013;132:2910–7.
- [17] Dyzmann-Sroka A, Malicki J. Cancer incidence and mortality in the Greater Poland Region—Analysis of the year 2010 and future trends. *Rep Pract Oncol Radiother* 2014 Jul;9:296–300.
- [18] Australian Institute of Health and Welfare (AIHW). Australian Cancer Incidence and Mortality (ACIM) books. AIHW; 2011. Available from: <http://www.aihw.gov.au/acim-books/> [accessed 26-11-2014].
- [19] European Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer - WHO. <http://eco.iarc.fr/> [accessed 26-11-2014].
- [20] Lyratzopoulos G, Abel GA, Brown CH, et al. Socio-demographic inequalities in stage of cancer diagnosis: evidence from patient with female breast, lung, colon, rectal, prostate, renal, bladder, melanoma ovarian and endometrial cancer. *Ann Oncol* 2013;24:843–50.
- [21] Pavlik T, Majek O, Buchler T, et al. Trends in stage-specific population based survival of cancer patients in the Czech Republic in the period 2000–2008. *Cancer Epidemiol* 2014;38:28–34.
- [22] Walters S, Maringe C, Butler J, et al. Breast cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 2000–2007: a population based study. *Br J Cancer* 2013;108:1195–208.
- [23] De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO-CARE-5, a population based study. *Lancet Oncol* 2014;15:23–34.
- [24] Walters S, Maringe C, Butler J, Brierley J, Racht B, Coleman MP. Comparability of stage data in cancer registries in six countries: lessons from the International Cancer Benchmarking Partnership. *Int J Cancer* 2013;132:676–85.
- [25] Grau C, Borrás JM, Malicki J, et al. Radiotherapy capacity in Europe. *Lancet Oncol* 2013;14:e196–8.
- [26] Lievens Y, Dunscombe P, Defourny N. HERO (Health Economics in Radiation Oncology): a pan-European project on radiotherapy resources and needs. *Clin Oncol* 2014;27:115.

Data for annex. Distribution of the stages at diagnosis by cancer site (% of each stage by cancer site)

	Australia	Belgium	Netherlands	Poland	Slovenia
Bladder					
Stage I	51.0	48.3	42.7	41.9	49.3
Stage II-III	34.0	39.7	36.3	24.7	39.6
Stage IV	15.0	12.0	21.1	33.3	11.2
Brain					
Gliomas	92.0	95.9	96.8	85.2	95.9
Astrocytoma	87.0	86.3	85.6	88.2	88.4
Glioblastoma multiforme	70.0	83.9	76.3	52.8	85.9
Anaplastic astrocytoma	9.0	7.1	7.2	22.0	5.4
Low grade (II) astrocytoma	2.0	9.0	11.2	9.4	4.4
Pilocytic astrocytoma	7.0	0.0	0.0	2.4	2.9
Astrocytoma/glioma NOS and other astrocytomas	12.0	0.0	5.3	13.4	1.5
Oligodendroglioma	7.0	8.5	10.7	5.6	9.1
Ependymomas	6.0	5.2	3.7	6.3	2.6
Grade II	72.0	1.4	77.2	33.3	16.7
Anaplastic (grade III)	28.0	98.6	22.8	66.7	83.3
Embryonal tumours	3.0	3.7	2.8	6.5	4.1
Other neuro-epithelial	5.0	0.3	0.4	8.3	0.0
Breast					
T1-2. N0-1. M0	83.0	78.7	83.1	69.4	73.3
T3-4. Any N. M0 or Any T. N2-3. M0	13.0	15.5	12.5	26.3	19.6
Any T. Any N. M1	4.0	5.8	4.4	4.3	7.1
Cervix					
Stage IA	23.0	19.7	17.9	12.7	30.2
Stage IA1	55.0	71.1	69.4	52.4	83.5
Stage IA2	45.0	28.9	30.6	47.6	16.5
Stage IB-IIA	29.0	38.4	38.5	21.8	30.5
Stage IIB-IVA	36.0	32.5	35.1	52.1	39.3
Stage IVB	12.0	9.3	8.5	13.3	0.0
Colon					
Any T. Any N. M0	80.0	81.4	75.6	56.6	80.0
T1-3	89.0	71.3	85.6	88.8	88.9
T4	11.0	28.7	14.4	11.2	11.1
Any T. Any N. M1	20.0	18.6	24.4	43.4	20.0
Gall bladder					
Any T. Any N. M0	62.0	76.3	59.9	50.0	44.0
Any T. Any N. M1	38.0	23.7	40.1	50.0	56.0
Head and neck					
Lip					
Oral Cavity					
Stage I-II	48.0	49.1	52.4	30.6	31.5
Stage III-IVB	45.0	48.4	45.7	57.1	67.6
Stage IVC	7.0	2.4	1.9	12.2	0.8
Larynx					
Supraglottic cancer	31.0	34.0	35.4	12.5	33.5
Glottic and sub-glottic cancer	69.0	66.0	64.6	87.5	66.5
Stage I-II	73.0	70.0	79.8	75.0	75.6
Stage III-IVB	20.0	28.8	19.9	25.0	23.6
Stage IVC and palliative	7.0	1.2	0.3	0.0	0.8
Oropharynx					

	Australia	Belgium	Netherlands	Poland	Slovenia
Salivary gland					
Stage I-II. low-grade or grade unknown	14.0	20.0	44.9	27.9	57.1
Stage III-IV and/or high-grade	86.0	80.0	55.1	72.1	42.9
Hypopharynx					
Any T. Any N. M0	80.0	91.9	93.6	90.9	93.6
Any T. Any N. M1	20.0	8.1	6.4	9.1	6.4
Paranasal sinus and Nasal cavity					
T1-4a. Any N. M0	70.0	71.3	84.2	84.6	69.6
T4b. Any N. M0	19.0	23.6	12.1	0.0	26.1
Any T. Any N. M1	11.0	5.2	3.8	15.4	4.3
Nasopharynx					
Unknown Primary					
N1-2a	22.0	29.2	22.0	22.0	22.0
N2b-N3	78.0	70.8	78.0	78.0	78.0
Kidney					
TxNxM0	81.0	89.0	78.5	70.0	84.0
TxNxM1	19.0	11.0	21.5	30.0	16.0
Leukaemia					
Lymphoid leukaemia					
Acute lymphoblastic leukaemia	23.0	14.1	19.4	29.5	17.5
Children <15 years	53.0	43.2	50.2	43.5	42.5
Adults	47.0	56.8	49.8	56.5	57.5
15-64 years	81.0	71.1	73.8	57.7	78.3
> 65 years	19.0	28.9	26.2	42.3	21.7
Chronic lymphocytic leukaemia	77.0	85.9	80.6	70.5	82.5
Myeloid leukaemia					
Acute myeloid leukaemia	77.0	75.2	81.9	79.1	78.6
Children <15 years	4.0	3.0	2.3	3.3	1.3
Adults	96.0	97.0	97.7	96.7	98.7
15-59 years	33.0	40.0	29.8	44.3	30.8
> 60 years	67.0	60.0	70.2	55.7	69.2
Chronic myeloid leukaemia	23.0	24.8	18.1	20.9	21.4
Lung					
Small cell	15.0	15.2	16.5	20.4	6.1
Limited stage	30.0	30.0	31.0	1.7	4.1
Extensive disease	70.0	70.0	69.0	98.3	95.9
Non-Small cell	85.0	84.8	83.5	79.6	93.9
Stage I-II	31.0	30.2	25.5	13.0	18.0
Stage IIIA	15.0	15.7	14.3	16.7	16.1
Stage IIIB	17.0	8.5	10.4	9.8	13.8
Stage IV	37.0	45.6	49.8	60.5	52.1
Lymphoma					
Hodgkin Lymphoma					
Stage I-II	70.0	70.0	57.6	70.0	59.8
Stage IIB-IV	30.0	30.0	42.4	30.0	40.2
Non-Hodgkin's Lymphoma					
Low grade	36.0	36.0	35.8	34.6	21.0
MALT lymphoma	10.0	10.0	28.0	25.3	46.8
Gastric	14.0	14.0	19.5	10.0	25.5
Stage I-II	87.0	87.0	88.8	87.0	80.0
Stage III-IV	13.0	13.0	11.2	13.0	20.0

	Australia	Belgium	Netherlands	Poland	Slovenia
Non-gastric	86.0	86.0	80.5	90.0	74.5
Stage I-II	65.0	65.0	53.4	66.7	73.5
Stage III-IV	35.0	35.0	46.6	33.3	26.5
Non-MALT lymphoma	90.0	90.0	72.0	74.7	53.2
Stage I-II	33.0	33.0	28.7	33.0	19.6
Stage III-IV	67.0	67.0	71.3	67.0	80.4
Aggressive	56.0	56.0	54.4	60.5	67.1
Stage I-II	52.0	52.0	40.6	52.0	46.3
Stage III-IV	48.0	48.0	59.4	48.0	53.7
High grade	5.0	5.0	5.0	3.5	3.3
Lymphoblastic lymphom	75.0	75.0	75.0	12.5	35.3
Adults	77.0	77.0	77.0	0.0	66.7
Children	23.0	23.0	23.0	100.0	33.3
Burkitts lymphoma	25.0	25.0	25.0	87.5	64.7
Mycosis fungoides	2.0	2.0	1.7	1.3	1.2
Stage I-II	65.0	65.0	65.0	65.0	66.7
Stage III-IV	35.0	35.0	35.0	35.0	33.3
Primary CNS lymphoma	1.0	1.0	3.1	0.0	7.5
<60 years	55.0	55.0	27.7	55.0	12.8
60+ years	45.0	45.0	72.3	45.0	87.2
Melanoma					
Non-Head and neck Mucosal	1.0	0.5	0.2	0.0	2.6
Ocular	2.0	4.2	3.5	10.6	3.5
Cutaneous	97.0	95.3	96.3	89.4	94.0
Lentigo Maligna Melanoma (LMM)	8.0	6.3	4.4	1.3	2.3
Stage I-III	85.0	91.2	91.4	90.3	96.5
Desmoplastic	2.0	0.2	0.4	0.0	0.1
Non desmoplastic	98.0	99.8	99.6	100.0	99.9
Stage I	56.0	74.5	74.8	73.7	62.5
Stage II-III	44.0	25.5	25.2	26.3	37.5
Stage IV	7.0	2.5	4.2	8.5	1.1
Myeloma					
Solitary plasmacytoma	4.0	10.6	5.7	13.8	8.5
Multiple myeloma	96.0	89.4	94.3	86.2	91.5
Oesophagus					
Stage I	21.0	20.1	16.8	14.8	19.8
Stage II-III	41.0	52.9	39.3	47.7	53.1
Stage IV	38.0	27.0	43.9	37.5	27.1
Ovary					
Stage I-III	70.0	71.1	78.8	60.9	83.9
Stage IV	30.0	28.9	21.2	39.1	16.1
Pancreas					
Stage I-II	32.0	39.1	27.3	12.2	28.0
Stage III	10.0	10.7	12.5	14.9	13.0
Stage IV	58.0	50.3	60.2	72.9	59.0
Prostate					
TxNOMO	95.0	94.3	83.9	73.4	92.2
N+ or M+	5.0	5.7	16.1	26.6	7.8

	Australia	Belgium	Netherlands	Poland	Slovenia
Rectum					
T1N0M0	9.0	9.7	11.5	2.1	10.3
T2N0M0	22.0	15.6	19.3	10.3	15.4
T3-4 or N1-2 M0	52.0	56.0	47.4	66.0	56.4
TxNxM1	17.0	18.8	21.7	21.6	17.8
Stomach					
TxNxMo	59.0	79.3	63.6	54.9	65.6
TxNxM1	41.0	20.7	36.4	45.1	34.4
Testis					
Seminoma	56.0	54.4	57.6	44.1	59.0
Stage I	83.0	90.6	82.5	73.2	84.5
Stage II	14.0	4.7	12.2	21.4	13.6
Stage III	3.0	4.7	5.2	5.4	1.8
Nonseminoma germ cell and non germ cell	44.0	45.6	42.4	55.9	41.0
Stage I	58.0	79.1	68.1	64.2	63.2
Stage II-III	42.0	20.9	31.9	35.8	36.8
Thyroid					
Papillary carcinoma	86.0	80.0	71.6	81.6	88.2
Follicular carcinoma	11.0	12.3	15.8	7.8	5.4
Medullary carcinoma	2.0	5.1	6.9	7.8	5.0
Anaplastic carcinoma	1.0	2.6	5.7	2.9	1.4
Uterus					
Carcinoma (non-papillary serous/clear cell)	84.0	82.1	86.5	70.7	94.7
Stage I	79.0	81.3	81.6	70.8	76.9
Stage II	5.0	6.0	6.3	16.7	8.9
Stage IIIA	4.0	2.4	2.8	2.8	4.7
Stage IIIB	1.0	1.2	1.2	5.6	0.8
Stage IIIC	6.0	5.2	3.2	0.0	5.2
Stage IVA	1.0	0.6	0.6	1.4	1.0
Stage IVB	4.0	3.3	4.3	2.8	2.5
Papillary serous /clear cell adenocarcinoma	7.0	8.5	5.0	9.8	4.4
Any T. N0/NX. M0	77.0	92.5	79.6	90.0	83.3
Any T. N+ or M+	23.0	7.5	20.4	10.0	16.7
Carcinosarcoma	5.0	3.7	4.6	7.3	0.8
Any T. N0/NX. M0	78.0	96.2	81.5	88.9	100.0
Any T. N+ or M+	22.0	3.8	18.5	11.1	0.0
Sarcoma	4.0	5.6	3.9	12.2	0.0
Any T. N0/NX. M0	77.0	91.8	82.1	78.6	0.0
Any T. N+ or M+	23.0	8.2	17.9	21.4	0.0
Vagina					
Stage I	39.0	28.2	30.3	0.0	8.3
Stage II	24.0	33.3	15.7	25.0	16.7
Stage III-IVA	25.0	23.1	43.8	75.0	50.0
Stage IVB	12.0	15.4	10.1	0.0	25.0
Vulva					
Stage I-II	67.0	71.1	77.7	71.4	56.8
Stage III-IVA	29.0	26.0	18.8	23.8	40.9
Stage IVB	4.0	2.9	3.5	4.8	2.3

2. Artículo 2

Título: The optimal utilization proportion of external beam radiotherapy in European countries: An ESTRO-HERO analysis

Autores: Borrás JM, Lievens Y, Duscombe P, Coffey M, Malicki J, Corral J, Gasparotto C, Defourny N, Barton M, Verhoeven R, van Eycken L, Primic-Zakelj M, Trojanowski M, Strojanić P, Grau C

Revista: Radiother Oncol. 2015;116(1):38-44

Factor de impacto (2014): 4,363 (D1, posición 11/125 en la categoría Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging y Q1, posición 45/211 en la categoría Oncology)

Resumen

Background and purpose: The absolute number of new cancer patients that will require at least one course of radiotherapy in each country of Europe was estimated.

Material and methods: The incidence and relative frequency of cancer types from the year 2012 European Cancer Observatory estimates were used in combination with the population-based stage at diagnosis from five cancer registries. These data were applied to the decision trees of the evidence-based indications to calculate the Optimal Utilization Proportion (OUP) by tumour site.

Results: In the minimum scenario, the OUP ranged from 47.0% in the Russian Federation to 53.2% in Belgium with no clear geographical pattern of the variability among countries. The impact of stage at diagnosis on the OUP by country was rather limited. Within the 24 countries where data on actual use of radiotherapy were available, a gap between optimal and actual use has been observed in most of the countries.

Conclusions: The actual utilization of radiotherapy is significantly lower than the optimal use predicted from the evidence based estimates in the literature. This discrepancy poses a major challenge for policy makers when planning the resources at the national level to improve the provision in European countries.



Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



ESTRO-HERO survey

The optimal utilization proportion of external beam radiotherapy in European countries: An ESTRO-HERO analysis [☆]



Josep M. Borras ^{a,*}, Yolande Lievens ^b, Peter Dunscombe ^c, Mary Coffey ^d, Julian Malicki ^e, Julieta Corral ^{f,g}, Chiara Gasparotto ^h, Noemie Defourny ^h, Michael Barton ⁱ, Rob Verhoeven ^j, Liesbeth van Eycken ^k, Maja Primic-Zakelj ^l, Maciej Trojanowski ^m, Primož Strojanič ⁿ, Cai Grau ^o

^a University of Barcelona, Spain; ^b Ghent University Hospital, Belgium; ^c University of Calgary, Canada; ^d Trinity College, Dublin, Ireland; ^e Electroradiology Dep. University of Medical Sciences, Greater Poland Cancer Centre, Poznan, Poland; ^f Doctoral programme in Public Health, Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Preventive Medicine and Public Health, Universitat Autònoma de Barcelona; ^g Catalanian Cancer Plan, Department of Health, Spain; ^h European Society for Radiotherapy and Oncology, Belgium; ⁱ CCORE, Ingham Institute for Applied Medical Research, UNSW, Liverpool, Australia; ^j The Netherlands Cancer Registry/Netherlands Comprehensive Cancer Organisation, The Netherlands; ^k Belgian Cancer Registry, Brussels, Belgium; ^l Cancer Registry, Institute of Oncology Ljubljana, Slovenia; ^m Cancer Registry, Greater Poland Cancer Centre, Poznan, Poland; ⁿ Dept. of Radiation Oncology, Institute of Oncology Ljubljana, Slovenia; ^o Aarhus University Hospital, Denmark

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 March 2015

Accepted 29 April 2015

Available online 14 May 2015

Keywords:

Radiotherapy

Optimal utilization

European countries

Planning

ABSTRACT

Background and purpose: The absolute number of new cancer patients that will require at least one course of radiotherapy in each country of Europe was estimated.

Material and methods: The incidence and relative frequency of cancer types from the year 2012 European Cancer Observatory estimates were used in combination with the population-based stage at diagnosis from five cancer registries. These data were applied to the decision trees of the evidence-based indications to calculate the Optimal Utilization Proportion (OUP) by tumour site.

Results: In the minimum scenario, the OUP ranged from 47.0% in the Russian Federation to 53.2% in Belgium with no clear geographical pattern of the variability among countries. The impact of stage at diagnosis on the OUP by country was rather limited. Within the 24 countries where data on actual use of radiotherapy were available, a gap between optimal and actual use has been observed in most of the countries.

Conclusions: The actual utilization of radiotherapy is significantly lower than the optimal use predicted from the evidence based estimates in the literature. This discrepancy poses a major challenge for policy makers when planning the resources at the national level to improve the provision in European countries.

© 2015 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved. Radiotherapy and Oncology 116 (2015) 38–44

The estimated number of new cancer patients that require radiotherapy is a key parameter for planning the resources needed in a specific country in the framework of a cancer control

programme. Most commonly, this calculation has been carried out using a specific proportion, typically the 'gold standard' of 50%, of the incident cases that would require radiotherapy at least

[☆] Co-authors from HERO consortium: Arianit Kokobobo, University Hospital Center Mother Theresa, Tirana, Albania. Felix Sedlmayer, SALK and Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria. Olivier De Hertogh, C.H. Peltzer – La Tourelle, Verviers, Belgium. Tatiana Hadjieva, University Hospital Queen Giovanna, Sofia, Bulgaria. Jiri Petera, University Hospital Hradec Kralove, Hradec Kralove, Czech Republic. Jesper Grau Eriksen, Odense University Hospital, Odense, Denmark. Jana Jaal, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia. David Azria, CRLC Val d'Aurelle – Paul Lamarque, Montpellier, France. Zoltan Takacs-Nagy, National Institute of Oncology, Budapest, Hungary. Jakob Johannsson, Landspítali University Hospital, Reykjavik, Iceland. Moya Cunningham, Luke's Radiation Oncology Network, St Luke's Hospital, Dublin, Ireland. Vydmantas Atkocius, National Cancer Institute, Vilnius, Lithuania. Michel Untereiner, Centre François Baclesse, Esch sur Alzette, Luxembourg. Martin Pirotta, Sir Paul Boffa Hospita, Floriana, Malta. Vanja Karadjinovic, Clinical Center Montenegro, Podgorica, Montenegro. Sverre Levernes, Norwegian Radiation Protection Authority, Osteras, Norway. Krystof Skladowski, Maria Sklodowska-Curie Memorial Cancer Center, Gliwice, Poland. Maria Lurdes Trigo, Instituto Português de Oncologia do Porto, Porto, Portugal. Barbara Šegedin, Institute of Oncology Ljubljana, Ljubljana, Slovenia. Sonia Garcia Cabezas, Hospital Universitario Reina Sofia, Cordoba, Spain. Magnus Lagerlund, University Hospital, Kalmar, Sweden. Bert Pastoors, Hôpitaux Universitaires de Genève, Geneva, Switzerland. Ben Slotman, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands. Charlotte Beardmore, Society and College of Radiographers, United Kingdom. Gaile Smyth, Belfast City Hospital, Belfast, Northern Ireland, United Kingdom. Jaap Vaarkamp, North Wales Cancer Treatment Centre (BCUHB), Bodelwyddan, Wales, United Kingdom. Agnieszka Dyzmann-Sroka, Cancer Registry, Greater Poland Cancer Centre, Poznan, Poland. Anna Kubiak, Cancer Registry, Greater Poland Cancer Centre, Poznan, Poland. Kris Henau, Belgian Cancer Registry, Brussels, Belgium. Valery Lemmens, The Netherlands Cancer Registry.

* Corresponding author at: University of Barcelona – Hospital Duran i Reynals, Gran Via de l'Hospitalet, 199, 08908-Hospitalet del Llobregat, Barcelona, Spain.

E-mail address: jmborras@iconcologia.net (J.M. Borras).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.04.018>

0167-8140/© 2015 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

once during the course of his/her cancer. Although several more refined approaches have been developed to estimate this proportion developed by the Australian Collaboration for Cancer Outcomes Research and Evaluation (CCORE) can be considered the most optimal, as this approach involves a comprehensive and evidence-based analysis of all cancer sites [1] and has recently been updated [2]. In Australia this resulted in an optimal utilization proportion of 48.3%, that is, 48.3% of all incident cancer cases would require a course of radiotherapy at least once in the course of the disease.

In addition to the indications for radiotherapy in each clinical pathway, key parameters to evaluate the OUP of radiotherapy are the relative frequencies of cancer types as well as the stage at diagnosis [3].

The differences across European countries in cancer incidence, both in absolute number and in relative frequency of each tumour are significant [4]. Thus, it is of crucial importance to take into account the existing differences in the relative frequency of various cancers across Europe when calculating the OUP for each individual country, and to evaluate its impact on the absolute number of new cancer patients that will require radiotherapy.

The objective of this study is a logical step forward within the ESTRO-HERO project, which is an ESTRO supported activity aimed at developing a knowledge base and a model for the health economic evaluation of radiation oncology in the European countries. Analyses of the resources available in the European countries were recently published [5–7]. This paper evaluates the evidence-based country-specific demand for radiotherapy across Europe in order to allow all stakeholders to be able to estimate the capital and human resources required to deliver an appropriate radiotherapy service.

Material and methods

In order to estimate the absolute number of new cancer patients that will require radiotherapy in each country, the number of new cancer cases estimated for the year 2012, was combined with the overall OUP of radiotherapy in different European countries.

The country specific absolute number of new cancer cases has been obtained for the countries included in the European Cancer Observatory (ECO) database, estimated for the year 2012, and based on projections from the population based cancer registries available [4]. For non-Hodgkins lymphoma and head and neck cancers, which required further subdivision by subtypes, data from population based cancer registries have been used.

The OUP has been calculated using the methodology developed by the Australian Collaboration for Cancer Outcomes Research and Evaluation (CCORE) group, using evidence based indications for radiotherapy for all tumour sites with more than 1% incidence [1,2]. Briefly summarized, the CCORE team reviewed all the relevant published evidence-based guidelines and the scientific literature, updated until 2012, regarding the indications for radiotherapy for different tumour sites and accounting for the entire range of relevant stages at diagnosis. Indication for radiotherapy was defined as meaning it was the treatment of choice because there was evidence that radiotherapy has a superior clinical outcome (either measured by survival, quality of life, lower toxicity profile or better local control) compared to the alternative modalities or no treatment, provided that the patient is fit enough to undergo treatment. Based on these data, the CCORE team developed a decision tree model to estimate, by tumour site and for all cancers overall, the proportion of patients in whom external beam radiotherapy would be recommended at some stage during the course of the disease. Pathway probabilities included the distribution of cancer incidence by tumour site, stage at diagnosis and relevant clinical characteristics of patients for each tumour (age

and variations in performance status). The structure of the decision trees for each cancer site as well as the evidence supporting each clinical alternative and the corresponding probability of occurrence are available in the original report [8]. As neither retreatments nor brachytherapy were included in the CCORE decision trees, the focus of this analysis is exclusively on the optimal proportion of cancer patients receiving at least one course of external beam radiotherapy.

The relative frequency of each tumour is not only a necessary input for the calculation of the country-specific OUP, but also the main determinant of the inter-country OUP variation [3]. As shown in Table 1, which includes the relative percentages from the 12 most frequent cancers in Europe according to the ECO [4], the relative frequency varies significantly among countries. Stage at diagnosis, the other essential input parameter in the OUP calculation model, was not readily available in many cancer registries [9]. In a previous paper we have however shown that only a small part of the variability in overall OUP for radiotherapy was found among four European countries that have stage data available (i.e. Belgium, The Netherlands, Greater Poland region of Poland, and Slovenia), can be explained by the differences in stage distribution [3]. It can therefore be considered reasonable that the range of stage values from these four countries is representative of the other European countries. Hence, in order to assess the impact of stage distribution on the OUP in all ECO countries, we have applied the four different population based stage distributions, in addition to the Australian stage data, to each individual European country. The country specific range of OUP values are presented for all cancers combined.

All OUP calculations are carried out using the year 2012 as reference for the incidence and frequency data. The available data for stage at diagnosis from the population cancer registries are for the years 2009–11, depending on the cancer registry [3].

The number of radiotherapy courses obtained by combining the estimated number of new cancer cases for 2012 with the OUP by country, can be considered the ‘*optimal demand for radiotherapy*’ in each individual country. This number has been compared to the annual courses of radiotherapy delivered from the HERO database (provided by the National Societies, available years ranging from 2009 to 2011; with the corrections of the data included) [5] in order to assess the gap between optimal and actual delivered treatment courses.

Data on the number of actual courses delivered were provided in different ways: without including retreatments in several countries while other countries included retreatments in the total number of courses. To allow comparison between optimal and actual courses, retreatments should be excluded. Therefore, in the countries where retreatments were included, the courses were adjusted by a factor of 0.80 in order to compensate for the increment of 25% typically applied for retreatments [5]. This approach has been taken due to the lack of consistent data across European countries on the retreatments carried out; until now only local analyses have been published [10–12], mostly from outside Europe. Thus, the option here has been to focus on data for new cancer cases. All calculations were carried out using the Tree Age software.

Results

The variability of overall OUP by country, adjusted by stage at diagnosis from the five population-based cancer registries, is presented in Fig. 1. The variation by country is typically limited to between 1% and 2%.

The numbers of new cancer cases estimated for the year 2012 in the 40 European countries included in this study are presented in Table 2, jointly with the calculated OUP by country. This OUP is

Table 1
Estimated percentage of cancer cases by most frequent tumour site and country, 2012.

Country	Bladder	Breast	Corpus uteri	Kidney	Large bowel	Oral cavity	Lung	Melanoma of skin	Non-Hodgkin lymph	Pancreas	Prostate	Stomach	All sites
Albania	5.9	14.3	3.1	3.2	4.8	3.0	15.4	0.5	0.4	2.8	4.7	11.7	100.0
Austria	5.3	12.8	2.2	3.2	11.9	2.8	11.1	3.2	2.9	3.9	14.2	3.2	100.0
Belarus	3.3	11.7	4.4	4.9	12.3	3.8	12.4	1.8	1.6	2.5	6.6	9.1	100.0
Belgium	6.7	15.8	2.3	2.7	13.3	2.9	11.9	3.0	3.2	2.0	14.4	2.2	100.0
Bosnia	4.7	11.6	3.3	2.9	11.2	2.9	17.4	1.1	1.2	2.6	7.0	5.3	100.0
Bulgaria	5.2	12.3	4.0	2.7	15.4	2.7	12.3	1.4	1.7	3.9	5.7	5.2	100.0
Croatia	4.6	11.5	2.6	3.6	14.0	3.0	13.4	2.9	2.4	3.0	8.8	4.2	100.0
Cyprus	6.6	17.6	2.7	1.3	12.9	0.9	8.0	1.5	3.4	2.2	14.0	2.7	100.0
Czech Republic	4.3	11.9	3.3	5.7	14.5	2.6	11.6	3.8	2.2	3.7	11.9	2.8	100.0
Denmark	4.9	14.5	2.1	2.1	13.4	2.5	12.6	4.4	2.9	2.8	14.4	1.7	100.0
Estonia	3.4	10.8	3.4	4.6	12.9	2.3	10.3	2.7	2.1	3.1	16.7	6.0	100.0
Finland	3.8	15.7	3.0	3.1	10.2	2.0	8.8	4.2	4.2	4.0	18.9	2.3	100.0
France	3.0	14.6	1.8	3.0	11.0	3.0	10.8	2.7	3.1	2.5	19.8	1.8	100.0
FYR Macedonia	5.1	15.7	6.1	1.4	10.7	1.4	17.3	2.0	1.1	3.4	6.0	7.4	100.0
Germany	5.8	14.5	2.3	3.8	12.9	3.2	10.3	3.4	3.0	3.3	13.8	3.2	100.0
Greece	6.8	12.0	2.1	2.7	9.5	1.4	16.8	1.2	1.1	3.8	7.9	3.6	100.0
Hungary	5.3	10.1	1.6	3.1	16.7	5.3	18.4	2.2	2.0	3.7	6.3	3.9	100.0
Iceland	4.6	15.5	2.1	3.1	10.8	1.8	11.2	3.5	3.2	2.0	18.8	1.9	100.0
Ireland	3.2	13.9	1.8	2.7	12.3	1.8	10.9	4.1	3.4	2.5	18.2	2.3	100.0
Italy	5.2	14.3	2.4	3.2	13.6	1.6	10.5	2.8	3.5	3.0	12.6	3.7	100.0
Latvia	4.1	11.1	3.8	4.3	11.1	2.1	11.4	2.2	1.8	3.6	14.3	6.2	100.0
Lithuania	3.9	10.2	3.9	5.3	10.7	2.6	10.7	1.9	2.4	3.3	10.4	6.0	100.0
Luxembourg	3.9	14.5	4.6	2.8	12.5	2.6	10.5	3.5	2.7	2.7	13.6	2.7	100.0
Malta	6.9	16.5	3.4	3.0	14.1	2.7	9.5	1.9	2.6	3.9	10.6	3.6	100.0
Moldova	3.5	11.2	3.5	2.3	15.3	4.4	12.5	1.2	2.1	4.4	4.4	6.2	100.0
Montenegro	4.5	12.3	3.4	2.8	12.5	3.1	17.1	1.9	1.7	2.8	7.2	4.2	100.0
Norway	4.9	10.2	2.7	2.8	13.9	1.9	10.1	5.3	3.2	2.6	20.5	1.7	100.0
Poland	5.2	11.3	3.9	3.4	12.8	3.3	17.2	1.7	1.7	3.3	7.2	4.0	100.0
Portugal	5.8	12.4	3.0	2.0	14.5	4.2	8.5	2.2	3.7	2.5	13.5	6.1	100.0
Romania	4.9	11.4	2.0	2.5	13.0	4.7	14.8	1.4	2.0	3.9	5.8	5.2	100.0
Russia	3.0	12.5	4.6	4.2	13.1	3.2	12.2	1.9	1.7	3.2	5.9	8.4	100.0
Serbia	4.4	12.8	3.4	2.7	13.1	3.1	17.2	2.4	2.1	3.0	7.4	3.5	100.0
Slovakia	3.9	11.0	3.9	4.4	16.5	4.1	10.5	3.4	2.4	3.7	8.0	3.7	100.0
Slovenia	4.0	11.0	2.7	3.5	14.1	2.8	11.9	4.7	2.6	3.3	13.7	4.1	100.0
Spain	6.4	11.7	2.4	3.0	15.0	2.8	12.4	2.3	2.8	3.0	12.9	3.6	100.0
Sweden	4.7	13.1	2.8	2.2	12.6	1.9	7.7	5.8	3.2	1.9	23.0	1.6	100.0
Switzerland	5.0	13.7	2.4	2.3	11.6	2.8	10.1	5.9	3.6	2.8	18.7	1.6	100.0
The Netherlands	3.2	14.9	2.2	2.9	14.9	2.2	12.8	5.1	3.5	2.3	14.2	2.1	100.0
Ukraine	3.5	11.7	4.9	3.7	13.5	4.1	12.2	2.0	1.5	3.4	4.7	8.1	100.0
UK	2.7	16.0	2.6	3.0	12.4	2.3	12.3	4.4	3.6	2.7	13.9	2.0	100.0
Europe	4.4	13.5	2.9	3.3	13.0	2.9	11.9	2.9	2.7	3.0	12.1	4.1	100.0

Source: European Cancer Observatory (www.eco.iarc.fr/).

calculated by applying each stage data set, thus obtaining 5 different OUPs by country, and the highest and the lowest OUP are presented in the table.

Globally speaking, out of 3.41 million new cancer cases diagnosed in European countries in 2012, 1.74 million patients (unweighted average percentage of OUP between the highest and lowest stages of 51.0%) should have received at least one radiotherapy course following the evidence-based approach used in the present analysis. Using the stage distribution that provides the lower estimate of OUP, the variation in OUP by country ranged from the lowest in the Russian Federation with 47.0% to the highest in Belgium with 53.2%; or an absolute 6.2% difference is observed. No clear geographical pattern can be observed with respect to the OUP distribution.

The available numbers of radiotherapy courses by country from the HERO database are also presented in Table 2. The gap between the actual number and the optimal utilization obtained from the evidence-based model, expressed as a percentage, is calculated. This gap is presented in Fig. 2 as a percentage of the total number of patients that would have required, at least once, a radiotherapy course according to the OUP by country. Globally speaking, 4 countries treated at least 80% of the optimal indications for radiotherapy and 11 countries not even reached 70% of the patients optimally indicated. Of interest is that just one country reports a

utilization of radiotherapy in excess to the figures proposed by the OUP range.

Discussion

The unique contribution of this study is the estimate of the optimal utilization proportion (OUP) of radiotherapy for 40 European countries. For each country, specific relative frequencies of the most common cancers were taken into account as well as realistic estimates of the ranges of stages at diagnosis from population based cancer registries. Previous attempts to calculate the number of new cancer cases that would require radiotherapy have only considered a unique proportion, usually 50% of new cancer cases plus 25% retreatments, 62.5% in total [13,14], all following the recommendations previously presented in the QUARTS project [15] that was based on the initial CCORE study.

Although the information on the distribution of cancer stages at diagnosis was not available for the majority of countries, which is a shortcoming, stage at diagnosis data from five population based cancer registries allowed us to take into account this second factor in the estimation of the OUP. The difficulties in collecting data on stage in population cancer registries are well known [9] and the number of registries with this information available is rather

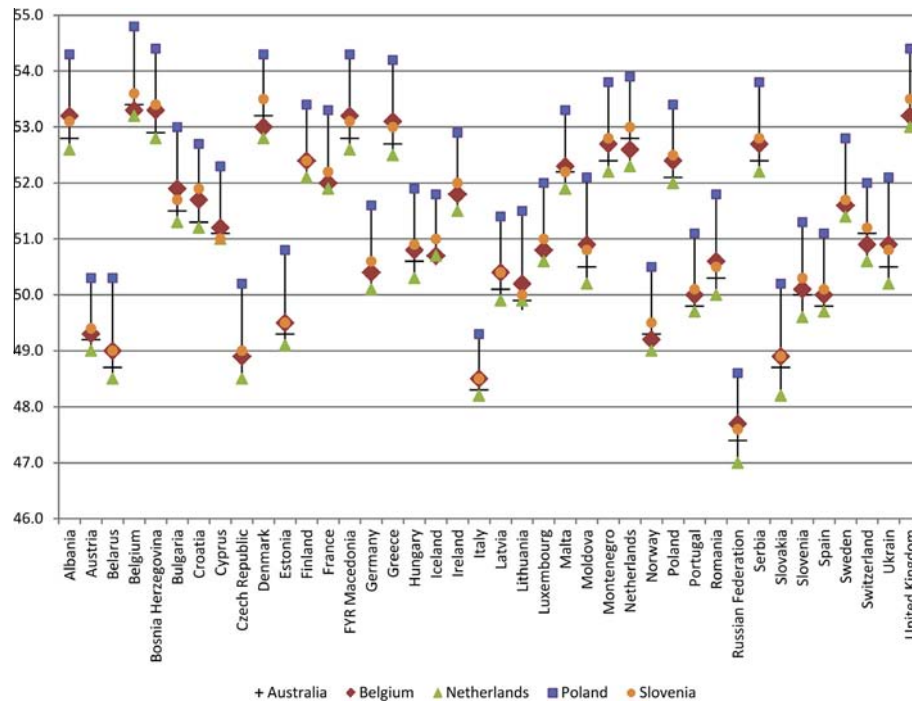


Fig. 1. Range of values for overall optimal utilization proportion by country (in percentages of total cancer incidence).

limited. However, the four national sets of stage data together with those from Australia allowed us to create a range of values that could be considered as encompassing the majority of health services across Europe. In addition, we have assessed, in a previous paper, the differential impact of relative frequencies of tumours and stage distributions in five countries. The fact is that the relative frequency of tumours showed a higher impact on the OUP than stage distribution due to its more general influence on the decision trees [3]. The stage is very relevant to OUP in some specific tumour sites, such as rectal or cervical cancer, but not in others which significantly influence the demand for radiotherapy, such as breast or prostate cancer. Thus, it could be concluded that the lack of stage data for most countries has only a limited impact on the estimated national OUPs and the size of the impact can be judged from the rather small influence of the different stage distributions from the five countries for which data were available.

The approach applied here has shown that the variation in frequency distribution of individual cancer sites significantly affects the OUP calculation and hence the estimation of demand for radiotherapy with the concomitant resources – equipment and personnel – needed to cope with these new cancer cases. For instance, and using Belgium as an example, the OUP is 53.3%; using its own stage data [3]; a difference of 5.0% from the Australian estimate of 48.3% [2]. This difference represents 3267 additional patients with an indication for radiotherapy (excluding retreatments), implying the need for 7.8 linear accelerators, based on the average throughput of 420 courses of radiotherapy per MV unit in the European countries or 8.5 based on the Belgian average number of patients treated on a linear accelerator [5]. This illustrates how the differences calculated, even if they may seem small, could have a substantial impact on the calculation of the resources needed. The same example for Spain would result in an extra 7.2 linear accelerators. It can be concluded that the country-specific adjustment for the epidemiological situation by country may result in a more reliable estimate, which would provide a better basis to estimate the need for equipment and staff for radiotherapy, and consequently, more accurate planning at the national level.

The discrepancy between evidence based recommendations and the reality of the provision of health services poses a challenge for policy makers, although the range of discrepancies varies significantly among countries. The relevant question in this framework is why the actual utilization of radiotherapy is lower than it should be according to the evidence. In fact, several recent studies carried out in countries with high survival rates, a good indicator of quality of cancer care [16], such as the Netherlands or Norway, have shown that the proportion of patients receiving radiotherapy treatment is lower than expected. For instance, between 1997 and 2008, external beam radiotherapy was used in only 25% of the patients with a diagnosis of prostate cancer in the Netherlands [17], markedly lower than the OUP of about 60%, even taking into account that the utilization data from the Netherlands were restricted to the first 6 months after diagnosis. The situation was similar in non-small cell lung cancer [18] with 40% actual utilization, far below the calculated 80%; but it was not the case in rectal cancer, which showed a 71% of utilization [19] slightly higher than expected from CCORE model. Furthermore, in Norway [10], a lower utilization of radiotherapy during the first 5 years after diagnosis was found for all tumours in comparison with the evidence based recommendations. They also analyzed specifically the most frequent indications (breast, prostate, lung, colorectal, and head and neck cancers) and they observed a lower utilization than predicted, with the exception of breast cancer.

The discrepancy between evidence based OUPs and actual use of radiotherapy could be explained by different factors that are relevant when planning investments in radiotherapy resources.

- First of all, reduced use of radiotherapy has been associated with limitations due to geographical access [20], with specific impact on palliative radiotherapy [21].
- Second, the presence of comorbidity, particularly when combined with older age, is usually associated with the under-utilization of radiotherapy [22,23]. It should be recognized, however, that in specific indications such as muscle

Table 2
Summary of the assessment of incident cancer patients that will require radiotherapy treatment according to the evidence based utilization and excluding the need for re-treatment.

Country	Total cancers (n) ^a	OUP (%) ^b		Optimal RT courses (n)		Actual RT courses (n) ^c	Actual/optimal RT courses (%)	
		Min.	Max.	OUP min.	OUP max.		OUP min.	OUP max.
Albania	7143	52.6	54.3	3758	3879	2195	58.4	56.6
Austria	41,117	49.0	50.3	20,155	20,698	17,185	85.3	83.0
Belarus	32,422	48.5	50.3	15,738	16,293	NA		
Belgium	65,345	53.2	54.8 ^d	34,792	35,799	27,738	79.7	77.5
Bosnia Herzegovina	9911	52.8	54.4	5236	5395	NA		
Bulgaria	32,053	51.3	53.0	16,434	16,977	11,035	67.1	65.0
Croatia	22,890	51.2	52.7	11,717	12,055	NA		
Cyprus	3438	51.0	52.3	1753	1799	NA		
Czech Republic	57,627	48.5	50.2	27,943	28,945	26,104	93.4	90.2
Denmark	36,119	52.8	54.3	19,064	19,600	14,144	74.2	72.2
Estonia	6117	49.1	50.8	3004	3104	1698	56.5	54.7
Finland	28,428	52.1	53.4	14,810	15,189	NA		
France	371,676	51.9	53.3	192,769	198,107	149,738	77.7	75.6
FYR Macedonia	7330	52.6	54.3	3856	3981	NA		
Germany	493,780	50.1	51.6	247,419	254,735	NA		
Greece	40,971	52.5	54.2	21,523	22,213	NA		
Hungary	50,475	50.3	51.9	25,412	26,209	15,961	62.8	60.9
Iceland	1449	50.7	51.8	734	750	476	64.8	63.5
Ireland	20,808	51.5	52.9	10,714	11,017	6,698	62.5	60.8
Italy	354,456	48.2	49.3	170,821	174,764	NA		
Latvia	10,347	49.9	51.4	5166	5315	NA		
Lithuania	14,520	49.9	51.5	7242	7483	5,014	69.2	67.0
Luxembourg	2476	50.6	52.0	1252	1289	944	75.4	73.3
Malta	1,902	51.9	53.3	988	1014	535	54.2	52.8
Moldova	9894	50.2	52.1	4969	5151	NA		
Montenegro	2115	52.2	53.8	1105	1139	1200	108.6	105.4
Netherlands	93,448	52.3	53.9 ^e	48,886	50,324	44,546	91.1	88.5
Norway	28,214	49.0	50.5	13,818	14,248	10,786	78.1	75.7
Poland	152,216	52.0	53.4 ^f	79,139	81,294	58,800	74.3	72.3
Portugal	49,174	49.7	51.1	24,438	25,151	14,366	58.8	57.1
Romania	78,760	50.0	51.8	39,383	40,805	NA		
Russian Federation	458,382	47.0	48.6	215,507	222,922	NA		
Serbia	42,221	52.2	53.8	22,050	22,733	NA		
Slovakia	24,045	48.2	50.2	11,599	12,071	NA		
Slovenia	11,457	49.6	51.3 ^g	5680	5874	3603	63.4	61.3
Spain	215,534	49.7	51.1	107,018	110,159	78,820	73.7	71.6
Sweden	50,481	51.4	52.8	25,928	26,662	18,142	70.0	68.0
Switzerland	42,046	50.6	52.0	21,294	21,865	15,200	71.4	69.5
Ukraine	140,999	50.2	52.1	70,811	73,403	NA		
United Kingdom	297,227 ^h	53.0	54.4	157,414	161,760	105,531 ⁱ	67.0	65.2
Global	3,409,013	50.2	51.7	1,711,337	1,762,171			

NA: Not-available.

^a All cancers excl. non-melanoma skin cancer. Globocan 2012.

^b OUP: optimal utilization proportion.

^c Excluding re-treatment.

^d OUP calculated from population based stage at diagnosis from country cancer registry: 53.3%.

^e OUP calculated from population based stage at diagnosis from country cancer registry: 52.3%.

^f OUP calculated from population based stage at diagnosis from country cancer registry: 53.4%.

^g OUP calculated from population based stage at diagnosis from country cancer registry: 50.3%.

^h Scotland not included.

ⁱ Scotland not available.

invasive bladder cancer, where surgery is indicated, radiotherapy could be the preferred option with increased utilization in the elderly with comorbidity [24].

- Third, comparable effects were seen from patient-related factors such as the lower socio-economic level [25].
- A fourth relevant aspect is the preference of the physician for one therapeutic option over alternatives. In a paper published some years ago urologists and radiation oncologists were presented with the same clinical scenarios in order to assess their beliefs and therapeutic recommendations for prostate cancer. The result was not surprising that the specialists recommend the therapy that they deliver for the same clinical cases (72% of the radiation oncologists believed that external beam radiotherapy and surgery were equivalents while 93% of urologists believed that radical prostatectomy was the preferred option).

Beyond the specific clinical example, the paper clearly showed the bias favouring known clinical pathways that in some cases could exclude radiotherapy, although there is an evidence base for the indication [26]. Thus, lack of awareness, personal belief or knowledge could be another reason for the lower use of a particular treatment modality than expected considering evidence based data.

- A fifth factor is the shortage of resources, which resulted in waiting lists, delays in initiation of radiotherapy and reduced effectiveness of the treatment [20]. Such situations are unavoidably destined to translate into lower utilization of radiotherapy. Shortage of resources is, at least in part, related to the specific financing structure within a country.
- This brings us to the last well-known factor that drives practice: the prevailing reimbursement in the country and the ensuing

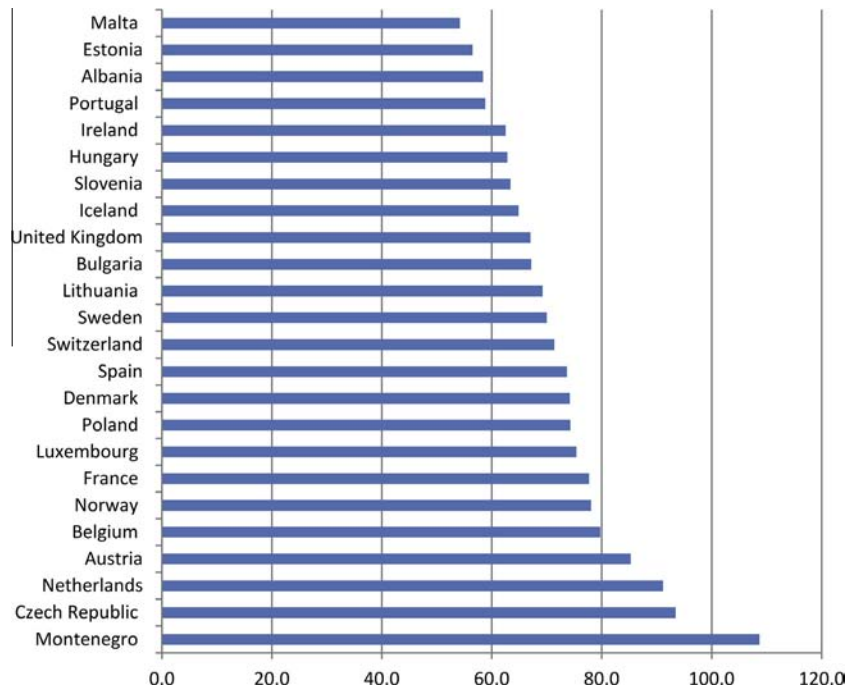


Fig. 2. Comparison between actual and optimal utilization of radiotherapy by country (expressed as a percentage of the actual and the optimal number of patients, excluding retreatments).

financial (dis)incentives. In the case of radiotherapy, reimbursement mechanisms may play a role in the choice of treatment complexity or fractionation, as has been observed when the higher reimbursement of IMRT for prostate cancer fuelled its use in the US, or when fee-for-service reimbursement endorsed the use of more protracted schedules for the palliation of bone metastases, thus limiting the evidence-based use of single fractions [27,28]. Also, the fact that radiation oncology depends on the referral pattern of other specialists, adds complexity to this issue. But it is not impossible that, at the national level, the intricate interplay of the financing systems in oncology may result in radiotherapy being less attractive than competing oncologic treatment strategies.

Hence, translating evidence-based indications for radiotherapy into clinical practice requires taking into account all the above factors, with an emphasis on organizational factors related to accessibility and availability of capital resources and trained staff as well as the promotion of appropriate indications in a multidisciplinary framework of high quality cancer care, all endorsed by the appropriate financing mechanisms.

In order to fully assess these results, some limitations should be taken into account. The possible limitation of the OUP having been estimated with stage distributions from only five population based cancer registry data has been discussed above. Analyses, such as the one presented, are inherently limited by the timely and complete collection of data: for the estimates of the gap between actual and optimal utilization, the latter refers to the year 2012 while the data on actual utilization are not [5,6]. Variations in radiotherapy activity are, however, extremely dependent on facilities being opened or renovated and additional personnel being trained, both typically spreading over long time periods. Hence we feel that the impact of the differential timing of actual and calculated utilization on the estimated gap should not be too important, with possible local exceptions that could be included in the range of values estimated for each country. The last serious limitation is that the actual utilization is only available in about half of the countries. Thus, the discussion about the gap is limited to those countries

that have data on this key aspect of the planning of radiotherapy facilities and associated personnel. This point deserves careful consideration by the health care decision makers as the lack of essential data may seriously hamper rational planning of radiotherapy services.

In conclusion, the OUP for radiotherapy in the European countries has been estimated from an evidence-based assessment of the indications for radiotherapy, taking into account the differences in the relative frequency of cancer sites by country as well as a range of population based data on stage at diagnosis from five countries. A large discrepancy was observed between the actual utilization and the optimal utilization of radiotherapy in European countries, with less than 17% of countries treating at least 80% of the optimal indications for radiotherapy and about 46% of the European countries not even reaching 70% of the patients optimally indicated. These data should be taken into account when planning the resources at the national level and should support the development of guidelines for required resources and for cancer control plans.

Conflicts of interest

The authors have no conflict of interest.

Funding sources

This project was supported by the European Society for Radiotherapy and Oncology.

References

- [1] Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer* 2005;104:1129–37 (Erratum in: *Cancer*. 2006;107(3):660).
- [2] Barton MB, Jacob S, Shafiq J, et al. Estimating the demand for radiotherapy from the evidence: a review of changes from 2003 to 2012. *Radiother Oncol* 2014;112:140–4.

- [3] Borràs JM, Barton MB, Grau C, et al. Impact of cancer incidence and stage on the optimal utilization of radiotherapy: methodology of a population based analysis by ESTRO-HERO project. *Radiother Oncol* 2015;116:45–50.
- [4] Ferlay J, Stierhova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374–403.
- [5] Grau C, Defourny N, Malicki J, et al. Radiotherapy equipment and departments in the European countries: final results from the ESTRO-HERO survey. *Radiother Oncol* 2014;112:155–64.
- [6] Lievens Y, Defourny N, Coffey M, et al. Radiotherapy staffing in the European countries: final results from the ESTRO-HERO survey. *Radiother Oncol* 2014;112:178–86.
- [7] Dunscombe P, Grau C, Defourny N, et al. Guidelines for equipment and staffing of radiotherapy facilities in the European countries: final results of the ESTRO-HERO survey. *Radiother Oncol* 2014;112:165–77.
- [8] Ingham Institute for Applied Medical Research (IIAMR) – Collaboration for Cancer Outcomes Research and Evaluation (CCORE). Review of optimal radiotherapy utilisation rates. CCORE report; 2013. Available from: tinyurl.com/pwkua34 [accessed 26-11-2014].
- [9] Siesling S, Kwast A, Gavin A, Baili P, Otter R. EUROCHIP-3 Workpackage 5. Availability of stage at diagnosis, cancer treatment delay and compliance with cancer guidelines as cancer registry indicators for cancer care in Europe: results of EUROCHIP-3 survey. *Int J Cancer* 2013;132:2910–7.
- [10] Asli L, Kvaloy S, Jetne V, et al. Utilization of radiation therapy in Norway after the implementation of the National cancer plan – A National, population-based study. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2014;90:707–14.
- [11] Khor R, Bressel M, Tai KH, et al. Patterns of retreatment with radiotherapy in a large academic centre. *J Med Imaging Radiother Oncol* 2013;57:610–6.
- [12] Barton MB, Allen S, Delaney GP, et al. Patterns of retreatment by radiotherapy. *Clin Oncol* 2014;26:611–8.
- [13] Rosenblatt E, Izewska J, Anacak Y, et al. Radiotherapy capacity in European countries: an analysis of the Directory of Radiotherapy Centres (DIRAC) database. *Lancet Oncol* 2013;14:e79–86.
- [14] Datta NR, Samei M, Bodis S. Radiotherapy infrastructure and human resources in Europe: present status and its implications for 2020. *Eur J Cancer* 2014;50:2735–43.
- [15] Bentzen S, Heeren C, Cottier B, et al. Towards evidence based guidelines for radiotherapy infrastructure and staffing needs in Europe: the ESTROQUARTS project. *Radiother Oncol* 2005;75:355–65.
- [16] De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO-CARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:23–34.
- [17] Poortmans PMP, Aarts MJ, Jobsen JJ, et al. A population based study on the utilisation of primary radiotherapy for prostate cancer in 4 regions in the Netherlands, 1997–2008. *Radiother Oncol* 2011;99:207–13.
- [18] Koning CCE, Aarts MJ, Struikmans H, et al. Mapping the use of radiotherapy for patients with non-small cell lung cancer in the Netherlands between 1997–2008. *Clin Oncol* 2012;24:e46–53.
- [19] Jobsen JJ, Aarts MJ, Siesling S, et al. Use of primary radiotherapy for rectal cancer in the Netherlands between 1997 and 2008: a population based study. *Clin Oncol* 2012;24:e1–8.
- [20] Mckillop WJ. Killing time: the consequences of delay in radiotherapy. *Radiother Oncol* 2007;84:1–4.
- [21] Popovic M, den Hartog M, Zhang L, et al. Review of international patterns of practice for the treatment of painful bone metastases with palliative radiotherapy from 1993 to 2013. *Radiother Oncol* 2014;111:11–7.
- [22] Vulto A, Louwman M, Rodrigus P, Coebergh JW. Referral rates and trends in radiotherapy as part of primary treatment of cancer in South Netherlands, 1998–2002. *Radiother Oncol* 2006;78:131–7.
- [23] Chawla N, Butler EN, Lund J, Warren JL, Harlan LC, Yabroff KR. Patterns of colorectal cancer care in Europe, Australia and New Zealand. *JNCI Monograph* 2013;46:36–60.
- [24] Goossens-Laan C, Leliveld AM, Verhoeven R, et al. Effects of age and comorbidity on treatment and survival of patients with muscle invasive bladder cancer. *Int J Cancer* 2014;135:905–12.
- [25] Aarts MJ, Lemmens VE, Louwman MW, Kunst AE, Coebergh JW. Socioeconomic status and changing inequalities in colorectal cancer? A review of the association with risk, treatment and outcome. *Eur J Cancer* 2010;46:2681–95.
- [26] Fowler F, Collins M, Albertsen P, et al. Comparison of recommendations by urologists and radiation oncologists for treatment of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2000;283:3217–22.
- [27] Jacobs BL, Zhang Y, Skolarus TA, Hollenbeck BK. Growth of high-cost intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer raises concerns about overuse. *Health Affairs (Project Hope)* 2012;31:750–9.
- [28] Lievens Y, Van den Bogaert W, Rijnders A, Kutcher G, Kesteloot K. Palliative radiotherapy practice within Western European countries: impact of the radiotherapy financing system? *Radiother Oncol* 2000;56:289–95.

3. Artículo 3

Título: Estimation of lung cancer treatment cost based on a patient-level analysis in Catalonia (Spain)

Autores: Corral J, Espinàs JA, Cots F, Pareja L, Solà J, Font R, Borràs JM

Revista: BMC Health Serv Res. 2015;17:70

Factor de impacto (2014): 1,712 (Q2, posición 42/89 en la categoría Health Care Sciences & Services)

Resumen

Background: Assessing of the costs of treating disease is necessary to demonstrate cost-effectiveness and to estimate the budget impact of new interventions and therapeutic innovations. However, there are few comprehensive studies on resource use and costs associated with lung cancer patients in clinical practice in Spain or internationally. The aim of this paper was to assess the hospital cost associated with lung cancer diagnosis and treatment by histology, type of cost and stage at diagnosis in the Spanish National Health Service.

Methods: A retrospective, descriptive analysis on resource use and a direct medical cost analysis were performed. Resource utilisation data were collected by means of patient files from nine teaching hospitals. From a hospital budget impact perspective, the aggregate and mean costs per patient were calculated over the first three years following diagnosis or up to death. Both aggregate and mean costs per patient were analysed by histology, stage at diagnosis and cost type.

Results: A total of 232 cases of lung cancer were analysed, of which 74.1% corresponded to non-small cell lung cancer (NSCLC) and 11.2% to small cell lung cancer (SCLC); 14.7% had no cytohistologic confirmation. The mean cost per patient in NSCLC ranged from 13,218 Euros in Stage III to 16,120 Euros in Stage II. The main cost components were chemotherapy (29.5%) and surgery (22.8%). Advanced disease stages were associated with a decrease in the relative weight of surgical and inpatient care costs but an increase in chemotherapy costs. In SCLC patients, the mean cost per patient was 15,418 Euros for limited disease and 12,482 Euros for extensive disease. The main cost components were chemotherapy (36.1%) and other inpatient costs (28.7%). In both

groups, the Kruskal-Wallis test did not show statistically significant differences in mean cost per patient between stages.

Conclusions: This study provides the costs of lung cancer treatment based on patient file reviews, with chemotherapy and surgery accounting for the major components of costs. This cost analysis is a baseline study that will provide a useful source of information for future studies on cost-effectiveness and on the budget impact of different therapeutic innovations in Spain.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Estimation of lung cancer diagnosis and treatment costs based on a patient-level analysis in Catalonia (Spain)

Julieta Corral^{1,2,3*}, Josep Alfons Espinàs^{2,3}, Francesc Cots⁴, Laura Pareja^{2,3}, Judit Solà^{2,3}, Rebeca Font^{2,3} and Josep Maria Borràs^{2,3,5}

Abstract

Background: Assessing of the costs of treating disease is necessary to demonstrate cost-effectiveness and to estimate the budget impact of new interventions and therapeutic innovations. However, there are few comprehensive studies on resource use and costs associated with lung cancer patients in clinical practice in Spain or internationally. The aim of this paper was to assess the hospital cost associated with lung cancer diagnosis and treatment by histology, type of cost and stage at diagnosis in the Spanish National Health Service.

Methods: A retrospective, descriptive analysis on resource use and a direct medical cost analysis were performed. Resource utilisation data were collected by means of patient files from nine teaching hospitals. From a hospital budget impact perspective, the aggregate and mean costs per patient were calculated over the first three years following diagnosis or up to death. Both aggregate and mean costs per patient were analysed by histology, stage at diagnosis and cost type.

Results: A total of 232 cases of lung cancer were analysed, of which 74.1% corresponded to non-small cell lung cancer (NSCLC) and 11.2% to small cell lung cancer (SCLC); 14.7% had no cytohistologic confirmation. The mean cost per patient in NSCLC ranged from 13,218 Euros in Stage III to 16,120 Euros in Stage II. The main cost components were chemotherapy (29.5%) and surgery (22.8%). Advanced disease stages were associated with a decrease in the relative weight of surgical and inpatient care costs but an increase in chemotherapy costs. In SCLC patients, the mean cost per patient was 15,418 Euros for limited disease and 12,482 Euros for extensive disease. The main cost components were chemotherapy (36.1%) and other inpatient costs (28.7%). In both groups, the Kruskal-Wallis test did not show statistically significant differences in mean cost per patient between stages.

Conclusions: This study provides the costs of lung cancer treatment based on patient file reviews, with chemotherapy and surgery accounting for the major components of costs. This cost analysis is a baseline study that will provide a useful source of information for future studies on cost-effectiveness and on the budget impact of different therapeutic innovations in Spain.

Keywords: Cancer, Costs, Hospital costs, Lung cancer, Non-small cell lung cancer (NSCLC), Small cell lung cancer (SCLC)

* Correspondence: jcorral@iconcologia.net

¹Department of Pediatrics, Obstetrics, Gynecology and Preventive Medicine, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain

²Catalan Cancer Strategy, Department of Health, Generalitat de Catalunya, Barcelona, Spain

Full list of author information is available at the end of the article

Background

Lung cancer is the third most commonly diagnosed cancer in Spain, with approximately 32,240 newly diagnosed cases and 21,120 deaths from the disease each year. In Europe, lung cancer is also the most common cause of cancer death, with 353,460 deaths in 2012 [1].

In recent years, new drugs have been developed for lung cancer treatment, promising potential advances for patient outcomes [2]. The need to demonstrate cost-effectiveness and estimate the budget impact of new interventions and therapeutic innovations requires consideration of the costs of treating disease, including all therapeutic strategies, namely surgery, chemotherapy and radiotherapy.

However, there are very few comprehensive studies on resource use and costs associated with lung cancer patients in clinical practice in Spain or internationally. Some studies have examined the costs of lung cancer treatment, but they were based on older treatment pathways [3,4] or on simplified clinical algorithms, not on reviews of patient records [5]. Because recently introduced drugs have significantly increased the cost of the treatment [6], some studies have focused on chemotherapy treatments or on a particular phase of the disease [7-11]. A few studies have also analysed hospital costs of cancer treatment by stage at diagnosis [3,4,12,13].

It is very important to assess the cost of the entire treatment regime, not only of one therapy, in order to offer a proper perspective on the economic impact of all therapeutic strategies. The aim of this paper is to assess the hospital costs associated with lung cancer diagnosis and treatment by histology, type of cost and stage at diagnosis in the Spanish National Health Service context.

Methods

Patients

There are 53 public hospitals treating lung cancer patients at all stages of the disease in Catalonia; 10 hospitals (19%) have a thoracic surgery unit. As part of a global programme to assess cancer treatment in Catalonia, a clinical audit of lung cancer treatment was conducted on 1,186 incident patients from 23 hospitals that had a volume of at least 20 cases per year. For our study, a subset of 232 patients from the main patient sample was randomly selected from the 9 teaching hospitals (out of the 10 with a thoracic surgery unit) that diagnose over 50 patients per year; these hospitals also had information on their resource use available through electronic records. The sample size is composed of 197 patients diagnosed with non-small cell lung cancer (NSCLC) and 35 patients diagnosed with small cell lung cancer (SCLC), providing 80% power to detect as significant a difference of 2,000 Euros in the mean cost by stages in NSCLC patients, and 5,000 Euros in the mean cost by stages in SCLC patients. The power calculation was based on the

assumption of a standard deviation of 5,250 Euros for NSCLC, and a standard deviation of 4,500 Euros for SCLC patients, using two-sided tests at a significance level of 0.05. All assumptions were based on previous studies [3,13]. Random samples were drawn proportionally to the percentage of patients diagnosed at each hospital in 2008. The Minimum Basic Data Set (MBDS) was the source of information available for the selection of cases.

Patients were categorised based on histology as either NSCLC or SCLC. When histology was unrecorded, patients fell into the category of "no cytohistologic confirmation" (NCC). NSCLC patients were classified by TNM stage at diagnosis [14] (regardless of the disease progression during treatment). SCLC patients were classified as having limited or extensive disease.

The permission to access the patient files was given by the Catalan Health Service (Department of Health of Catalonia). Approval for this study was given by the Clinical Research Ethics Committee of the Bellvitge University Hospital, since it was the referral Ethics Committee of the study coordinating institution.

Patient-level analysis and cost estimation

A retrospective, descriptive analysis on resource use and a direct medical cost analysis were carried out. Resource utilisation data were collected by means of hospital administrative databases and patient files. From a hospital budget impact perspective, the aggregate and mean costs per patient were assessed in the three years following diagnosis or up to death. Both aggregate and mean costs per patient were analysed by stage at diagnosis and cost type. Mean cost per patient was also analysed by sex, age group and survival at one year from diagnosis. The categories of cost considered included (a) diagnosis (diagnostic tests, ambulatory and emergency visits, inpatient nights), (b) surgery (operating room and inpatient nights), (c) chemotherapy (day hospital and cytotoxic drugs), (d) radiotherapy (number of fractions), (e) other inpatient care (not related to diagnosis, surgery, chemotherapy or radiotherapy treatments for lung cancer, e.g., hospital admissions related to COPD or other comorbidities and palliative care), and (f) continuing care (ambulatory and emergency visits, tests, scans, biopsies, etc., made in the continuing phase). The mean costs of surgical interventions as well as chemotherapy and radiotherapy treatments were also assessed by histology and stage at diagnosis.

To assess the cost of the episodes of care in the period considered, unit costs from 2008 were obtained from two sources: from one hospital (Hospital del Mar) with a detailed analytical accounting system implemented over 10 years ago, and from the Spanish Network of Hospital Costs Database (RECH), which has data from 13 hospitals in Spain and it has been registered and accredited

by the Spanish Ministry of Health [15,16]. The year of diagnosis was considered the baseline year (Year 0) with costs from later calendar years being discounted at 3%.

Statistical analysis

A descriptive summary of the patients' characteristics was formulated, reporting age, gender, TNM stage at diagnosis and treatment received. Kaplan-Maier estimates of survival time were stratified by histology and stage at diagnosis. A descriptive analysis was done to evaluate aggregate and mean cost per patient. Mann-Whitney tests were used to identify mean cost differences between sex (male/female), age group (<65 years/≥65 years) and survival at one year from diagnosis (alive one year/dead one year); and Kruskal-Wallis tests were performed to identify differences between stages. In addition, a descriptive analysis of mean costs of surgical, chemotherapy and radiotherapy treatments were carried out. All calculations were made using SPSS for Windows 21.0.

Results

Patient characteristics and survival

A total of 232 cases of lung cancer were analysed, of which 172 (74.1%) were NSCLC and 26 (11.2%) were SCLC; 34 (14.7%) had no cytohistologic confirmation. Table 1 describes age, gender, staging distribution of patients at diagnosis and treatments received.

The median survival time was not estimable in Stages I, II (Table 2). The mean survival time decreased in NSCLC patients from Stage I to IV ranging from 36.3 to 10.7 months and in SCLC patients between limited disease and extensive disease from 17.0 to 9.4 months.

Cost estimation

Table 3 shows the aggregate costs of treatment by histology, stage at diagnosis, and cost category over the three years following diagnosis or up to death. In NSCLC cases, the aggregate hospital cost of lung cancer treatment ranged from 177,320 Euros at Stage II to 1,068,133 Euros at Stage IV. The aggregated cost in Stage IV was the highest, representing 41.9% of the total cost. In SCLC cases, the aggregate cost for limited disease was assessed at 107,929 Euros, whereas the cost for extensive disease was assessed as 199,707 Euros, representing 61.6% of the total cost.

Table 4 shows the mean cost per patient of lung cancer treatment by histology, sex, age group, stage at diagnosis, survival at one year from diagnosis and cost type. Mean cost per patient in NSCLC ranged from 13,218 Euros in Stage III to 16,120 Euros in Stage II. The main cost components in global mean cost per patient in NSCLC were chemotherapy (29.5%) and surgery (22.8%). The surgical and inpatient care cost represented 58.9% in Stage I, while

in Stage II it was 45.9%, decreasing its relative weight as disease stage progressed. In addition, the relative chemotherapy cost increased in more advanced stages from 5.2% in Stage I to 45.7% in Stage IV. The relative cost of other inpatient care not related to lung cancer, including comorbid diseases, was stable between stages.

In SCLC patients, the mean cost per patient with limited disease was 15,418 Euros, whereas the mean cost per patient with extensive disease was 12,482 Euros. The main cost components in the global mean cost per patient in SCLC were chemotherapy (36.1%) and other inpatient costs (28.7%).

Whereas large qualitative differences were observed between stages with regard to the aggregate cost of treatment, the Kruskal-Wallis test did not show any statistically significant cost differences between stages in the mean cost per patient in the NSCLC, SCLC and NCC groups (p -value = 0.289, 0.140 and 0.231, respectively). Mann-Whitney tests showed statistically significant cost differences between patients who did or did not survive at one year from diagnosis in NSCLC cases (p -value = 0.002) and between age groups in SCLC and NCC patients (p -value = 0.006 and 0.009 respectively).

Table 5 shows the mean cost of surgical, chemotherapy and radiotherapy treatments by histology and stage at diagnosis. In NSCLC, the mean cost of surgical interventions ranged from 7,621 Euros in Stage IV to 10,228 Euros in Stage III. The mean cost of chemotherapy treatment ranged from 1,949 Euros in Stage I to 7,179 Euros in Stage IV. The mean cost of radiotherapy ranged from 663 Euros in Stage IV to 1,308 Euros in Stage II. In SCLC patients, the global mean cost of chemotherapy and radiotherapy treatments were 3,778 Euros and 943 Euros, respectively. In NCC patients, the global mean cost of surgical interventions, and chemotherapy and radiotherapy treatments were assessed at 8,835 Euros, 6,988 Euros and 791 Euros, respectively. Regardless of the histology, high variability was observed in the mean cost of chemotherapy treatments.

Discussion

In this multicentre study, we assessed hospital costs of lung cancer diagnosis and treatment in 232 patients from 9 hospitals in Catalonia. There were 53 public hospitals, of which only 10 had a thoracic surgery unit. The 9 hospitals selected from this study were taken from this group. Therefore, this sample selection was considered to be representative of teaching surgical hospitals in Catalonia.

The results of this study show that there is no association between the mean cost per patient and the stage of the disease. Indeed, there were no statistical significant differences in the mean cost per patient between stages.

In NSCLC, surgery, diagnosis, chemotherapy and other inpatient care were the main components of the mean

Table 1 Patient characteristics

	NSCLC	SCLC	NCC	Total
N	172	26	34	232
Age (years), mean	65.4	67.3	72.7	66.7
Gender (%)				
Male	84.9	88.5	73.5	83.6
Female	15.1	11.5	26.5	16.4
TNM Stage (%)				
I	22.7	-	5.9	-
II	6.4	-	-	-
III	20.9	-	11.8	-
IV	41.3	-	47.1	-
Limited disease	-	26.9	-	-
Extensive disease	-	61.5	-	-
Unknown	8.7	11.5	35.3	-
Surgery (%)	34.9	-	11.8	27.6
Partial lobectomy	3.3	-	25.0	4.6
Lobectomy	59.	-	75.0	60.0
Bilobectomy	11.5	-	-	10.8
Pneumonectomy	9.8	-	-	9.2
Exploratory thoracotomy	8.2	-	-	7.7
Others	8.2	-	-	7.7
Chemotherapy (%)	53.5	80.8	20.6	51.7
<i>Intention</i>				
Neoadjuvant	3.0	-	-	2.2
Adjuvant	5.9	-	-	4.5
Radical	8.8	25.9	-	11.2
Palliative	45.2	41.9	46.2	44.7
Unknown	37.0	32.3	53.8	37.4
<i>Treatment scheme</i>				
Cisplatin/Carboplatin + Docetaxel	5.9	-	7.7	5.0
Cisplatin/Carboplatin + Etoposide	6.7	67.7	-	16.8
Cisplatin/Carboplatin + Gemcitabine	23.7	-	7.7	18.4
Cisplatin/Carboplatin + Paclitaxel	6.7	3.2	15.4	6.7
Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed	5.9	-	7.7	5.0
Cisplatin/Carboplatin + Vinorelbine	16.3	-	7.7	12.8
Docetaxel	4.4	-	7.7	3.9
Erlotinib	11.9	3.2	15.4	10.6
Pemetrexed	8.1	-	15.4	7.3
Others	10.3	25.8	15.4	13.4
Radiotherapy (%)	35.5	69.2	8.8	35.3
Radical	31.0	20.8	0.0	26.8
Palliative	53.5	50.0	83.3	54.4
Unknown	15.5	29.2	16.7	18.8

Table 2 Survival time by histology and stage at diagnosis

	N	Deaths N (%)	Survival time (months) Median	Survival time (months) Mean [sd]	Follow-up time (months) Mean [sd]
NSCLC					
Stage I	39	6 (15.4)	-	36.3 [2.2]	21.2 [13.1]
Stage II	11	3 (27.3)	-	32.1 [3.9]	21.5 [13.3]
Stage III	36	17 (47.2)	16.0	18.9 [2.8]	11.9 [11.4]
Stage IV	71	44 (62.0)	4.9	10.7 [1.9]	5.6 [7.9]
Unknown	15	5 (33.3)	-	20.1 [4.5]	10.1 [12.1]
Total	172	75 (43.6)	18.0	22.8 [1.6]	11.9 [12.5]
SCLC					
Limited disease	7	4 (57.1)	10.9	17.0 [3.6]	12.6 [7.1]
Extensive disease	16	13 (81.3)	8.6	9.4 [2.5]	8.4 [9.1]
Unknown	3	2 (66.7)	1.1	1.3 [0.4]	1.3 [1.0]
Total	26	19 (73.1)	8.9	11.8 [2.6]	8.7 [8.5]
NCC					
Stage I	2	0 (0.0)	-	-	36.3 [0.2]
Stage II	-	-	-	-	-
Stage III	4	2 (50.0)	-	-	11.9 [13.6]
Stage IV	16	11 (68.8)	-	-	4.8 [8.7]
Unknown	12	3 (25.0)	-	-	1.8 [2.1]
Total	34	16 (47.1)	-	-	6.4 [10.9]

NSCLC: non-small cell lung cancer.

SCLC: small cell lung cancer.

NCC: No cytohistologic confirmation.

sd: standard deviation.

cost per patient. The relative weight of chemotherapy was not as high as expected because of the type of drug schemes used at that time. While the costs of Stages II and IV were quite similar, the relative weight of surgery and chemotherapy cost was higher in Stage II. As expected, and in accordance with clinical guidelines [17], advanced disease stages were associated with a decrease in the relative weight of surgery, but an increase in chemotherapy costs. This pattern was also observed in the mean costs of chemotherapy treatments received. In the final balance, these different costs may cancel each other out, explaining why no association was observed between mean cost per patient and the stage of the disease. For SCLC patients, chemotherapy was one of the main components of the mean cost per patient.

In both NSCLC and SCLC, the cost of other inpatient care was relatively important in terms of global mean cost per patient at all stages. This might be due to the comorbidity associated with these tumours.

In NSCLC cases, a statistical difference between the mean cost of patients surviving one year from diagnosis and those who died was observed, so among other reasons, cost differences might also be explained by their different lengths of survival. In SCLC patients, this difference was also observed, although it was not statistically significant.

In SCLC and NCC patients there were differences in the mean cost per patient between age groups, with older groups incurring more costs. This suggests that these patients had a higher comorbidity, perhaps due to their more advanced age.

In the last ten years, various studies have estimated the cost of lung cancer treatment, with different objectives, methodologies and health contexts. Most of these studies have analysed cost components, but their findings are not directly comparable because resource use is not classified into the same cost categories as in our study. However, using similar methodology, in the study carried out by Kang et al. [13], the relative weight of chemotherapy costs in the total mean cost per patient in NSCLC is similar to our findings, ranging from 5% in Stage I to 33% in Stage IV. However, in SCLC patients their results are lower than ours. Dedes et al. [4] did not distinguish between NSCLC and SCLC, and they found that the largest cost item corresponded to hospitalisation (71% of total cost). They also found that chemotherapy was responsible for 14% of the total cost.

Only a few studies have analysed the hospital cost of lung cancer treatment by stage at diagnosis. In the study carried out by Fleming et al. [12], the researchers found that the stage at diagnosis had a significant influence on

Table 3 Aggregate hospital costs of lung cancer diagnosis and treatment by stage at diagnosis and cost type (Euros, 2008)

	Diagnosis	Surgery	Chemotherapy	Radiotherapy	Other inpatient care	Continuing care	Total cost
NSCLC (sum, %)							
Stage I	28,573	306,114	27,280	12,755	102,652	42,153	519,526
	5.5%	58.9%	5.3%	2.5%	19.8%	8.1%	100.0%
Stage II	16,106	81,416	27,624	6,538	32,288	13,348	177,320
	9.1%	45.9%	15.6%	3.7%	18.2%	7.5%	100.0%
Stage III	119,463	71,598	98,958	25,969	128,901	30,957	475,846
	25.1%	15.0%	20.8%	5.5%	27.1%	6.5%	100.0%
Stage IV	287,012	22,863	488,195	23,205	227,928	18,930	1,068,133
	26.9%	2.1%	45.7%	2.2%	21.3%	1.8%	100.0%
Unknown	71,792	98,615	111,030	900	15,828	9,670	307,835
	23.3%	32.0%	36.1%	0.3%	5.1%	3.1%	100.0%
Total (N = 172)	522,946	580,605	753,087	69,367	507,597	115,058	2,548,661
	20.5%	22.8%	29.5%	2.7%	19.9%	4.5%	100.0%
SCLC (sum, %)							
Limited disease	11,822	-	33,959	11,699	42,933	7,516	107,929
	11.0%		31.5%	10.8%	39.8%	7.0%	100.0%
Extensive disease	45,011	-	83,077	10,928	48,729	11,962	199,707
	22.5%		41.6%	5.5%	24.4%	6.0%	100.0%
Unknown	14,584	-	67	-	1,266	526	16,444
	88.7%		0.4%		7.7%	3.2%	100.0%
Total (N = 26)	71,417	-	117,103	22,627	92,928	20,005	324,079
	22.0%		36.1%	7.0%	28.7%	6.2%	100.0%
NCC (sum, %)							
Stage I	2,195	16,844	-	-	83,428	701	103,168
	2.1%	16.3%			80.9%	0.7%	100.0%
Stage II	-	-	-	-	-	-	-
Stage III	8,122	-	7,400	-	5,875	1,880	23,277
	34.9%		31.8%		25.2%	8.1%	100.0%
Stage IV	58,543	7,835	81,106	4,747	32,462	2,973	187,665
	31.2%	4.2%	43.2%	2.5%	17.3%	1.6%	100.0%
Unknown	62,873	10,660	2,335	-	20,794	1,698	98,360
	63.9%	10.8%	2.4%		21.1%	1.7%	100.0%
Total (N = 34)	131,734	35,339	90,841	4,747	142,559	7,252	412,472
	31.9%	8.6%	22.0%	1.2%	34.6%	1.8%	100.0%

NSCLC: non-small cell lung cancer.

SCLC: small cell lung cancer.

NCC: no cytohistologic confirmation.

diagnostic, treatment, and total hospital costs. Costs were lower when disease presentation was at an advanced stage, reflecting the shorter survival and lower tolerance to aggressive treatment among these patients, as well as the more limited treatment options available to them. On the other hand, increasing costs in advanced stages of the disease have been observed in other studies [13].

Our findings on the influence of the stage at diagnosis in mean cost per patient are consistent with those presented

by Demeter et al. [3], where there was no clear correlation between mean cost per patient and stage at diagnosis.

We were not able to identify any study similar to ours in Spain. The study carried out by Isla et al. [5] analysed treatment patterns, use of resources and costs of advanced NSCLC patients and was based on consensus recommendations of different chemotherapy schemes. The results reported are much higher than in our study because they are not based on clinical practice; rather, they are

Table 4 Mean hospital costs of lung cancer diagnosis and treatment per patient by sex, age group, stage at diagnosis, survival at one year from diagnosis and cost type (Euros, 2008)

	Diagnosis	Surgery	Chemotherapy	Radiotherapy	Other inpatient care	Continuing care	Total mean cost	p-value
NSCLC (mean, [sd], %)								
Male	2,998 [3,264]	3,272 [4,838]	3,261 [8,354]	432 [785]	2,982 [4,805]	678 [910]	13,624 [10,649]	0.072
(N = 146)	22.0%	24.0%	23.9%	3.2%	21.9%	5.0%	100.0%	
Female	3,277 [3,089]	3,955 [5,542]	10,654 [19,139]	242 [595]	2,777 [4,738]	616 [979]	21,521 [19,367]	0.716
(N = 26)	15.2%	18.4%	49.5%	1.1%	12.9%	2.9%	100.0%	
<65 years	2,880 [3,058]	3,436 [5,338]	4,890 [10,060]	403 [740]	2,981 [5,078]	679 [906]	15,270 [12,600]	0.289
(N = 76)	18.9%	22.5%	32.0%	2.6%	19.5%	4.4%	100.0%	
≥65 years	3,167 [3,372]	3,327 [4,628]	3,973 [11,634]	403 [781]	2,928 [4,561]	661 [932]	14,460 [12,674]	0.002
(N = 96)	21.9%	23.0%	27.5%	2.8%	20.2%	4.6%	100.0%	
Stage I	733 [551]	7,849 [4,515]	699 [2,179]	327 [745]	2,632 [5,285]	1,081 [864]	13,321 [8,316]	0.078
(N = 39)	5.5%	58.9%	5.2%	2.5%	19.8%	8.1%	100.0%	
Stage II	1,464 [1,131]	7,401 [4,898]	2,511 [4,887]	594 [811]	2,935 [4,142]	1,213 [1,333]	16,120 [7,632]	0.140
(N = 11)	9.1%	45.9%	15.6%	3.7%	18.2%	7.5%	100.0%	
Stage III	3,318 [2,576]	1,989 [4,159]	2,749 [6,452]	721 [978]	3,581 [5,051]	860 [1,235]	13,218 [10,240]	0.006
(N = 36)	25.1%	15.0%	20.8%	5.5%	27.1%	6.5%	100.0%	
Stage IV	4,042 [3,299]	322 [1,610]	6,876 [13,283]	327 [661]	3,210 [4,853]	263 [416]	15,044 [14,338]	0.078
(N = 71)	26.9%	2.1%	45.7%	2.2%	21.3%	1.7%	100.0%	
Unknown	4,786 [5,423]	6,574 [6,133]	7,402 [18,928]	60 [232]	1,055 [2,059]	645 [833]	20,522 [19,336]	0.002
(N = 15)	23.3%	32.0%	36.1%	0.3%	5.1%	3.1%	100.0%	
Alive 1 year	2,644 [3,138]	4,814 [5,372]	4,427 [10,847]	472 [812]	2,661 [4,477]	938 [1,038]	15,955 [12,202]	0.002
(N = 106)	16.6%	30.2%	27.7%	3.0%	16.7%	5.9%	100.0%	
Dead 1 year	3,677 [3,300]	1,066 [2,961]	4,301 [11,183]	293 [661]	3,418 [5,237]	237 [409]	12,991 [13,129]	0.002
(N = 66)	28.3%	8.2%	33.1%	2.3%	26.3%	1.8%	100.0%	
Total	3,040 [3,231]	3,376 [4,939]	4,378 [10,945]	403 [761]	2,951 [4,782]	669 [918]	14,818 [12,611]	0.002
(N = 172)	20.5%	22.8%	29.5%	2.7%	19.9%	4.5%	100.0%	
SCLC (mean, [sd], %)								
Male	2,708 [2,350]	-	4,646 [10,164]	878 [952]	2,747 [3,627]	694 [791]	11,674 [11,089]	0.078
(N = 23)	23.2%	-	39.8%	7.5%	23.5%	5.9%	100.0%	
Female	3,041 [1,905]	-	3,412 [2,889]	814 [912]	9,915 [8,846]	1,345 [1,272]	18,527 [9,054]	0.006
(N = 3)	16.4%	-	18.4%	4.4%	53.5%	7.3%	100.0%	
<65 years	2,159 [1,993]	-	7,361 [13,510]	1,114 [981]	5,580 [6,000]	1,080 [930]	17,294 [14,093]	0.006
(N = 12)	12.5%	-	42.6%	6.4%	32.3%	6.2%	100.0%	
≥65 years	3,251 [2,443]	-	2,055 [2,824]	661 [864]	1,855 [2,726]	503 [706]	8,325 [4,718]	0.140
(N = 14)	39.1%	-	24.7%	7.9%	22.3%	6.0%	100.0%	
Limited disease	1,689 [1,757]	-	4,851 [3,380]	1,671 [1,187]	6,133 [7,057]	1,074 [867]	15,418 [10,105]	0.140
(N = 7)	11.0%	-	31.5%	10.8%	39.8%	7.0%	100.0%	
Extensive disease	2,813 [2,175]	-	5,192 [11,989]	683 [624]	3,046 [3,672]	748 [888]	12,482 [12,007]	0.140
(N = 16)	22.5%	-	41.6%	5.5%	24.4%	6.0%	100.0%	
Unknown	4,861 [3,018]	-	22 [39]	-	422 [731]	175 [208]	5,481 [2,378]	0.140
(N = 3)	88.7%	-	0.4%	-	7.7%	3.2%	100.0%	

Table 4 Mean hospital costs of lung cancer diagnosis and treatment per patient by sex, age group, stage at diagnosis, survival at one year from diagnosis and cost type (Euros, 2008) (Continued)

Alive 1 year	2,388	[2,047]	-	2,976	[2,784]	1,436	[1,093]	1,431	[2,652]	1,086	[1,008]	9,316	[3,443]		
(N = 9)	25.6%			31.9%		15.4%		15.4%		11.7%		100.0%		0.597	
Dead 1 year	2,937	[2,420]	-	5,313	[11,724]	571	[692]	4,709	[5,378]	602	[735]	14,131	[13,140]		
(N = 17)	20.8%			37.6%		4.0%		33.3%		4.3%		100.0%			
Total	2,747	[2,272]	-	4,504	[9,578]	870	[930]	3,574	[4,826]	769	[852]	12,465	[10,943]		
(N = 26)	22.0%			36.1%		7.0%		28.7%		6.2%		100.0%			
NCC (mean, [sd], %)															
Male	3,901	[3,538]	1,100	[3,063]	183	[533]	36	[136]	4,768	[16,839]	129	[254]	10,116	[18,410]	
(N = 25)	38.6%		10.9%		1.8%		0.4%		47.1%		1.3%		100.0%		0.645
Female	3,802	[2,945]	871	[2,612]	9,586	[17,920]	427	[1,282]	2,597	[4,336]	447	[604]	17,729	[23,745]	
(N = 9)	21.4%		4.9%		54.1%		2.4%		14.6%		2.5%		100.0%		
<65 years	2,961	[3,609]	3,085	[4,261]	10,040	[19,035]	513	[1,350]	14,563	[28,241]	293	[476]	31,455	[34,191]	
(N = 8)	9.4%		9.8%		31.9%		1.6%		46.3%		0.9%		100.0%		0.009
≥65 years	4,156	[3,286]	410	[2,091]	405	[1,504]	25	[126]	1,002	[3,338]	189	[373]	6,186	[6,128]	
(N = 26)	67.2%		6.6%		6.5%		0.4%		16.2%		3.1%		100.0%		
Stage I	1,098	[998]	8,422	[0]	-	-	-	-	41,714	[58,992]	350	[496]	51,584	[59,495]	
(N = 2)	2.1%		16.3%						80.9%		0.7%		100.0%		
Stage II	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
(N = 0)															
Stage III	2,031	[2,498]	-	-	1,850	[3,700]	-	-	1,469	[1,300]	470	[550]	5,819	[6,680]	
(N = 4)	34.9%				31.8%				25.2%		8.1%		100.0%		0.231
Stage IV	3,659	[2,869]	490	[1,959]	5,069	[13,981]	297	[962]	2,029	[4,090]	186	[436]	11,729	[18,728]	
(N = 16)	31.2%		4.2%		43.2%		2.5%		17.3%		1.6%		100.0%		
Unknown	5,239	[3,984]	888	[3,077]	195	[674]	-	-	1,733	[4,840]	142	[261]	8,197	[7,585]	
(N = 12)	64.1%		10.8%		2.4%				21.1%		1.7%		100.0%		
Alive 1 year	3,493	[2,978]	1,860	[3,735]	2,088	[6,677]	216	[881]	5,861	[19,080]	333	[478]	13,851	[22,728]	
(N = 19)	25.2%		13.4%		15.1%		1.6%		42.3%		2.4%		100.0%		0.242
Dead 1 year	4,358	[3,816]	-	-	3,411	[12,939]	43	[166]	2,080	[4,734]	62	[171]	9,954	[16,042]	
(N = 15)	43.8%				34.3%		0.4%		20.9%		0.6%		100.0%		
Total	3,875	[3,348]	1,039	[2,914]	2,672	[9,787]	140	[666]	4,193	[14,550]	213	[394]	12,132	[19,869]	
(N = 34)	31.9%		8.6%		22.0%		1.2%		34.6%		1.8%		100.0%		

NSCLC: non-small cell lung cancer.
 SCLC: small cell lung cancer.
 NCC: no cytohistologic confirmation.
 sd: standard deviation.

theoretical costs of chemotherapy in advanced stage and do not take into account the variability of clinical practice.

Another study carried out by Arca et al. Y analysed the costs of lung cancer diagnosis. They found that the mean cost for diagnosing NSCLC was 5,070 Euros, while the cost of diagnosing SCLC was 3,692 Euros. These diagnostic costs were significantly higher than our findings, but the study was limited to the cases diagnosed in one teaching hospital in the city of Ourense, so the differences may reflect specific diagnostic patterns of that hospital, while our study reflects the multihospital cohort made up of all public hospitals in Catalonia.

The cost of lung cancer treatment presents an important variability within each stage (mainly in SCLC) due to the limited number of patients included in the analysis. Given the low incidence of SCLC, which is only around 15% of the total incident cases of lung cancer, the low number of SCLC cases included in our study was largely unavoidable.

One limitation of this study is that only teaching hospitals were included, and therefore a larger number of patients requiring complex treatment would be expected. However, we limited our study to teaching hospitals because of the availability of thoracic surgery units in these

Table 5 Cost of surgery, chemotherapy and radiotherapy treatments (Euros, 2008)

	Surgical interventions			Chemotherapy treatments			Radiotherapy treatments		
	N	Mean cost (Euros) [sd]		N	Mean cost (Euros) [sd]		N	Mean cost (Euros) [sd]	
NSCLC									
Stage I	33	9,566	[1,486]	14	1,949	[2,193]	10	1,275	[901]
Stage II	8	10,177	[1,411]	6	4,604	[4,772]	5	1,308	[692]
Stage III	7	10,228	[1,608]	34	2,911	[5,255]	20	1,298	[907]
Stage IV	3	7,621	[2,707]	68	7,179	[12,465]	35	663	[683]
Unknown	10	9,862	[1,419]	7	15,861	[23,014]	1	900	-
Total	61	9,677	[1,585]	129	5,838	[11,185]	71	977	[825]
SCLC									
Limited disease	-	-	-	11	3,087	[2,732]	12	975	[733]
Extensive disease	-	-	-	19	4,372	[11,056]	12	911	[430]
Unknown	-	-	-	1	67	-	0	-	-
Total	-	-	-	31	3,778	[8,757]	24	943	[589]
NCC									
Stage I	2	8,422	[0]	-	-	-	-	-	-
Stage II	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Stage III	-	-	-	3	2,467	[3,378]	-	-	-
Stage IV	1	7,835	-	9	9,012	[11,535]	6	791	[607]
Unknown	1	10,660	-	1	2,335	-	-	-	-
Total	4	8,835	[1,248]	13	6,988	[10,030]	6	791	[607]

NSCLC: non-small cell lung cancer.

SCLC: small cell lung cancer.

NCC: no cytohistologic confirmation.

sd: standard deviation.

centres. The estimation of surgery cost and the relative weight of surgery in mean total cost was one of the objectives of this study. In this sense, these hospitals were included in order to take into account the overall treatment of lung cancer. Nonetheless, this sample selection was considered to be representative of the surgical hospitals. Moreover, these type of hospitals have detailed information on resource use available through electronic records.

Although our study covers a period of three years of follow-up after diagnosis, it doesn't provide costing information by time period. It is worth mentioning that this limitation is common to all studies conducted to date given the difficulty in obtaining the information needed to analyse these parameters. Therefore, further studies are required in order to investigate cost information by time period.

Conclusions

This study provides the costs of lung cancer treatment as calculated from patient file reviews. Chemotherapy and surgery were the most important components of costs. As far as we know, ours is the first study that provides hospital costs of lung cancer treatment based on a review of patient files from different hospitals in Spain. This cost

analysis is a baseline study that will provide a useful source of information for future studies on cost-effectiveness and on the budget impact of different therapeutic innovations in Spain.

Competing interests

This work was funded by an unrestricted grant of AstraZeneca Spain to the Department of Health of Catalonia, which had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, writing of the report or the decision to submit the manuscript for publication.

Authors' contributions

JC, JAE and JMB conceived the idea for the study. JC and LP obtained the data. LP, JS and RF participated in the statistical analysis. JC completed the analysis. JC, JAE, FC and JMB interpreted the data. JC wrote the manuscript, which was then reviewed by all authors. All authors had full access to all data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. All the authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

This work was funded by an unrestricted grant of AstraZeneca Spain to the Department of Health of Catalonia and the Spanish Network of Cancer Research Groups (Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer - RTICC) of the Carlos III Institute of Health (Instituto de Salud Carlos III) (RD12/0036/0053). The funding bodies of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, writing of the report or the decision to submit the manuscript for publication.

Author details

¹Department of Pediatrics, Obstetrics, Gynecology and Preventive Medicine, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain. ²Catalan Cancer Strategy, Department of Health, Generalitat de Catalunya, Barcelona, Spain. ³Cancer Prevention and Control [Bellvitge Biomedical Research Institute] - IDIBELL; L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain. ⁴Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain. ⁵Department of Clinical Sciences, University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain.

Received: 21 May 2014 Accepted: 4 February 2015

Published online: 21 February 2015

References

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374–403.
2. Ramalingam SS, Owonikoko TK, Khuri FR. Lung cancer: New biological insights and recent therapeutic advances. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:91–112.
3. Demeter S, Jacobs P, Chmielowiec C, Logus W, Hailey D, Fassbender K, et al. The cost of lung cancer in Alberta. *Can Respir J*. 2007;14:81–6.
4. Dedes KJ, Szucs TD, Bodis S, Joerger M, Lowy A, Russi EW, et al. Management and costs of treating lung cancer patients in a university hospital. *Pharmacoeconomics*. 2004;22:435–44.
5. Isla D, González-Rojas N, Nieves D, Brosa M, Finnmern HW. Treatment patterns, use of resources, and costs of advanced non-small-cell lung cancer patients in Spain: results from a Delphi panel. *Clin Transl Oncol*. 2011;13:460–71.
6. Coate LE, Leighl NB. How affordable are targeted therapies in non-small cell lung cancer? *Curr Treat Options Oncol*. 2011;12:1–11.
7. Braud AC, Levy-Piedbois C, Piedbois P, Piedbois Y, Livartovski A, Le Vu B, et al. Direct treatment costs for patients with lung cancer from first recurrence to death in France. *Pharmacoeconomics*. 2003;21:671–9.
8. Ramsey SD, Howlader N, Etzioni RD, Donato B. Chemotherapy use, outcomes, and costs for older persons with advanced non-small-cell lung cancer: evidence from surveillance, epidemiology and end results-Medicare. *J Clin Oncol*. 2004;22:4971–8.
9. Pompen M, Gok M, Novák A, van Wuijtswinkel R, Biesma B, Schramel F, et al. Direct costs associated with the disease management of patients with unresectable advanced non-small-cell lung cancer in The Netherlands. *Lung Cancer*. 2009;64:110–6.
10. Vera-Llonch M, Weycker D, Glass A, Gao S, Borker R, Barber B, et al. Healthcare costs in patients with metastatic lung cancer receiving chemotherapy. *BMC Health Serv Res*. 2011;11:305.
11. Abal Arca J, Blanco Ramos MA, García de la Infanta R, Pérez López C, González Pérez L, Lamela López J. Lung cancer diagnosis: hospitalisation costs. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:569–74.
12. Fleming I, Monaghan P, Gavin A, O'Neill C. Factors influencing hospital costs of lung cancer patients in Northern Ireland. *Eur J Heal Econ*. 2008;9:79–86.
13. Kang S, Koh E-S, Vinod SK, Jalaludin B. Cost analysis of lung cancer management in South Western Sydney. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2012;56:235–41.
14. Sobin LH, Wittekind CH (Eds): *TNM Classification of Malignant Tumors*. Volume 5th. New York: Wiley-Liss; 2003.
15. Spanish Network of Hospital Costs Database (RECH). RECH Group, Barcelona. 2010. <http://www.rechosp.org>. Accessed 28 Mar 2014
16. Spanish Ministry of Health. Statistical Site of the NHS. Registry of the Spanish Network of Hospital Costs Database (RECH). 2014. http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/registros/docs/Resolucion_Reg_BD_RECH_2014.pdf (in Spanish). Accessed 9 Dec 2014.
17. Manchon Walsh P, Borràs J, Ferro T, Espinàs J. Lung Cancer OncoGuia Group: Lung Cancer OncoGuia. *Clin Transl Oncol*. 2009;11:805–24.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



4. Artículo 4

Título: Estimación del coste hospitalario del cáncer colorrectal en Cataluña

Autores: Corral J, Borrás JM, Chiarello P, García-Alzorri E, Macià F, Reig A, Mateu de Antonio J, Castells X, Cots F

Revista: Gac Sanit. 2015;29(6):437-44

Factor de impacto (2014): 1,186 (Q3, posición 114/162 en la categoría Public, Environmental & Occupational Health)

Resumen

Objetivo: Estimar el coste hospitalario del tratamiento del cáncer colorrectal (CCR) según estadio, tipo de coste y fase de evolución de la enfermedad en un hospital público.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de costes de la atención hospitalaria del CCR de una cohorte de 699 pacientes con diagnóstico y tratamiento de CCR entre los años 2000 y 2006 en el Hospital del Mar, con seguimiento de hasta 5 años desde el diagnóstico de la enfermedad, a partir de bases de datos clínico-administrativas. Se analizó el coste medio por estadio, tipo de coste y fase de evolución de la enfermedad.

Resultados: El coste medio por paciente en casos con diagnóstico in situ fue de 6573 €. Este coste aumentó en estadios más avanzados y llegó a los 36.894 € en el estadio III. Los principales componentes del coste fueron la cirugía-hospitalización (59,2%) y la quimioterapia (19,4%). En estadios más avanzados, el peso de la cirugía-hospitalización disminuyó, mientras que el de la quimioterapia aumentó.

Conclusión: Este estudio proporciona el coste hospitalario del tratamiento del CCR calculado a partir de la práctica clínica habitual. La cirugía y el tratamiento quimioterápico son los principales componentes del coste. Los resultados obtenidos aportarán la información necesaria para los análisis de coste-efectividad de distintas iniciativas preventivas e innovaciones terapéuticas en nuestro entorno.

Original

Estimación del coste hospitalario del cáncer colorrectal en Cataluña

Julieta Corral^{a,b,c,*}, Josep Maria Borràs^{b,c}, Pietro Chiarello^d, Enric García-Alzorziz^d, Francesc Macià^{d,e}, Anna Reig^d, Javier Mateu de Antonio^d, Xavier Castells^{d,e} y Francesc Cots^{d,e}^a Programa de Doctorado en Salud Pública, Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia, Medicina Preventiva i Salut Pública, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, España^b Plan Director de Oncología, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, Barcelona, España^c Departamento de Ciencias Clínicas, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Universitat de Barcelona, Barcelona, España^d Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, España^e Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de marzo de 2015

Aceptado el 13 de julio de 2015

On-line el 28 de agosto de 2015

Palabras clave:

Neoplasias colorrectales

Recursos en salud

Costes de la atención en salud

Costes de hospital

Estudios retrospectivos

RESUMEN

Objetivo: Estimar el coste hospitalario del tratamiento del cáncer colorrectal (CCR) según estadio, tipo de coste y fase de evolución de la enfermedad en un hospital público.**Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de costes de la atención hospitalaria del CCR de una cohorte de 699 pacientes con diagnóstico y tratamiento de CCR entre los años 2000 y 2006 en el Hospital del Mar, con seguimiento de hasta 5 años desde el diagnóstico de la enfermedad, a partir de bases de datos clínico-administrativas. Se analizó el coste medio por estadio, tipo de coste y fase de evolución de la enfermedad.**Resultados:** El coste medio por paciente en casos con diagnóstico *in situ* fue de 6573 €. Este coste aumentó en estadios más avanzados y llegó a los 36.894 € en el estadio III. Los principales componentes del coste fueron la cirugía-hospitalización (59,2%) y la quimioterapia (19,4%). En estadios más avanzados, el peso de la cirugía-hospitalización disminuyó, mientras que el de la quimioterapia aumentó.**Conclusión:** Este estudio proporciona el coste hospitalario del tratamiento del CCR calculado a partir de la práctica clínica habitual. La cirugía y el tratamiento quimioterápico son los principales componentes del coste. Los resultados obtenidos aportarán la información necesaria para los análisis de coste-efectividad de distintas iniciativas preventivas e innovaciones terapéuticas en nuestro entorno.

© 2015 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Estimation of hospital costs of colorectal cancer in Catalonia (Spain)

ABSTRACT

Keywords:

Colorectal neoplasms

Health resources

Health care costs

Hospital costs

Retrospective studies

Objective: To assess the hospital cost associated with colorectal cancer (CRC) treatment by stage at diagnosis, type of cost and disease phase in a public hospital.**Methods:** A retrospective analysis was conducted of the hospital costs associated with a cohort of 699 patients diagnosed with CRC and treated for this disease between 2000 and 2006 in a teaching hospital and who had a 5-year follow-up from the time of diagnosis. Data were collected from clinical-administrative databases. Mean costs per patient were analysed by stage at diagnosis, cost type and disease phase.**Results:** The mean cost per patient ranged from 6,573 Euros for patients with a diagnosis of CRC *in situ* to 36,894 € in those diagnosed in stage III. The main cost components were surgery-inpatient care (59.2%) and chemotherapy (19.4%). Advanced disease stages were associated with a decrease in the relative weight of surgical and inpatient care costs and an increase in chemotherapy costs.**Conclusions:** This study provides the costs of CRC treatment based on clinical practice, with chemotherapy and surgery accounting for the major cost components. This cost analysis is a baseline study that will provide a useful source of information for future studies on cost-effectiveness and on the budget impact of different therapeutic innovations in Spain.

© 2015 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En Europa, el cáncer colorrectal (CCR) representa el segundo tipo de cáncer más frecuente (13,0% en el total de cánceres incidentes) y es la segunda causa de muerte por cáncer más importante¹. En España es el primer tipo de cáncer más frecuente (15,0%) y el

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: jcorral@iconcologia.net (J. Corral).

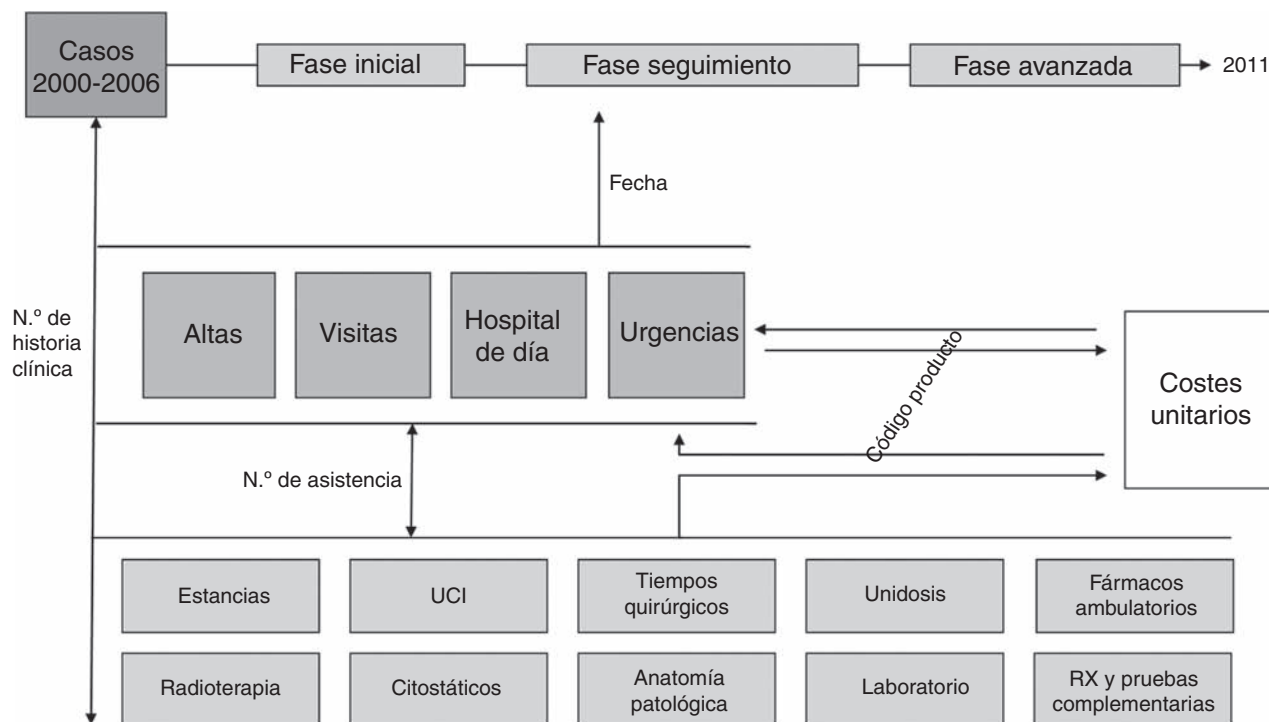


Figura 1. Base de datos relacional del proceso asistencial oncológico del cáncer colorrectal.

segundo en mortalidad, tanto en hombres como en mujeres¹. En Cataluña, el CCR también es la segunda causa de muerte por cáncer más importante² y representa un 16,2% del total de cánceres incidentes (con 5903 nuevos casos), según los datos de los registros de cáncer de Tarragona y Girona del año 2010.

Hasta finales de la década de 1990, el tratamiento del CCR se basaba en una combinación de cirugía, radioterapia en el cáncer rectal y quimioterapia con fluorouracilo administrado de forma complementaria a la cirugía o bien en enfermedad avanzada. Durante la siguiente década, la introducción del irinotecán y el oxaliplatino implicó un punto de inflexión en el tratamiento del CCR metastásico. En los últimos años, la asociación de la quimioterapia con los anticuerpos monoclonales bevacizumab, cetuximab y panitumumab ha abierto una nueva línea de tratamiento en el CCR metastásico, así como el tratamiento con cirugía laparoscópica y la consolidación de la disección del mesorrecto³⁻⁶. Sin embargo, dado el elevado precio de estos nuevos fármacos, su introducción ha causado un continuo incremento en el coste del tratamiento y un creciente cuestionamiento sobre la viabilidad de su financiación^{7,8}.

Determinar el coste que representa el tratamiento del CCR permite un mejor conocimiento del impacto de esta enfermedad y la realización de proyecciones de costes en el futuro. Asimismo, el conocimiento de los costes específicos del CCR por estadio de enfermedad proporciona importante información para los análisis de coste-efectividad de distintas iniciativas preventivas o alternativas de tratamiento. Dado que no existen estudios similares en el contexto español, el objetivo que se planteó en este estudio fue estimar los costes de la atención hospitalaria del CCR por estadio en el momento del diagnóstico de la enfermedad y por fase de evolución.

Métodos

Diseño y sujetos del estudio

Se realizó un estudio observacional de una cohorte histórica de 699 pacientes con diagnóstico y tratamiento de CCR entre los años 2000 y 2006 en el Hospital del Mar, con seguimiento de hasta 5

años desde el diagnóstico de la enfermedad. Se excluyeron los casos en que se registraron tumores múltiples, tanto metacrónicos como sincrónicos. El Hospital del Mar es un hospital general de agudos perteneciente a la red pública de hospitales de Cataluña, con un área de influencia de 250.000 habitantes del Área Litoral de la ciudad de Barcelona.

Base de datos relacional del proceso asistencial oncológico

Se construyó una base de datos relacional que integraba todo el proceso de atención del CCR, es decir, todos los episodios y sus características clínicas y asistenciales, y los actos asistenciales básicos asociados a ellos. La figura 1 muestra el flujo de información entre las distintas bases de datos. En primer lugar, a partir del Registro de Tumores Hospitalario se identificaron las/los pacientes incidentes de cáncer, el estadio en el momento del diagnóstico de la enfermedad (clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer)⁹, y la fecha y la causa de muerte, obtenida esta última anualmente a partir del Registro de Mortalidad de Cataluña. Aparte de este registro, la fuente de información principal fue el Sistema de Información Asistencial, que aportaba el registro de los episodios asistenciales finales: ingreso hospitalario y su información de casuística, intervenciones, visitas ambulatorias, sesiones de quimioterapia y sesiones de radioterapia, y atenciones de urgencias según especialidad clínica. Relacionados con los distintos episodios se encuentran los registros de todos los actos asistenciales básicos: días de estancias convencionales por servicio clínico, días de estancias en unidades de cuidados intensivos, quirófano, dosis reales por línea de citostáticos, antieméticos y otros fármacos relacionados, fármacos de dispensación hospitalaria, número y complejidad de las sesiones de radioterapia, tipo de visita ambulatoria y servicio clínico, especialidad y duración de las urgencias, consumo de unidades de farmacia por paciente y día, determinaciones de laboratorio y pruebas de radiodiagnóstico. La información de costes se obtuvo del Sistema de Costes de los Hospitales del Parc de Salut Mar de Barcelona, el cual se basa en criterios de costes basados en actividades, que aporta costes por paciente desde 1993 hasta la actualidad.

Tabla 1
Características de las/los pacientes y tratamiento inicial

Variable	Colon	Recto	Total
N	512	187	699
Edad (años)			
Media	70,4	70,5	70,5
Mediana	73,0	72,0	73,0
Sexo (%)			
Hombre	53,9	59,4	55,4
Mujer	46,1	40,6	44,6
Año de diagnóstico (%)			
2000	13,3	12,3	13,0
2001	14,3	15,5	14,6
2002	15,0	14,4	14,9
2003	17,0	13,4	16,0
2004	17,0	13,9	16,2
2005	11,5	12,8	11,9
2006	11,9	17,6	13,4
Estadio (%)			
In situ	6,6	3,2	5,7
I	11,7	14,4	12,5
II	25,8	25,1	25,6
III	23,2	29,4	24,9
IV	21,3	18,7	20,6
Desconocido	11,3	9,1	10,7
Cirugía (%)			
Pacientes	68,8	75,4	70,5
<i>Procedimiento quirúrgico</i>			
Hemicolectomía derecha	28,7	0,8	19,3
Hemicolectomía izquierda	5,5	0,8	3,9
Sigmoidectomía	19,6	1,2	13,4
Otras resecciones de colon	9,3	2,0	6,8
Resección anterior de recto	4,0	29,1	12,6
Resección abdominoperitoneal	-	15,0	5,1
Otras resecciones de recto	0,8	11,0	4,3
Resección de metástasis hepáticas	3,6	3,1	3,5
Resección de metástasis no hepáticas	1,8	2,4	2,0
Otros procedimientos	26,5	34,6	29,3
Quimioterapia (%)			
Pacientes	30,5	47,1	34,9
<i>Intención tratamiento</i>			
Adyuvante	30,3	28,3	29,6
Enfermedad avanzada	62,4	39,6	54,3
Neoadyuvante	1,5	29,9	11,6
Desconocido	5,9	2,1	4,6
<i>Pauta administrada</i>			
Fluorouracilo±levamisol	20,0	43,9	28,5
Capecitabina±irinotecán/oxaliplatino	23,8	16,6	21,3
Irinotecán-fluorouracilo±leucovorina	14,7	17,1	15,6
Oxaliplatino-fluorouracilo±leucovorina	12,1	7,5	10,4
Cetuximab-irinotecán	10,3	3,2	7,8
Otras	19,1	11,8	16,5
Radioterapia (%)			
Pacientes	6,4	48,7	17,7
<i>Intención tratamiento</i>			
Radical	41,7	77,5	68,1
Paliativa	58,3	22,5	31,9

Este estudio fue realizado en concordancia con los estándares éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y cumpliendo las regulaciones legales sobre confidencialidad de datos (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de datos de carácter personal). También cuenta con la aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital del Mar.

Identificación del coste relacionado y no relacionado con la atención del cáncer

Los registros hospitalarios recogen toda la información sobre las atenciones realizadas, con independencia del motivo de la atención, por lo que es difícil discernir qué elementos del proceso asistencial están específicamente relacionados con el cáncer. El criterio para considerar que un episodio asistencial (ingreso hospitalario, hospital de día, visita o urgencia) estaba relacionado con el tratamiento del CCR fue el tener como servicio responsable el de Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Digestología, Cirugía General y Digestiva, Cuidados Paliativos, Unidad de Cuidados Intensivos o Medicina Interna, en los casos en que este servicio fue el responsable del diagnóstico de la enfermedad.

Valoración del coste de los actos asistenciales

Para valorar los actos asistenciales se utilizaron los costes unitarios del año 2005 extraídos del Sistema de Costes, al considerarse que era un valor central en la evolución de la enfermedad y representativo del coste del periodo. La utilización de costes de un año concreto evita que los costes corrientes de cada año puedan incorporar diferencias intrínsecas de precios debidas a distintas políticas de precios de las compañías farmacéuticas o de diferente estructura de producción en los distintos años. El año de diagnóstico de la enfermedad se consideró como el año de referencia (año 0), y los costes de los años siguientes fueron descontados a una tasa del 3% anual.

Clasificación de los costes en categorías

Se consideraron las siguientes categorías de coste: hospitalización, ambulatorio, quimioterapia, radioterapia y directos. En el coste de hospitalización se incluyeron los costes relacionados con la estancia hospitalaria y el quirófano. En el coste ambulatorio se incluyeron los costes relacionados con las consultas externas y las visitas de urgencias. En el coste de quimioterapia se incluyeron los costes de hospital de día y los fármacos citostáticos y antieméticos. En el coste de radioterapia se incluyeron los costes de las sesiones. Por último, en el coste directo se incluyeron los costes de fármacos ambulatorios, radiología, anatomía patológica y demás pruebas complementarias.

Tabla 2
Supervivencia, coste medio por paciente y coste medio por días de supervivencia en cáncer colorrectal según estadio

Estadio	N	Muerte N (%)	Supervivencia media, meses (DE)	Tiempo medio de seguimiento, meses (DE)	Coste medio por paciente, euros 2005 (DE)	Coste por día de supervivencia, euros 2005
In situ	40	0 (0,0)	60,0 (0,0)	44,7 (22,4)	6.573 (7.613)	4,9
I	87	6 (6,9)	58,0 (12,2)	52,1 (17,7)	20.298 (19.955)	13,1
II	179	51 (28,5)	47,5 (22,7)	41,4 (23,9)	28.251 (19.722)	22,9
III	174	75 (43,1)	43,1 (23,0)	39,2 (22,9)	36.894 (37.100)	31,6
IV	144	116 (80,6)	15,5 (19,8)	13,0 (17,0)	27.001 (36.992)	71,8
Desconocido	75	33 (44,0)	33,2 (30,0)	20,6 (23,3)	9.990 (12.530)	16,5
Global	699	281 (44,2)	40,7 (25,9)	34,3 (25,2)	25.955 (29.563)	25,5

DE: desviación estándar.

Utilización de recursos y costes según las fases de evolución de la enfermedad

Para el cálculo de los costes por paciente se consideraron tres fases: la fase inicial, que comenzaba en la fecha del diagnóstico de la enfermedad e incorporaba los primeros tratamientos; la fase de seguimiento, que era la que incorporaba el seguimiento del paciente después de haber sido tratado; y la fase avanzada, que empezaba cuando aparecía recidiva o metástasis, o se empezaban tratamientos de carácter paliativo, en caso de que la enfermedad progresase.

1) Fase inicial a fase de seguimiento

La finalización de los primeros tratamientos es lo que determina el paso de la fase inicial a la fase de seguimiento. Se consideraron las fechas de finalización de los procesos de la actividad quirúrgica y los tratamientos adyuvantes.

2) Fase de seguimiento a fase avanzada

La confirmación del diagnóstico de metástasis o de recidiva vía informe de alta hospitalaria, o bien la calificación de avanzada o paliativa de las líneas de quimioterapia por parte de oncología o de las sesiones de radioterapia por parte de los radioterapeutas, fueron las que determinaron el paso a la fase avanzada.

Análisis estadístico

Se realizó un resumen descriptivo de las características socio-demográficas de las/los pacientes, la distribución por localización del tumor (colon o recto), la distribución del estadio en el momento del diagnóstico de la enfermedad y el tratamiento inicial recibido. Se estimó la supervivencia por el método de Kaplan-Meier según el estadio. Se realizó un análisis descriptivo para evaluar el coste medio por paciente y el coste medio de los tratamientos quirúrgicos, de quimioterapia y de radioterapia según el estadio y la fase de evolución de la enfermedad. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS for Windows 21.0.

Resultados

Se analizaron 699 pacientes, de las/los cuales 512 (73,2%) fueron diagnosticados/as de cáncer de colon y 187 (26,8%) de cáncer de recto. La [tabla 1](#) presenta las características sociodemográficas de las/los pacientes, la distribución por localización del tumor (colon o recto), el estadio en el momento del diagnóstico de la enfermedad y el tratamiento inicial recibido.

La [tabla 2](#) presenta la distribución del número de fallecimientos, la supervivencia, el tiempo medio de seguimiento, el coste medio por paciente y el coste por día de supervivencia según el estadio. Cuando el diagnóstico se realizó en estadios más avanzados, el porcentaje de fallecimientos aumentó (de 0-6,9% en los estadios *in situ* y I hasta 43,1-80,6% en los estadios 3 y 4) y la supervivencia disminuyó (de 60-58 meses en los estadios *in situ* y I hasta 43,1-15,5 meses en los estadios III y IV). El coste medio por paciente en los casos con diagnóstico *in situ* fue de 6573 € (desviación estándar [SD]: 7613 €). Este coste aumentó en estadios más avanzados, hasta llegar a los 36.894 € (DE: 37.100 €) en el estadio III, en el cual se observó el mayor coste. El coste por día de supervivencia en casos con diagnóstico *in situ* fue de 4,9 € y aumentó a 71,8 € en el estadio IV.

La hospitalización fue el principal componente del coste en todos los estadios, y su peso disminuyó en los estadios más avanzados de la enfermedad: en el estadio I, el coste de cirugía-hospitalización representó un 72,3% en el coste medio total y disminuyó al 47,5% en el estadio IV ([tabla 3](#)). Por el contrario, el peso de la quimioterapia aumentó en fases más avanzadas, especialmente en los estadios III y IV (26,5% y 36,8%, respectivamente).

Tabla 3 Distribución del coste medio por paciente según estadio, tipo de coste y fase de evolución de la enfermedad (€, 2005)

	In Situ N=40	Estadio I N=87	Estadio II N=179	Estadio III N=174	Estadio IV N=144	Desconocido N=75	Coste medio total N=699
Tipo de coste [media, (SD)]							
Hospitalización	3.171 (4.371) 48,3%	14.675 (15.398) 72,3%	19.962 (14.185) 70,7%	19.229 (17.534) 52,1%	12.821 (12.327) 47,5%	7.519 (9.952) 75,3%	15.534 (15.003) 59,2%
Ambulatorio	977 (2.297) 14,9%	1.209 (1.683) 6,0%	1.252 (1.644) 4,4%	1.456 (1.325) 3,9%	663 (1.086) 2,5%	329 (790) 3,3%	1.061 (1.489) 4,1%
Directos	2.424 (2.527) 36,9%	4.018 (4.239) 19,8%	4.789 (4.400) 17,0%	5.915 (7.269) 16,0%	3.489 (3.677) 12,9%	2.051 (2.831) 20,5%	4.276 (5.082) 16,5%
Quimioterapia	- 0%	267 (1.483) 1,3%	1.959 (5.403) 6,9%	9.792 (23.540) 26,5%	9.948 (28.824) 36,8%	48 (395) 0,5%	5.027 (18.311) 19,4%
Radioterapia	- 0%	129 (439) 0,6%	290 (623) 1,0%	503 (806) 1,4%	82 (387) 0,3%	44 (261) 0,4%	237 (595) 0,9%
Fase de evolución [media, (SD)]							
Inicial	3.849 (4.721) 58,6%	10.781 (11.871) 53,1%	15.713 (12.891) 55,6%	15.449 (21.072) 41,9%	4.295 (3.415) 15,9%	5.666 (7.340) 56,7%	10.925 (14.319) 42,1%
Seguimiento	1.867 (2.869) 28,4%	5.421 (9.107) 26,7%	4.174 (7.391) 14,8%	2.810 (4.439) 7,6%	- 0%	623 (2.553) 6,2%	2.617 (5.802) 10,1%
Avanzada	857 (3.290) 13,0%	4.095 (13.923) 20,2%	8.364 (14.210) 29,6%	18.635 (30.534) 50,5%	22.706 (37.139) 84,1%	3.701 (8.917) 37,0%	12.414 (25.656) 47,8%
Total	6.573 (7.613) 100,0%	20.298 (19.955) 100,0%	28.251 (19.722) 100,0%	36.894 (37.100) 100,0%	27.001 (36.992) 100,0%	9.990 (12.530) 100,0%	25.955 (29.563) 100,0%

Tabla 4

Distribución del coste medio de los tratamientos quirúrgicos, quimioterapia y radioterapia según estadio y fase de evolución de enfermedad (€, 2005)

Estadio / Fase de evolución	N	Tratamientos quirúrgicos ^a		Tratamientos quimioterapia		Tratamientos radioterapia	
		N	Coste medio, en euros (DE)	N	Coste medio, en euros (DE)	N	Coste medio, en euros (DE)
In situ							
Fase inicial	40	7	5.923 (5.504)	-	-	-	-
Fase de seguimiento	33	-	-	-	-	-	-
Fase avanzada	9	2	4.140 (4.314)	-	-	-	-
Total	40	9	5.527 (5.066)	-	-	-	-
Estadio I							
Fase inicial	87	63	8.385 (7.053)	5	1.438 (863)	7	1.460 (363)
Fase de seguimiento	75	2	1.117 (493)	-	-	-	-
Fase avanzada	26	8	25.668 (22.003)	2	8.025 (3.154)	3	333 (281)
Total	87	73	10.080 (11.030)	7	3.320 (3.534)	10	1.122 (634)
Estadio II							
Fase inicial	179	127	10.905 (9.033)	49	2.502 (2.803)	24	1.602 (18)
Fase de seguimiento	127	3	9.430 (6.490)	-	-	-	-
Fase avanzada	94	34	12.636 (11.207)	52	4.385 (4.261)	16	840 (858)
Total	179	164	11.237 (9.464)	101	3.472 (3.732)	40	1.297 (653)
Estadio III							
Fase inicial	174	121	10.303 (15.751)	109	3.456 (3.973)	36	1.593 (49)
Fase de seguimiento	114	1	1.140 (-)	-	-	-	-
Fase avanzada	126	63	10.231 (6.297)	152	8.730 (14.234)	28	1.077 (892)
Total	174	185	10.228 (13.252)	261	6.528 (11.446)	64	1.367 (639)
Estadio IV							
Fase inicial	144	16	5.969 (3.243)	-	-	-	-
Fase de seguimiento	-	-	-	-	-	-	-
Fase avanzada	141	70	8.530 (3.725)	154	9.302 (16.439)	21	559 (828)
Total	144	86	8.053 (3.758)	154	9.302 (16.439)	21	559 (828)
Desconocido							
Fase inicial	75	6	9.355 (11.050)	3	1.138 (409)	2	1.607 (-)
Fase de seguimiento	27	-	-	-	-	-	-
Fase avanzada	59	6	18.140 (16.719)	1	164 (-)	1	64 (-)
Total	75	12	10.167 (10.681)	4	895 (591)	3	1.093 (891)

^a Incluye coste de hospitalización.

La fase inicial representó un 41,3% en el coste medio total, mientras que las fases de seguimiento y avanzada representaron un 10,4% y un 48,3%, respectivamente. El coste medio de la fase de seguimiento disminuyó en los estadios más avanzados, mientras que el coste medio correspondiente a la fase avanzada aumentó.

El coste medio del tratamiento quirúrgico (incluyendo hospitalización) se mantuvo estable en los distintos estadios (tabla 4). El coste medio de los tratamientos de quimioterapia aumentó de 3320 € (DE: 3534 €) en el estadio I hasta 9302 € (DE: 16.439 €) en el estadio IV. El coste medio de los tratamientos de radioterapia aumentó de 1122 € (DE: 634 €) en el estadio I hasta 1367 € (DE: 639 €) en el estadio III. Un 59,5% de los costes se produjeron en los primeros 6 meses y un 69,6% en los primeros 12 meses (figura 2).

Discusión

Este estudio es una primera aproximación al coste por proceso del CCR según el principal determinante del pronóstico en oncología, que es el estadio en el momento del diagnóstico. Nuestro estudio consistió en una cohorte de 699 pacientes con diagnóstico y tratamiento de CCR en el periodo 2000-2006 en el Hospital del Mar y seguimiento hasta 5 años. El rango del coste medio por paciente osciló entre 6743 € en los casos *in situ* y 37.887 € en el estadio III, siendo los principales componentes del coste las hospitalizaciones (cuyo peso relativo disminuía con los estadios) y la quimioterapia (cuyo peso relativo aumentaba con los estadios). En relación con las fases de la enfermedad, los mayores costes se observaron en la fase inicial y en la fase avanzada. Asimismo, una de las posibles causas de variación de los costes podría ser la diferencia por sexo, aunque

se constató que no era una variable explicativa de tal variabilidad (datos no mostrados).

En los últimos 15 años, diversos estudios han analizado los costes específicos del tratamiento del CCR según el estadio¹⁰⁻²³. Los resultados del coste por paciente son concordantes con los de la mayoría de los estudios publicados en la literatura^{10-17,19}, con una tendencia positiva con el estadio en el momento del diagnóstico. Esta asociación se mantuvo igualmente positiva hasta el estadio III, con un ligero decremento en el estadio IV, debido fundamentalmente al menor peso en el coste de la cirugía en este estadio. Los costes medios por paciente según el estadio estimados en nuestro estudio son mayores que los obtenidos en la mayoría de los estudios, ya que las/los pacientes incluidas/os en estos fueron diagnosticados 10 años antes o tenían un tiempo de seguimiento menor, y solo contemplaban costes del tratamiento inicial y del seguimiento sin incluir el coste del tratamiento de las recidivas, a excepción del estudio realizado por Tilson et al.²¹, en el que se realizó una estimación de costes de los primeros 5 años desde el diagnóstico mediante un modelo de decisión.

Asimismo, se ha constatado que la cirugía-hospitalización (58,7%) y la quimioterapia (19,7%) son los principales componentes del coste medio por paciente. También se comprueba que el coste relativo de la cirugía es alto, y que disminuye en los estadios más avanzados de la enfermedad. Por el contrario, se observa que el peso del tratamiento quimioterápico es más bajo que lo esperado debido a la menor complejidad y al coste del tipo de citostáticos utilizados en los tratamientos, y a que el porcentaje de pacientes con quimioterapia es bajo en los estadios iniciales. En concordancia con las guías de práctica clínica²⁴, los estadios más avanzados de la enfermedad están relacionados con una disminución en el peso

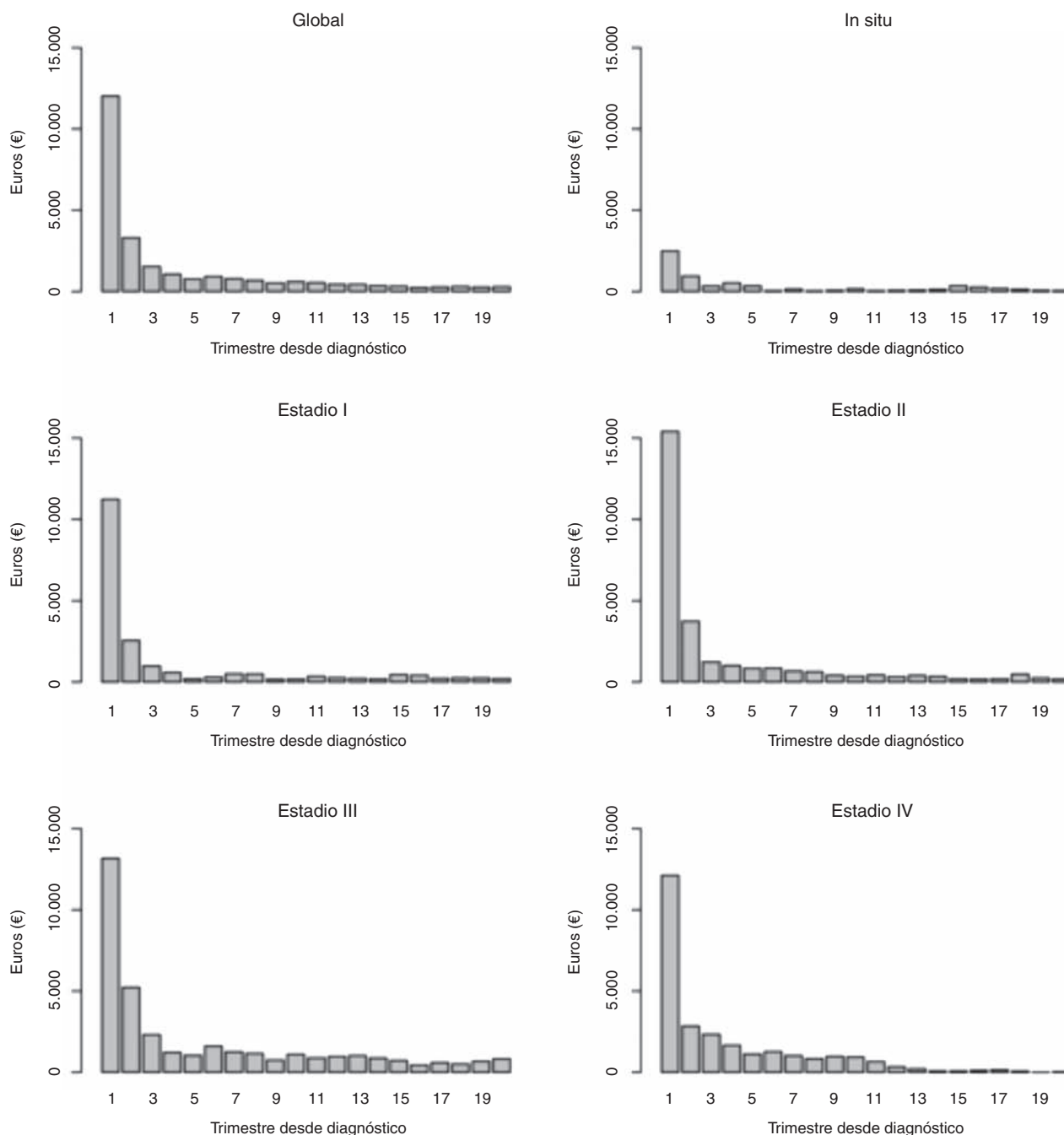


Figura 2. Coste medio trimestral de la atención hospitalaria según el estadio.

relativo de la hospitalización y un aumento del correspondiente al de quimioterapia, que llega al 26,5% en el estadio III y al 36,8% en el estadio IV.

Nuestros resultados destacan que la cirugía-hospitalización es el principal componente del coste, en concordancia con diferentes estudios^{11,12,14,17,25,26} en los que representa entre un 55,2% y un 72% en el coste total.

Durante la fase inicial del tratamiento, los mayores costes se deben a la cirugía. Durante la fase avanzada, los costes se concentran principalmente en la hospitalización, la quimioterapia y los cuidados paliativos. Esta realidad coincide con lo encontrado en distintos estudios^{10,11,27,28}. En el estudio de Lang et al.¹⁸ se encontró que el coste de la fase inicial era mayor que el correspondiente a la fase avanzada en todos los estadios. En nuestro caso, los resultados

difieren en esta conclusión para los estadios III y IV. Por último, este estudio confirma los hallazgos de Delco et al.¹⁴ y Warren et al.²⁶ respecto a que un gran porcentaje de los costes se produjeron dentro del primer año desde el diagnóstico.

Existe poca evidencia de estudios similares en el contexto español. En los estudios de Corral et al.²⁹ y Casado et al.³⁰ se realizó un análisis de coste-efectividad y de impacto presupuestario de distintos tratamientos quimioterápicos en CCR avanzado. Los costes reportados fueron sensiblemente más altos que los nuestros debido a que dichos estudios no estaban basados en la práctica clínica diaria. Se trata de costes calculados a partir de esquemas de quimioterapia consensuados en distintos hospitales españoles, que no tienen en cuenta la variabilidad de la práctica clínica.

Otro de los aportes importantes en este estudio es la identificación de las fases según la información clínica de las/los pacientes. En todos los estudios que analizan el coste por fase de enfermedad, esta identificación es fija y es igual para todas/os las/los pacientes (6 meses de fase inicial y 12 últimos meses antes de morir de fase avanzada)^{16,23}. Sin embargo, en nuestro estudio, la identificación de las fases se realizó de acuerdo con los tratamientos y otros procesos hospitalarios de cada paciente, lo cual se ajusta en mayor grado a la evolución de la enfermedad.

Una de las limitaciones de este estudio es que los resultados obtenidos responden a las características organizativas y a las pautas de práctica clínica propias de un centro hospitalario, si bien el Hospital del Mar es un centro público de agudos de referencia en el tratamiento del cáncer que sigue las guías de práctica clínica referentes en el Sistema Nacional de Salud. Asimismo, este centro dispone de tres fuentes de información fundamentales para la realización de este tipo de estudios: registro hospitalario de cáncer, sistema de información clínica-administrativa y sistema de contabilidad analítica, cuya disponibilidad y calidad no son actualmente reproducibles en otros hospitales.

Otra de las limitaciones es que los tratamientos de quimioterapia actuales han evolucionado respecto a los analizados, y que tienen un coste sensiblemente superior. Por un lado, aunque alguno de los esquemas de quimioterapia que utilizan estos fármacos ya estaban incluidos en este estudio (por ejemplo cetuximab en enfermedad avanzada), la utilización de estos esquemas ha aumentado en los últimos años, si bien el diseño del estudio establece a priori un periodo de seguimiento de las/los pacientes de varios años que hace inviable el análisis de los tratamientos de reciente incorporación. Por otro lado, aunque se espera que aumente el peso de la quimioterapia en el coste del tratamiento del CCR, el porcentaje de pacientes que reciben quimioterapia seguirá siendo bajo, más aun teniendo en cuenta que la efectividad de alguno de estos fármacos está cuestionada, por lo que el incremento de costes estará acotado a un número concreto de casos.

Además, los resultados obtenidos pueden subestimar los costes del CCR debido a que describen los costes de los primeros 5 años desde el momento del diagnóstico y no contemplan los costes a lo largo de la vida de las personas. Esta limitación es común a todos los estudios debido al requerimiento de información necesaria para analizar estos parámetros. Por tanto, son necesarios estudios adicionales para investigar el coste a largo plazo.

En conclusión, este estudio proporciona el coste hospitalario del tratamiento del CCR calculado a partir de la práctica clínica habitual. La cirugía y el tratamiento quimioterápico son los componentes con mayor peso en el coste. Hasta donde sabemos, es el primer estudio que analiza costes por estadio, fase de enfermedad y componentes de coste en España calculados sobre una base clínica. Los resultados obtenidos aportarán el tipo de información necesaria para los análisis de coste-efectividad de distintas iniciativas preventivas e innovaciones terapéuticas en nuestro entorno.

Editora responsable del artículo

Clara Bermúdez-Tamayo.

Declaración de transparencia

El/la autor/a principal (garante responsable del manuscrito) afirma que este manuscrito es un reporte honesto, preciso y transparente del estudio que se remite a GACETA SANITARIA, que no se han omitido aspectos importantes del estudio, y que las discrepancias del estudio según lo previsto (y, si son relevantes, registradas) se han explicado.

¿Qué se sabe sobre el tema?

En los últimos diez años, varios estudios han estimado el coste del tratamiento del cáncer colorrectal con distintos objetivos, metodologías y contextos internacionales y que no han tenido en cuenta los recientes cambios terapéuticos en esta patología. Asimismo, no existen estudios similares en el contexto español.

¿Qué añade el estudio realizado a la literatura?

Es el primer estudio de costes por proceso en cáncer colorrectal según estadio, componente de coste y fases de la enfermedad, con seguimiento a 5 años y basado en la práctica clínica habitual en España. Los resultados obtenidos aportarán el tipo de información necesaria para los análisis de coste-efectividad de distintas iniciativas preventivas e innovaciones terapéuticas en nuestro entorno.

Contribuciones de autoría

J. Corral y F. Cots han participado en la concepción y el diseño del estudio. J. Corral, P. Chiarello, E. García-Alzorri, F. Macià, A. Reig y J. Mateu de Antonio han participado en la obtención de los datos y de los resultados. J. Corral, J.M. Borràs, F. Macià, A. Reig, J. Mateu de Antonio, X. Castells y F. Cots han participado en la interpretación de los datos. Dentro de este proceso, F. Macià ha colaborado en lo concerniente al Registro de Tumores. J. Corral ha realizado la redacción del manuscrito. J.M. Borràs, X. Castells y F. Cots han colaborado en la discusión de los resultados y la lectura crítica del manuscrito. Todos los autores han aprobado la versión final del manuscrito.

Financiación

El presente trabajo se enmarca dentro de distintos proyectos de investigación del Plan Director de Oncología de Cataluña y del Hospital del Mar, que han recibido financiación pública competitiva de la Agencia de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña (AQuAS-GENDECAT; N° expediente 082/15/2004), del Instituto de Salud Carlos III - FEDER (FIS; N° Expediente PI 060990) y de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (cofinanciado por Fondos FEDER: Una manera de hacer Europa; RD12/0036/0053).

Conflictos de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

A Josep Alfons Espinàs y Maria Sala por los comentarios a las primeras versiones del manuscrito.

Bibliografía

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374-403.
2. Clèries R, Esteban L, Borràs J, et al. Time trends of cancer incidence and mortality in Catalonia during 1993-2007. *Clin Transl Oncol*. 2013;16:18-28.
3. Van Cutsem E, Borràs JM, Castells A, et al. Improving outcomes in colorectal cancer: where do we go from here. *Eur J Cancer*. 2013;49:2476-85.
4. Tol J, Punt CJ. Monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *Clin Ther*. 2010;32:437-53.

5. Biondo S, Ortiz H, Lujan J, et al. Quality of mesorectum after laparoscopic resection for rectal cancer—results of an audited teaching programme in Spain. *Color Dis.* 2010;12:24–31.
6. Van de Velde CJH, Boelens PG, Borràs JM, et al. EURECCA colorectal: multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. *Eur J Cancer.* 2014;50:1e1–34.
7. Howard DH, Kauh J, Lipscomb J. The value of new chemotherapeutic agents for metastatic colorectal cancer. *Arch Intern Med.* 2010;170:537–42.
8. Lange A, Prenzler A, Frank M, et al. A systematic review of cost-effectiveness of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2014;50:40–9.
9. Sobin LH, Wittekind CH, editores. TNM classification of malignant tumors. 5th ed. New York: Wiley-Liss; 1997. p. 227.
10. O'Brien BD, Brown MG, Kephart G. Estimation of hospital costs for colorectal cancer care in Nova Scotia. *Can J Gastroenterol.* 2001;15:43–7.
11. Maroun J, Ng E, Berthelot JM, et al. Lifetime costs of colon and rectal cancer management in Canada. *Chronic Dis Can.* 2002;24:91–8.
12. Bouvier V, Reaud J-MM, Gignoux M, et al. Cost of diagnostic and therapeutic management of colorectal cancer according to stage at diagnosis in the Calvados Département, France. *Eur J Heal Econ.* 2003;4:102–6.
13. Ramsey SD, Mandelson MT, Berry K, et al. Cancer-attributable costs of diagnosis and care for persons with screen-detected versus symptom-detected colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2003;125:1645–50.
14. Delco F, Egger R, Bauerfeind P, et al. Hospital health care resource utilization and costs of colorectal cancer during the first 3-year period following diagnosis in Switzerland. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:615–22.
15. Jansman FG, Postma MJ, Brouwers JR. Cost considerations in the treatment of colorectal cancer. *Pharmacoeconomics.* 2007;25:537–62.
16. Yabroff KR, Warren JL, Brown ML. Costs of cancer care in the USA: a descriptive review. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007;4:643–56.
17. Clerc L, Jooste V, Lejeune C, et al. Cost of care of colorectal cancers according to health care patterns and stage at diagnosis in France. *Eur J Heal Econ.* 2008;9:361–7.
18. Lang K, Lines LM, Lee DW, et al. Lifetime and treatment-phase costs associated with colorectal cancer: evidence from SEER-Medicare data. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:198–204.
19. Macafee DAL, West J, Scholefield JH, et al. Hospital costs of colorectal cancer care. *Clin Med Oncol.* 2009;3:27–37.
20. Luo Z, Bradley CJ, Dahman BA, et al. Colon cancer treatment costs for Medicare and dually eligible beneficiaries. *Health Care Financ Rev.* 2010;31:35–50.
21. Tilson L, Sharp L, Usher C, et al. Cost of care for colorectal cancer in Ireland: a health care payer perspective. *Eur J Heal Econ.* 2012;13:511–24.
22. Kriza C, Emmert M, Wahlster P, et al. Cost of illness in colorectal cancer: an international review. *Pharmacoeconomics.* 2013;31:577–88.
23. Yabroff KR, Borowski L, Lipscomb J. Economic studies in colorectal cancer: challenges in measuring and comparing costs. *J Natl Cancer Inst - Monogr.* 2013;6:2–78.
24. Manchón Walsh P, Borràs JM, Ferro T, et al. Colorectal Cancer OncoGuia. *Clin Traslational Oncol.* 2010;12:188–211.
25. Paramore LC, Thomas SK, Knopf KB, et al. Estimating costs of care for patients with newly diagnosed metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2006;6:52–8.
26. Warren JL, Yabroff KR, Meekins A, et al. Evaluation of trends in the cost of initial cancer treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:888–97.
27. Brown ML, Riley GF, Potosky AL, et al. Obtaining long-term disease specific costs of care—Application to Medicare enrollees diagnosed with colorectal cancer. *Med Care.* 1999;37:1249–59.
28. Ramsey SD, Berry K, Etzioni R. Lifetime cancer-attributable cost of care for long term survivors of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:440–5.
29. Corral MJ, Clopès A, Navarro M, et al. Impact on budget of new drugs for colorectal cancer treatment. *Med Clin (Barc).* 2007;129:134–6.
30. Casado M, Benavides M, Cajaraville G, et al. Análisis coste-efectividad y de impacto presupuestario del tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico en España. *Revista Española de Economía de la Salud.* 2007;6:106–18.

IV. Discusión

1. Discusión conjunta

En este capítulo se exponen y discuten en conjunto los principales hallazgos obtenidos en los cinco trabajos que componen esta tesis doctoral (incluyendo el manuscrito en fase de publicación en la documentación complementaria adjunta en el anexo de la tesis doctoral). A continuación, se presentan sus limitaciones y fortalezas. Finalmente, se proponen algunas líneas futuras de investigación.

En relación a la evaluación de recursos en radioterapia externa, la contribución de estos estudios es la estimación de la proporción de utilización óptima de radioterapia externa en 40 países europeos. Para cada país, se tuvieron en cuenta las frecuencias relativas de los tumores, así como las estimaciones de las distribuciones por estadio en el momento del diagnóstico obtenida a partir de registros de cáncer poblacionales.

La oncología radioterápica requiere importantes inversiones en equipamiento y recursos humanos y es uno de los campos del sector sanitario donde se requiere una planificación a largo plazo (26). A pesar que la radioterapia solamente implica un porcentaje bajo en el coste total del tratamiento del cáncer, estas inversiones tienen un gran impacto en los presupuestos sanitarios (137). En este sentido, este análisis es una base racional para la estimación del equipamiento y personal necesario para atender la utilización óptima estimada (63–65). Hasta recientemente las necesidades de capital se expresaban en términos métricos, como son las unidades de megavoltage por millón de habitantes, sin tener en cuenta la incidencia o la frecuencia relativa de cada tumor por país. La utilización del modelo australiano permite que las estrategias óptimas de planificación incorporen datos específicos de incidencia por tumor y estadio, dando una visión más precisa de la infraestructura y personal necesarios para ofrecer una atención apropiada.

El enfoque aplicado ha demostrado que la variación en la distribución de frecuencias de los tumores afecta significativamente el cálculo de la proporción de utilización óptima y, por lo tanto, también a la estimación de los recursos, en términos de equipos y personal, que se necesitan para hacer frente a estos nuevos casos de cáncer. Asimismo, se ha demostrado que, aunque la magnitud de las diferencias entre las estimaciones de los distintos países sea pequeña, éstas podrían tener un impacto sustancial en el cálculo de los recursos necesarios. El ajuste específico de la situación epidemiológica por país puede dar lugar a una estimación más fiable, lo que proporciona una mejor base para estimar la necesidad de equipos y personal, y en consecuencia, una planificación más precisa a nivel nacional.

Por otro lado, la estimación de la utilización óptima basada en la evidencia puede ser comparada con la utilización real para determinar la adecuación del tratamiento y el efecto de los cambios en la capacidad de los equipos existentes. La brecha entre las recomendaciones basadas en la evidencia y la realidad constituye un reto para los gestores sanitarios, aunque el rango de la brecha varía significativamente entre países. Los resultados muestran que solamente un país tiene un nivel de cobertura del 100%. La brecha es destacable incluso en países con un nivel aceptable de recursos y en los cuales ya se han llevado a cabo un proceso de planificación del cáncer, tales como Dinamarca y los Países Bajos (26).

La brecha existente entre los niveles actuales y óptimos de la utilización plantea interrogantes respecto a si las estimaciones de utilización óptima basadas en la evidencia debe ser la base de los objetivos de política de planificación en oncología radioterápica, o si se necesitan metas más realistas. En este marco, otra cuestión relevante es la razón por la cual la utilización real de radioterapia es más baja de lo que debería ser de acuerdo a la evidencia. De hecho, en estudios que han evaluado los patrones de tratamiento de radioterapia se ha observado que el uso real de la radioterapia es inferior al óptimo en países de ingreso alto (52) y altas tasas de supervivencia (138–142). Las diferencias podrían deberse a varios factores: las variaciones en el acceso a la radioterapia, especialmente debido a su ubicación geográfica (143,144) y las disparidades socio-económicas (145); factores relacionados con el paciente, como la comorbilidad (146,147) o las preferencias personales; el sesgo médico (dependiendo de la especialidad o de otros factores, los médicos puede o no adherirse a la indicación del tratamiento con radioterapia) (148); y los aspectos relacionados con la asistencia sanitaria, como la escasez de recursos y las listas de espera (143), que podrían afectar a las tasas de utilización o el reembolso (137,149,150).

Por lo tanto, la incorporación de indicaciones de tratamiento basadas en la evidencia en la práctica clínica requiere tener en cuenta todos los factores anteriormente mencionados, con énfasis en los factores organizativos relacionados con la accesibilidad y la disponibilidad de los recursos de capital y personal capacitado, así como en la promoción de las indicaciones de tratamiento adecuadas en un marco multidisciplinario de la atención del cáncer de alta calidad.

En relación con la evaluación de costes en cáncer, los estudios realizados proporcionan estimaciones de costes para el tratamiento del cáncer según el estadio al momento del diagnóstico y tipo de coste. En el caso de cáncer de pulmón, los resultados muestran que

no existe una asociación entre el coste medio por paciente y el estadio de la enfermedad. En cáncer de pulmón de célula no pequeña, la cirugía, el diagnóstico, la quimioterapia y otras hospitalizaciones (no relacionadas con el diagnóstico, la cirugía oncológica, la quimioterapia) fueron los principales componentes del coste medio por paciente. El peso relativo de la quimioterapia no fue tan alto como se esperaba debido al tipo de pautas utilizadas en ese momento. Como era de esperar, y de acuerdo con las recomendaciones clínicas (151), la fase avanzada de la enfermedad se asoció con una disminución en el peso relativo de la cirugía, pero con un aumento en los costes de quimioterapia. En el balance final, estos diferentes costes pueden anularse entre sí, explicando por qué no se observó ninguna asociación entre el coste medio por paciente y el estadio de la enfermedad. Para los pacientes con cáncer de pulmón de célula pequeña, la quimioterapia fue uno de los principales componentes del coste medio por paciente. En ambos grupos histológicos, el coste de otras hospitalizaciones fue relativamente importante en términos de coste medio global por paciente en todos los estadios. Esto podría ser debido a la comorbilidad asociada con estos tumores.

En el caso del cáncer colorrectal, el primer estudio proporciona estimaciones de costes para el tratamiento del cáncer colorrectal de una cohorte de pacientes con diagnóstico de la enfermedad entre los años 2000-2006 en el Hospital del Mar y seguimiento hasta 5 años desde el momento del diagnóstico según estadio, tipo de coste y la fase de evolución de la enfermedad. En el segundo estudio, la misma cohorte de pacientes fue seguida hasta 11 años a partir del diagnóstico proporcionando estimaciones de coste a largo plazo según estadio y fase de evolución (ver manuscrito en fase de publicación en la documentación complementaria adjunta en el anexo de la tesis doctoral). Esta última estimación se basó en técnicas de modelización para análisis de datos de coste censurados y fue llevada a cabo en dos pasos. En primer lugar, los costes del cáncer colorrectal fueron estimados para el periodo 2000-2011 utilizando el estimador no paramétrico de Kaplan-Meier (KMSA), que tiene en cuenta la censura de los datos de supervivencia y de costes. En segundo lugar, se extrapolaron los costes estimados a 16 años desde el momento de diagnóstico teniendo en cuenta las fases de evolución de la enfermedad. Asimismo, para evaluar la variabilidad de los costes medios por paciente a largo plazo se estimaron los intervalos de confianza bootstrap según estadio al momento del diagnóstico.

En el estudio que proporciona estimaciones de coste del cáncer colorrectal a 5 años desde el diagnóstico de la enfermedad, se constata que existe una tendencia positiva del coste medio por paciente con el estadio en el momento del diagnóstico. Esta asociación

se mantuvo igualmente positiva hasta el estadio III, con un ligero decremento en el estadio IV, debido fundamentalmente al menor peso en el coste de la cirugía en este estadio. Asimismo, también se constata que el peso del tratamiento quimioterápico es más bajo al esperado debido a la menor complejidad del tipo de citostáticos utilizados en los tratamientos y a que el porcentaje de pacientes con quimioterapia es bajo en estadios iniciales. En concordancia con las guías de práctica clínica (152), los estadios más avanzados de la enfermedad están relacionados con un aumento del peso relativo de la quimioterapia. Cabe mencionar que los tratamientos de quimioterapia actuales han evolucionado respecto a los analizados y que tienen un coste sensiblemente superior. Por un lado, aunque alguno de los esquemas de quimioterapia que utilizan estos fármacos ya estaban incluidos en este estudio (como por ejemplo cetuximab en enfermedad avanzada), la utilización de estos esquemas ha aumentado en los últimos años y, por tanto, el costo del tratamiento del cáncer colorrectal podría incrementar.

En el estudio que proporciona estimaciones del coste medio por paciente a largo plazo, el rango del costo medio total a largo plazo osciló entre 20.708€ en los casos in situ y 47.781€ en los pacientes diagnosticados en estadio III. Los costes estimados aumentaron a medida que la enfermedad progresaba hasta el estadio III y luego disminuyeron sustancialmente en estadio IV. Los estadios más avanzados de la enfermedad están relacionados con una disminución en el peso relativo de las fases inicial y de seguimiento, pero con un aumento del correspondiente al de la fase avanzada. Tal como se esperaba, la diferencia entre los costes medios observados y los costes medios estimados a largo plazo disminuye en estadios avanzados, lo que refleja el tiempo de supervivencia más corto de los pacientes diagnosticados en estadios avanzados.

En los últimos quince años, varios estudios han estimado el coste a largo plazo del tratamiento de cáncer colorrectal en el contexto internacional, con diferentes objetivos, metodologías y contextos de salud (90,116,118,123,125,129,131,132,153–155). Los resultados del coste por paciente son concordantes con los de la mayoría de los estudios publicados en la literatura, con una tendencia positiva con el estadio en el momento del diagnóstico (116,118,125,131,155). Esta asociación se mantuvo positiva hasta el estadio III, con una disminución en estadio IV, debido principalmente al menor peso en el coste de la cirugía en este estadio. Además, los mayores costes en pacientes diagnosticados en estadios precoces reflejan el aumento de los costes médicos durante la fase inicial de tratamiento, conjuntamente con tiempos de supervivencia más prolongados en comparación a los pacientes diagnosticados en estadios más avanzados. Sin embargo, en los estudios realizados por Etzioni et al. (153) y Lang et al. (123), los

costes medios por estadios disminuyen en estadios más avanzados. En estos estudios, los costes asociados con el cáncer colorrectal se estimaron como la diferencia entre los costes medios estimados para los pacientes con diagnóstico de la enfermedad y los correspondientes a un grupo control apareado por edad sin el diagnóstico del cáncer. El exceso de coste en estadio IV era muy bajo, lo que refleja el hecho de que el aumento de los costes desde el momento del diagnóstico fue compensado por su baja supervivencia y los costes de los controles en sus años de vida adicionales. En cualquier caso, los resultados de estos dos estudios son algo menores que el de Brown et al. (131) porque los costes médicos futuros no relacionados se contabilizan en el coste total proyectado.

En concordancia con los resultados encontrados en diferentes estudios (116,131,132), los costes más altos se encontraron en la fase inicial del tratamiento, básicamente debido a los procedimientos quirúrgicos, y en la fase avanzada debido a las hospitalizaciones, quimioterapia y los cuidados paliativos, con la excepción de los pacientes con diagnóstico in situ y en estadio I, donde el coste de la fase de seguimiento representó casi el 50% del coste medio total. En el estudio realizado por Maroun et al. (116) se encontró que el tratamiento inicial de cáncer de colon y recto representó el 49% del coste total, mientras que el 28% y el 27% del coste total se referían a la fase avanzada de colon y recto, respectivamente.

La mayoría de los estudios que proporcionan estimaciones de costes a largo plazo de cáncer colorrectal se llevaron a cabo en los Estados Unidos (120,121,128,156). Todos estos estudios tenían algunos aspectos en común. En primer lugar, los costes asociados al tratamiento del cáncer colorrectal se estimaron a partir de la diferencia entre los costes medios estimados para un grupo de pacientes con diagnóstico de la enfermedad y los correspondientes a un grupo control apareado por edad sin el diagnóstico del cáncer (90,123,125,131,132,153–155,157). Por lo tanto, los costes atribuibles al tratamiento del cáncer colorrectal se estiman como un exceso de costes de los pacientes con cáncer colorrectal en relación a los pacientes de un grupo control. En segundo lugar, la duración de las fases de evolución de la enfermedad era fija e igual para todos los pacientes (6/12 meses para la fase inicial de tratamiento y los últimos 12 meses para la fase avanzada). La definición de estas fases se basa en los patrones de costes tras el diagnóstico en forma de U observados en un estudio anterior (costes más altos en las fases inicial y avanzada de tratamiento e inferiores en la fase de seguimiento) (158). Estas fases fueron elegidas para coincidir con eventos clínicamente relevantes. Por último, en relación a las fuentes de información utilizadas para evaluar los costes, en la mayoría de los estudios

se hizo mediante la revisión de los gastos o cargos realizados a los pacientes, en lugar de costes reales (158).

Hasta donde sabemos, no existen estudios de coste del cáncer colorrectal a largo plazo en España. Debido a que los medicamentos recientemente introducidos han aumentado significativamente el costo del tratamiento, algunos estudios se han centrado en los tratamientos de quimioterapia o en una fase particular de la enfermedad (133,134). En el estudio realizado por Cots et al. (135) se estimaron los costes del cáncer colorrectal por estadio TNM al diagnóstico y por fase de evolución de la enfermedad para una cohorte de pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal en el Hospital del Mar en el año 2000. La misma metodología se utilizó en las estimaciones de los costes del cáncer colorrectal en el Institut Català d'Oncologia (136). Si bien la evaluación de costes en ambos estudios se realizó a partir de la práctica clínica habitual, eran estudios de tipo retrospectivo en los que no se tuvo en cuenta la pérdida de individuos durante el periodo de seguimiento y tampoco disponían de la información completa de supervivencia para los casos incluidos en el análisis. A pesar de esta limitación en ambos estudios, se considera que el análisis realizado es un paso previo a una estimación de costes a largo plazo.

Por otro lado, el hecho que los estadios más avanzados de la enfermedad estén relacionados con un aumento del peso relativo de la quimioterapia y que, el coste del tratamiento en estadios avanzados podría incrementar debido a la incorporación de los nuevos esquemas de quimioterapia, la estrategia de cribado del cáncer colorrectal se impone como una alternativa de contención de los crecientes costes del tratamiento cáncer colorrectal (cost-saving) (159–164). Un mayor número de pacientes diagnosticados en estadios precoces como consecuencia del cribado compensaría los crecientes costes del tratamiento en estadios avanzados. Sin embargo, el impacto que podría tener la implementación de un programa de cribado en el coste del tratamiento podría ser menor teniendo en cuenta algunas consideraciones. En primer lugar, aunque se espera que incremente el peso de la quimioterapia en el coste del tratamiento de cáncer colorrectal, el porcentaje de pacientes que reciben quimioterapia seguirá siendo bajo, más aun teniendo en cuenta que la efectividad de alguno de estos fármacos está siendo cuestionada (165,166), por lo que el incremento de costes estará acotado a un número concreto de casos. En segundo lugar, como se constató en el primer estudio, el coste relativo de la cirugía es alto en estadios precoces de la enfermedad, por lo que la introducción de las nuevas técnicas quirúrgicas en cáncer de recto así como la extensión de la cirugía en enfermedad metastásica aumentaría aún más el coste en fases iniciales de la enfermedad y disminuiría o compensaría los potenciales ahorros del cribado.

Por último, los avances recientes en el diagnóstico y tratamiento oncológicos se caracterizan por un coste comparativamente muy elevado y con beneficios marginales respecto de los existentes (72,167). Frente a esta situación, cada vez con más frecuencia los países introducen evaluaciones económicas para determinar si vale la pena financiar públicamente el nuevo tratamiento (168). Asimismo, el efecto de los nuevos fármacos sobre el presupuesto anual es creciente, muy por encima del crecimiento de la economía o del presupuesto hospitalario global, lo que causa que su impacto presupuestario sea enormemente significativo (169). Los fármacos oncológicos son un ámbito singular, dado el volumen de nuevos fármacos desarrollados mediante biotecnología. Asimismo, ha sido un área de elevada inversión en I+D por parte de la industria, lo que hace prever que esta tendencia continuará en los próximos años (170). Desde la perspectiva de la planificación sanitaria en oncología, es necesario evaluar el impacto económico que puedan tener nuevos fármacos o nuevas terapias sobre la práctica asistencial. El modelo presentado puede servir de base comparativa de evaluación del impacto del cambio de terapias en el coste total y en el peso relativo de cada estrategia terapéutica. La necesidad de demostrar el coste-efectividad y estimar el impacto presupuestario de nuevas intervenciones e innovaciones terapéuticas requiere la consideración de los costes del tratamiento de la enfermedad, incluyendo todas las estrategias terapéuticas, es decir, la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia. Es muy importante evaluar el coste del tratamiento global, no sólo de una sola pauta del mismo, con el fin de ofrecer una perspectiva adecuada sobre el impacto económico de todas las estrategias terapéuticas.

Por otro lado, en el contexto de un presupuesto global de salud, la evaluación de nuevas terapias por parte de las autoridades reguladoras y/o de reembolso requiere cada vez más evidencia sobre su coste-efectividad y si los beneficios en salud adicionales se proporcionan con un costo adicional razonable (171). Asimismo, requiere la consideración de los costes a largo plazo. Las estimaciones de costes presentadas en este trabajo proporcionan una fuente importante para informar los modelos de coste-efectividad de las intervenciones de cáncer de pulmón y colorrectal realizadas desde la perspectiva española. El análisis de coste-efectividad juega un papel importante en la asignación de los recursos sanitarios, ya que combina el impacto de costes de intervenciones alternativas con sus efectos sobre la salud para permitir comparaciones informadas y transparentes entre las intervenciones.

2. Fortalezas y limitaciones de esta investigación

En relación a la evaluación de la necesidad de radioterapia externa, son varias las fortalezas de los trabajos realizados. En primer lugar, la proporción de utilización óptima expresada como una única estimación para todos los cánceres en su conjunto es muy conveniente a efectos de planificación. En segundo lugar, en la estimación de la proporción de la utilización óptima para cada país, se tuvieron en cuenta las frecuencias relativas específicas de los tumores, así como estimaciones realistas de las distribuciones de estadio en el momento del diagnóstico obtenida a partir de los registros de cáncer poblacionales. Se trata de un trabajo original en el cual el ajuste específico de la situación epidemiológica por país puede dar lugar a una estimación más fiable, lo que proporciona una mejor base para estimar la necesidad de equipos y personal, y en consecuencia, una planificación más precisa a nivel nacional.

Con el fin de evaluar plenamente estos resultados, ciertas limitaciones deben tenerse en cuenta. En primer lugar, solamente se incluyen las distribuciones de estadio al momento de diagnóstico de cinco registros poblacionales de cáncer. Como se ha mencionado, no es común para los registros de cáncer de base poblacional recopilar datos para todas las localizaciones tumorales de una manera oportuna y con el detalle suficiente que se necesita para el tipo de estudio desarrollado aquí. Varios registros de cáncer que fueron contactados al inicio de este estudio no pudieron participar por estas razones. Sin embargo, con toda probabilidad, los registros participantes cubren una gran parte de la variabilidad que se observaría en los países europeos. Por lo tanto, el rango en la proporción de utilización óptima calculado se podría considerar como una representación aceptable de las consecuencias de la variabilidad en la distribución de estadios en la mayoría de los países europeos con perfiles similares de frecuencia en la incidencia de cáncer. Por otro lado, los datos de la distribución de estadios en base poblacional tienen algunos problemas específicos, tales como el hecho de que la clasificación de estadios no es sencilla y existe un riesgo de clasificación errónea. Además, los sistemas de codificación no siempre son fáciles de comparar y la información del estadio sólo puede estar disponible en el momento del diagnóstico, no en el momento de la recidiva. Asimismo, los recursos disponibles para los procedimientos diagnósticos pueden influir en la precisión de la valoración del estadio al momento del diagnóstico.

En segundo lugar, el tipo análisis realizado está inherentemente limitado por la disponibilidad de los datos. En las estimaciones de la brecha entre la utilización real y óptima, ésta última se refiere al año 2012, mientras que los datos sobre la utilización real

se corresponden al periodo 2009-2011 (64,65). Sin embargo, las variaciones en la actividad de radioterapia son extremadamente dependientes de las instalaciones que se abren o que se renuevan y del personal adicional entrenado, y que normalmente se extienden por largos periodos de tiempo. Por lo tanto creemos que el impacto de la diferencia en el tiempo entre la utilización real y la calculada sobre la brecha estimada no debe ser demasiado importante, con posibles excepciones locales que podrían incluirse en el rango de los valores estimados para cada país. En tercer lugar, la utilización real sólo está disponible en cerca de la mitad de los países. Por lo tanto, la discusión sobre la brecha se limita a los países que tienen datos sobre este aspecto clave de la planificación de las instalaciones de radioterapia y el personal asociado. Este punto merece una cuidadosa consideración por parte de los gestores sanitarios, ya que el acceso a esta información es esencial para la planificación racional de los servicios de oncología radioterápica. La última limitación más importante es que los retratamientos no están incluidos en el modelo CCORE y que necesitan ser considerados en la planificación de la radioterapia externa.

En relación a la evaluación de costes del tratamiento del cáncer, existen muy pocos estudios exhaustivos sobre el uso de recursos y costes asociados a los pacientes con cáncer de pulmón y colorrectal en la práctica clínica en España o internacional (en el caso de cáncer de pulmón). Los trabajos realizados proporcionan el coste hospitalario del tratamiento del cáncer de pulmón y colorrectal calculado a partir de la práctica clínica habitual y analiza los costes por estadio y componentes de coste en España calculados sobre una base clínica.

Los estudios de costes del cáncer colorrectal se realizaron a partir la disponibilidad de tres fuentes de información fundamentales para la realización de este tipo de estudios: registro hospitalario de cáncer, sistema de información clínica-administrativa y sistema de contabilidad analítica, cuya disponibilidad y calidad no son actualmente reproducibles en otros hospitales. Otro de los aportes importantes en estos estudios es la identificación de las fases según la información clínica de los pacientes. En todos los estudios que analizan el coste por fase de enfermedad, esta identificación es fija y es igual para todos los pacientes (6 meses de fase inicial y 12 últimos meses antes de morir de fase avanzada) (121,128). Sin embargo, en nuestro estudio, la identificación de las fases se realizó de acuerdo con los tratamientos y otros procesos hospitalarios de cada paciente, lo cual se ajusta en mayor grado a la evolución de la enfermedad. Este estudio también se ve reforzado por las fuentes de información utilizadas para medir los costes. Por el contrario, la mayoría de los estudios evaluaron los costes hospitalarios mediante la

revisión de los gastos o cargos realizados a los pacientes, en lugar de costes reales (157).

En relación a las estimaciones de costes en cáncer de pulmón, una limitación del estudio realizado es que sólo se incluyeron los hospitales universitarios terciarios, y por lo tanto, es probable que se incluyera un mayor número de pacientes que requerían tratamiento más complejo. El estudio incluía sólo hospitales universitarios debido a la disponibilidad de unidades de cirugía torácica. La estimación del coste de la cirugía y el peso relativo de la cirugía en el coste total medio fue uno de los objetivos de este estudio. En este sentido, estos hospitales se incluyeron con el objetivo de estimar el coste de la cirugía y, en consecuencia, el coste del tratamiento global de cáncer de pulmón. Por otra parte, este tipo de hospitales contaba con información detallada y más exhaustiva sobre la utilización de recursos a partir de registros electrónicos. En segundo lugar, aunque nuestro estudio cubre un período de tres años de seguimiento después del diagnóstico, no proporciona información de costes por fases de evolución de la enfermedad. Cabe mencionar que esta limitación es común a todos los estudios realizados a partir de la revisión de historias clínicas debido a la dificultad en la obtención de la información necesaria para el análisis.

En relación a las estimaciones de costes de cáncer colorrectal, ciertas limitaciones son comunes a todos los estudios que se basan en las bases de datos clínico-administrativas, tales como errores de codificación potenciales y datos incompletos. En segundo lugar, los tratamientos de quimioterapia actuales han evolucionado respecto a los analizados y que tienen un coste sensiblemente superior. Por un lado, aunque alguno de los esquemas de quimioterapia que utilizan estos fármacos ya estaban incluidos en este estudio (como por ejemplo cetuximab en enfermedad avanzada), la utilización de estos esquemas ha aumentado en los últimos años, si bien el diseño del estudio establece a priori un periodo de seguimiento de los pacientes de varios años que hace inviable el análisis de los tratamientos de reciente incorporación. En cualquier caso, este hecho podría incrementar el coste del tratamiento del cáncer colorrectal. Aunque habría que matizar que, aunque se espera que incremente el peso de la quimioterapia en el coste del tratamiento de cáncer colorrectal, el porcentaje de pacientes que reciben quimioterapia seguirá siendo bajo, más aun teniendo en cuenta que la efectividad de alguno de estos fármacos está siendo cuestionada, por lo que el incremento de costes estará acotado a un número concreto de casos. Por último, los resultados obtenidos responden a las características organizativas y las pautas de práctica clínica propias de un centro hospitalario, si bien el Hospital del Mar es un centro público de agudos de referencia en el tratamiento de cáncer que sigue las guías de práctica clínica referentes en el Sistema Nacional de Salud. Asimismo, este

centro dispone de tres fuentes de información fundamentales para la realización de este tipo de estudios: registro hospitalario de cáncer, sistema de información clínica-administrativa y sistema de contabilidad analítica, cuya disponibilidad y calidad no son actualmente reproducibles en otros hospitales. Por lo tanto, se requieren estudios adicionales que utilicen y adapten el método utilizado a otras poblaciones de pacientes y entornos sanitarios.

3. Líneas futuras de investigación

Esta tesis se enmarca en la línea de investigación de evaluación de servicios sanitarios en oncología del Grupo de Prevención y Control del Cáncer del Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL) y del Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM).

En relación a la evaluación de la radioterapia externa, y en el contexto del Proyecto ESTRO-HERO, una vez evaluado el número de nuevos pacientes de cáncer según localización tumoral que requerirán radioterapia externa, otro de los puntos en los que necesariamente se comenzará a trabajar es en la estimación del número de fracciones necesarias para tratar los nuevos casos incidentes por año en los países europeos y así estimar los recursos necesarios para la administración del tratamiento, en términos de número de equipamiento óptimo, necesarios para una planificación de la inversión global necesaria en oncología radioterápica. Adicionalmente, en estos momentos se está trabajando en la evaluación del número de nuevos pacientes de cáncer según localización tumoral que requerirán radioterapia externa en 2025 en comparación con los datos de 2012 a partir del uso de las estimaciones nacionales de incidencia de cáncer basado en los datos de los registros de cáncer de base poblacional disponibles en cada país europeo junto con las proyecciones realizadas por la IARC en GLOBOCAN. La planificación de las instalaciones de radioterapia y del personal necesario a largo plazo es necesaria debido al intervalo de tiempo significativo entre el momento de la toma de decisiones para las inversiones en instalaciones y el momento en que se convierten en una realidad clínica. Es necesario disponer de una previsión de los cambios esperados en términos de nuevos pacientes con cáncer en el corto horizonte temporal a medio plazo con el fin de evaluar las necesidades de la radioterapia por pacientes de cáncer esperados.

Otra de las líneas de investigación en que derivará el presente trabajo es en la evaluación de la posible asociación entre diferentes patrones de supervivencia, un buen indicador de la calidad en cáncer, con las variaciones observadas en la infrutilización de la radioterapia externa desde una perspectiva poblacional de los países europeos.

En relación a los costes a largo plazo en cáncer colorrectal, una de las líneas de investigación en la que se comenzará a trabajar es en la utilización y adaptación del método utilizado a otras poblaciones de pacientes y entornos sanitarios y así validar la modelización realizada.

Asimismo, a partir de los estudios realizados se evaluará el impacto económico de la introducción de la estrategia de cribado del cáncer de pulmón en el coste del diagnóstico y del tratamiento de este tumor. También se evaluará la incorporación de los nuevos biomarcadores como factor pronóstico o predictor de la respuesta terapéutica para individualizar el tratamiento e identificar los pacientes con evidencia clara que se puedan beneficiar.

V. Conclusiones

1. Conclusiones

A partir de los cuatro artículos que componen esta tesis doctoral se pueden derivar las siguientes conclusiones:

Sobre la estimación de utilización óptima en radioterapia externa:

- La proporción de utilización óptima para la radioterapia externa se ha estimado en los países europeos a partir de una evaluación basada en la evidencia de las indicaciones de tratamiento, teniendo en cuenta las diferencias en la frecuencia relativa de los tipos de cáncer por país, así como la distribución de estadios a nivel poblacional de cuatro países.
- La variación en la frecuencia relativa de los tumores afecta significativamente la estimación de la proporción de utilización óptima y, por lo tanto, la estimación de los recursos, en términos de equipos y personal, que se necesitan para hacer frente a estos nuevos casos de cáncer. Aunque la magnitud de las diferencias entre las estimaciones de los distintos países es pequeña, éstas tienen un impacto sustancial en el cálculo de los recursos necesarios.
- Se observa una gran discrepancia entre la utilización real y la utilización óptima de la radioterapia externa en los países europeos. Solamente el 17% de los países tratan más del 80% de las indicaciones óptimas de tratamiento y aproximadamente un 46% de los países europeos no llegan incluso al 70% de los pacientes que se tendrían que tratar de manera óptima.

Sobre la estimación de costes en cáncer usando el cáncer de pulmón y colorrectal como estudios de casos:

- El coste hospitalario por paciente del tratamiento del cáncer de pulmón se ha estimado a partir de la práctica clínica habitual según histología, estadio al momento del diagnóstico y componentes de coste en España.
- No existe una clara asociación entre el coste medio por paciente y el estadio de la enfermedad, tanto en pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón de células pequeñas como no pequeñas.
- El coste por paciente presenta una variabilidad importante en todos los estadios, tanto en pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón de células pequeñas como no pequeñas.

- El coste hospitalario por paciente del tratamiento del cáncer colorrectal se ha estimado a partir de la práctica clínica habitual según estadio al momento del diagnóstico, fase de enfermedad y componentes de coste en España.
- El coste por paciente muestra una tendencia positiva con el estadio. Esta asociación se mantiene positiva hasta el estadio III, con una ligera disminución en estadio IV, debido principalmente al menor peso en el coste de la cirugía en este estadio.
- El coste por paciente presenta una variabilidad importante en todos los estadios, especialmente en estadios III y IV.
- El coste medio de la fase de seguimiento y de la fase avanzada aumenta en los estadios más avanzados de la enfermedad.

2. Recomendaciones e implicaciones de política sanitaria

Un objetivo inicial de política que es razonable para la planificación de la radioterapia en los próximos años se basaría en alcanzar al menos el 80% de la utilización óptima, aplicada sin tiempos de espera y disparidades geográficas. En este sentido, tres aspectos serían relevantes en la consecución de dicha meta. En primer lugar, sólo un esfuerzo de planificación global y políticas de priorización podría mejorar los problemas de accesibilidad (reducir tiempos en las listas de espera) que es común en muchos países europeos. El segundo aspecto a destacar es que el sesgo médico con respecto a las indicaciones de tratamiento basadas en la evidencia fundamenta los argumentos a favor del establecimiento de equipos multidisciplinares como base fundamental de una atención médica de calidad, dirigido a facilitar la discusión de las diferentes opciones terapéuticas entre todos los profesionales implicados y reducir, a su vez, el sesgo médico de cada especialidad. Por último, en la identificación de las brechas entre el uso real y óptimo de la radioterapia, se necesita un control especial de la utilización de este tratamiento en ciertos tumores en los cuales se ha demostrado un alto beneficio por esta terapia. Un ejemplo clásico podría ser los tumores de cabeza y cuello, así como enfoques específicos, como la radioterapia preoperatoria en cáncer de recto.

Es necesario establecer objetivos de política viables en el marco de un plan de cáncer organizado, teniendo en cuenta todos los factores pertinentes como la formación de recursos humanos a largo plazo con el fin de evaluar las necesidades de la oncología

radioterápica en cada país. Las metas para la cobertura total de la necesidad deben ser alcanzables, basadas en supuestos realistas y datos nacionales.

En relación a la evaluación de costes del cáncer, a pesar del argumento que los estudios de coste-efectividad no proveen información de eficiencia en la asignación de recursos, estos estudios proveen información sobre cómo los recursos son gastados en una determinada enfermedad. Si los estudios de coste de la enfermedad son llevados a cabo en concordancia con una metodología consistente y una buena calidad de los datos, ciertamente pueden contribuir al conocimiento de las diferentes enfermedades y pueden ayudar a la toma de decisiones. Como ya se ha manifestado anteriormente, estos estudios son fundamentales para evaluar el impacto de las innovaciones en nuevos tratamientos en oncología que pueden ser individualizados en el marco del coste total de la enfermedad y así estimar su contribución al incremento del coste total del cáncer considerado. El impacto del tratamiento de los tumores avanzados puede ser creciente. En este contexto, la valoración de la evidencia de los cambios terapéuticos es necesaria, dado el gran impacto que puede tener en el coste del cáncer y de la planificación de la atención oncológica en los próximos años.

VI. Bibliografía

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374–403.
2. Sullivan R, Peppercorn J, Sikora K, Zalcborg J, Meropol NJ, Amir E, et al. Delivering affordable cancer care in high-income countries. *Lancet Oncol*. 2011;12(10):933–80.
3. Tiwari A, Roy H. Progress against cancer (1971-2011): How far have we come? *J Intern Med*. 2012;271(4):392–9.
4. WHO Death and DALY estimates for 2000-2012 by cause for WHO Member States [Internet]. Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html, consultado el 22/09/2015.
5. Brundage MD, Snyder CF, Bass B. A “year in the life” of health services research in oncology. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2012;12(5):615–22.
6. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>, consultado el 22/09/2015.
7. Mackillop WJ. Health services research in radiation oncology. In: Gunderson L, Tepper J, editors. *Clinical Radiation Oncology*. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 203–22.
8. Lohr KN, Steinwachs DM. Health services research: an evolving definition of the field. *Health Serv Res*. 2002;37(1):15–7.
9. Earle CC, Schrag D. Health services research and economics of cancer care. In: DeVita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *DeVita, Hellman, and Rosenberg’s Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 345–58.
10. Ringborg U, Bergqvist D, Brorsson B, Cavallin-Ståhl E, Ceberg J, Einhorn N, et al. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) systematic overview of radiotherapy for cancer including a prospective survey of radiotherapy practice in Sweden 2001--summary and conclusions. *Acta Oncol*. 2003;42(5-6):357–65.

11. Korreman S, Rasch C, McNair H, Verellen D, Oelfke U, Maingon P, et al. The European Society of Therapeutic Radiology and Oncology-European Institute of Radiotherapy (ESTRO-EIR) report on 3D CT-based in-room image guidance systems: A practical and technical review and guide. *Radiother Oncol.* 2010;94(2):129–44.
12. Chi A, Liao Z, Nguyen NP, Xu J, Stea B, Komaki R. Systemic review of the patterns of failure following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small-cell lung cancer: Clinical implications. *Radiother Oncol.* 2010;94(1):1–11.
13. Kopek N, Paludan M, Petersen J, Hansen AT, Grau C, Höyer M. Co-morbidity index predicts for mortality after stereotactic body radiotherapy for medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2009;93(3):402–7.
14. Kopek N, Holt MI, Hansen AT, Höyer M. Stereotactic body radiotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. *Radiother Oncol.* 2010;94(1):47–52.
15. Dimopoulos JCA, Pötter R, Lang S, Fidarova E, Georg P, Dörr W, et al. Dose-effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2009;93(2):311–5.
16. Jürgenliemk-Schulz IM, Lang S, Tanderup K, de Leeuw A, Kirisits C, Lindegaard J, et al. Variation of treatment planning parameters (D90 HR-CTV, D2cc for OAR) for cervical cancer tandem ring brachytherapy in a multicentre setting: Comparison of standard planning and 3D image guided optimisation based on a joint protocol for dose-volume constr. *Radiother Oncol.* 2010;94(3):339–45.
17. Troost EGC, Schinagl DAX, Bussink J, Oyen WJG, Kaanders JHAM. Clinical evidence on PET-CT for radiation therapy planning in head and neck tumours. *Radiother Oncol.* 2010;96(3):328–34.
18. Amelio D, Lorentini S, Schwarz M, Amichetti M. Intensity-modulated radiation therapy in newly diagnosed glioblastoma: A systematic review on clinical and technical issues. *Radiother Oncol.* 2010;97(3):361–9.
19. Scott-Brown M, Miah A, Harrington K, Nutting C. Evidence-based review: Quality of life following head and neck intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2010;97(2):249–57.
20. Lievens Y, Grau C. Health Economics in Radiation Oncology: Introducing the ESTRO HERO project. *Radiother Oncol.* 2012;103(1):109–12.

21. Lievens Y, Dunscombe P, Defourny N, Gasparotto C, Borrás J, Grau C. HERO (Health Economics in Radiation Oncology): A Pan-European Project on Radiotherapy Resources and Needs. *Clin Oncol*. 2015;27(2):115–24.
22. van de Werf E, Verstraete J, Lievens Y. The cost of radiotherapy in a decade of technology evolution. *Radiother Oncol*. 2012;102(1):148–53.
23. Culyer A. *Need and the National Health Service*. Oxford: Martin Robertson; 1976.
24. de Jong B, Crommelin M, van der Heijden LH, Coebergh J-WW. Patterns of radiotherapy for cancer patients in south-eastern Netherlands, 1975–1989. *Radiother Oncol*. 1994;31(3):213–21.
25. Mackillop WJ, Zhang-Salomons J, Zhou Y, Feldman-Stewart D, Paszat L, Dixon P, et al. Does a centralized radiotherapy system provide adequate access to care? *J Clin Oncol*. 1997;15(3):1261–71.
26. Borrás JM, Lievens Y, Grau C. The need for radiotherapy in Europe in 2020: Not only data but also a cancer plan. *Acta Oncol*. 2015;1–7.
27. Erridge SC, Featherstone C, Chalmers R, Campbell J, Stockton D, Black R. What will be the radiotherapy machine capacity required for optimal delivery of radiotherapy in Scotland in 2015? *Eur J Cancer*. 2007;43(12):1802–9.
28. Palacios Eito A, Cabezas SG, Ugalde PF, Del Campo ER, Romero AO, Martín MDMP, et al. Characterization and adequacy of the use of radiotherapy and its trend in time. *Radiother Oncol*. 2013;106(2):260–5.
29. IAEA. *Planning radiotherapy services: a practical tool*. IAEA Human Health Series No. 14. Viena; 2011.
30. Intersociety Council for Radiation Oncology. *Radiation oncology in integrated cancer management - Report to the Director of National Cancer Institute*. Washington, DC; 1991.
31. Frödin J, Jonsson E, Möller T, Werkö L. Radiotherapy in Sweden: A study of present use in relation to the literature and an estimate of future trends. *Acta Oncol*. 1996;35(8):967–79.
32. Kong W, Jarvis C, Mackillop WJ. Estimating the need for palliative radiotherapy for brain metastasis: A benchmarking approach. *Clin Oncol*. 2015;27(2):83–91.
33. Barbera L, Zhang-Salomons J, Huang J, Tyldesley S, Mackillop W. Defining the need for radiotherapy for lung cancer in the general population: a criterion-based,

- benchmarking approach. *Med Care*. 2003;41(9):1074–85.
34. Kerba M, Miao Q, Zhang-Salomons J, Mackillop W. Defining the need for breast cancer radiotherapy in the general population: A criterion-based benchmarking approach. *Clin Oncol*. 2007;19(7):481–9.
 35. Kerba M, Miao Q, Zhang-Salomons J, Mackillop W. Defining the need for prostate cancer radiotherapy in the general population: A criterion-based benchmarking approach. *Clin Oncol*. 2010;22(10):801–9.
 36. Huang J, Zhou S, Groome P, Tyldesley S, Zhang-Solomans J, Mackillop WJ. Factors affecting the use of palliative radiotherapy in Ontario. *J Clin Oncol*. 2001;19(1):137–44.
 37. Sutton DS, Kong W, Ding K, MacKillop WJ. The use of palliative radiotherapy for bone metastasis. *Radiother Oncol*. 2010;97(3):548–53.
 38. Kong W, Jarvis CR, Sutton DS, Ding K, Mackillop WJ. The use of palliative whole brain radiotherapy in the management of brain metastases. *Clin Oncol*. 2012;24(10):e149–58.
 39. Tyldesley S, Boyd C, Schulze K, Walker H, Mackillop WJ. Estimating the need for radiotherapy for lung cancer: An evidence-based, epidemiologic approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49(4):973–85.
 40. Foroudi F, Tyldesley S, Barbera L, Huang J, Mackillop WJ. Evidence-based estimate of appropriate radiotherapy utilization rate for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(5):1240–53.
 41. Foroudi F, Tyldesley S, Barbera L, Huang J, Mackillop WJ. Evidence-based estimate of appropriate radiotherapy utilization rate for colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(5):1295–307.
 42. Foroudi F, Tyldesley S, Barbera L, Huang J, Mackillop WJ. Evidence-based estimate of appropriate radiotherapy utilization rate for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(1):51–63.
 43. Usmani N, Foroudi F, Du J, Zakos C, Campbell H, Bryson P, et al. An evidence-based estimate of the appropriate rate of utilization of radiotherapy for cancer of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(3):812–27.
 44. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: Estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer*. 2005;104(6):1129–37.

45. Delaney GP, Jacob S, Featherstone C, Barton MB. Radiotherapy in cancer care: estimating the optimal utilisation from a review of evidence based clinical guidelines. Sydney; 2003.
46. Scottish Executive Health Department and Radiotherapy Activity Planning Group. Radiotherapy activity planning for Scotland 2001-2015. 2003.
47. Barton M, Frommer M, Olver I, Cox C. A cancer services framework for Victoria and future directions for the Peter MacCallum Cancer Institute. 2003.
48. Jena R, Round C, Mee T, Kirkby N, Hoskin P, Williams M. The malthus programme - a new tool for estimating radiotherapy demand at a local level. *Clin Oncol.* 2012;24(1):1–3.
49. Jena R, Mee T, Kirkby NF, Williams M V. Quantifying uncertainty in radiotherapy demand at the local and national level using the Malthus model. *Clin Oncol.* 2015;27(2):92–8.
50. Zubizarreta EH, Fidarova E, Healy B, Rosenblatt E. Need for radiotherapy in low and middle income countries - The silent crisis continues. *Clin Oncol.* 2015;27(2):107–14.
51. Rodin D, Jaffray D, Atun R, Knaul FM, Gospodarowicz M. The need to expand global access to radiotherapy. *Lancet Oncology.* 2014. p. 378–80.
52. Atun R, Jaff DA, Barton MB, Bray F, Baumann M, Vikram B, et al. Expanding global access to radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2015;16(10):1153–86.
53. Jacob S, Wong K, Delaney GP, Adams P, Barton MB. Estimation of an optimal utilisation rate for palliative radiotherapy in newly diagnosed cancer patients. *Clin Oncol.* 2010;22(1):56–64.
54. Bentzen SM, Heeren G, Cottier B, Slotman B, Glimelius B, Lievens Y, et al. Towards evidence-based guidelines for radiotherapy infrastructure and staffing needs in Europe: The ESTRO QUARTS project. *Radiother Oncol.* 2005;75(3):355–65.
55. Barton MB, Jacob S, Shafiq J, Wong K, Thompson SR, Hanna TP, et al. Estimating the demand for radiotherapy from the evidence: A review of changes from 2003 to 2012. *Radiother Oncol.* 2014;112(1):140–4.
56. Delaney GP, Barton MB. Evidence-based estimates of the demand for radiotherapy. *Clin Oncol.* 2015;27(2):70–6.

57. Ingham Institute for Applied Medical Research (IIAMR) – Collaboration for Cancer Outcomes Research and Evaluation (CCORE). Review of optimal radiotherapy utilisation rates [Internet]. 2013. Disponible en: tinyurl.com/pwkua34, consultado el 22/09/2015.
58. Rosenblatt E, Izewska J, Anacak Y, Pynda Y, Scalliet P, Boniol M, et al. Radiotherapy capacity in European countries: an analysis of the Directory of Radiotherapy Centres (DIRAC) database. *Lancet Oncol*. 2013;14(2):e79–86.
59. Datta NR, Samiei M, Bodis S. Radiotherapy infrastructure and human resources in Europe - Present status and its implications for 2020. *Eur J Cancer*. 2014;50(15):2735–43.
60. Tyldesley S, Delaney G, Foroudi F, Barbera L, Kerba M, Mackillop W. Estimating the need for radiotherapy for patients with prostate, breast, and lung cancers: Verification of model estimates of need with radiotherapy utilization data from British Columbia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(5):1507–15.
61. Mackillop WJ, Kong W, Brundage M, Hanna TP, Zhang-Salomons J, McLaughlin P-Y, et al. A Comparison of evidence-based estimates and empirical benchmarks of the appropriate rate of use of radiation therapy in Ontario. *Int J Radiat Oncol*. 2015;91(5):1099–107.
62. Round CE, Williams M V, Mee T, Kirkby NF, Cooper T, Hoskin P, et al. Radiotherapy demand and activity in England 2006-2020. *Clin Oncol*. 2013;25(9):522–30.
63. Dunscombe P, Grau C, Defourny N, Malicki J, Borrás JM, Coffey M, et al. Guidelines for equipment and staffing of radiotherapy facilities in the European countries: Final results of the ESTRO-HERO survey. *Radiother Oncol*. 2014;112(2):165–77.
64. Grau C, Defourny N, Malicki J, Dunscombe P, Borrás JM, Coffey M, et al. Radiotherapy equipment and departments in the European countries: Final results from the ESTRO-HERO survey. *Radiother Oncol*. 2014;112(2):155–64.
65. Lievens Y, Defourny N, Coffey M, Borrás JM, Dunscombe P, Slotman B, et al. Radiotherapy staffing in the European countries: Final results from the ESTRO-HERO survey. *Radiother Oncol*. 2014;112(2):178–86.
66. Meropol NJ, Schulman KA. Cost of cancer care: issues and implications. *J Clin Oncol*. 2007;25(2):180–6.

67. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1165–74.
68. Oliva J, Velasco M, Zozaya N, Lorente R, López-Bastida J. Costes directos e indirectos del cáncer en España. *Cuadernos Económicos de ICE N°72.* Ministerio Sanidad y Consumo; 2006. p. 281–309.
69. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ.* 2003;22:151–85.
70. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Tyne C, Blayney DW, Blum D, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: A conceptual framework to assess the value of cancer treatment options. *J Clin Oncol.* 2015;33(23):2563–77.
71. Peiró S. La incorporación de nuevos medicamentos al SNS: innovación, accesibilidad y sostenibilidad. *Gest Clínica y Sanit.* 2015;17(1):5–6.
72. Fojo T, Mailankody S, Lo A. Unintended consequences of expensive cancer therapeutics - The pursuit of marginal indications and a me-too mentality that stifles innovation and creativity. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 2014;140(12):1225–36.
73. Byford S, Torgerson D, Raftery J. Cost of illness studies. *Br Med J.* 2000;320(7245):1335.
74. Francisci S, Yabroff KR, Gigli A, Mariotto A, Mezzetti M, Lipscomb J. Advancing the science of cancer cost measurement: Challenges and opportunities. *Ann Ist Super Sanita.* 2013;49(1):73–8.
75. Rice DP. Cost of illness studies: what is good about them? *Inj Prev.* 2000;6(3):177–9.
76. Tarricone R. Cost-of-illness analysis. What room in health economics? *Health Policy (New York).* 2006;77(1):51–63.
77. Rice DP. *Estimating the cost-of-illness.* Washington, DC; 1966.
78. Hodgson T, Meiners M. Cost-of-illness methodology: a guide to current practices and procedures. *Milbank Meml Fund Quaterly/Health Soc.* 1982;60(3):429–62.
79. Koopmanschap MA. Cost-of-illness studies - Useful for health policy? *Pharmacoeconomics.* 1998;14(2):143–8.
80. Jönsson B, Wilking N. The burden and cost of cancer. *Ann Oncol.* 2007;18(Suppl 3):8–22.

81. Lipscomb J, Yabroff KR, Brown ML, Lawrence W, Barnett PG. Health care costing: data, methods, current applications. *Med Care*. 2009;47(7 Suppl 1):S1–6.
82. Barlow WE. Overview of methods to estimate the medical costs of cancer. *Med Care*. 2009;47(7 Suppl 1):S33–6.
83. Larg A, Moss JR. Cost-of-illness studies: A guide to critical evaluation. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(8):653–71.
84. Akobundu E, Ju J, Blatt L, Mullins CD. Cost-of-illness studies: a review of current methods. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(9):869–90.
85. Puig-Junoy J, Ortún-Rubio V, Pinto-Prades J. Los costes en la evaluación económica de tecnologías sanitarias. *Atención Primaria*. 2001;27(03):186–9.
86. Brouwer W, Rutten F, Koopmanschap M. Costing in economic evaluations. In: Drummond M, McGuire A, editors. *Economic evaluation in health care: Merging theory to practice*. 1st Edition. Oxford: Oxford University Press; 2004. p. 68–93.
87. Raikou M, McGuire A. Estimating medical care costs under conditions of censoring. *J Health Econ*. 2004;23(3):443–70.
88. Young TA. Estimating mean total costs in the presence of censoring: a comparative assessment of methods. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(12):1229–42.
89. Fenn P, McGuire A, Phillips V, Backhouse M, Jones D. The analysis of censored treatment cost data in economic evaluation. *Med Care*. 1995;33(8):851–63.
90. Etzioni R, Riley GF, Ramsey SD, Brown M. Measuring costs - Administrative claims data, clinical trials, and beyond. *Med Care*. 2002;40(6 Supl):III – 63–72.
91. Hallstrom AP, Sullivan SD. On estimating costs for economic evaluation in failure time studies. *Med Care*. 1998;36(3):433–6.
92. Etzioni RD, Feuer E, Sullivan SD, Lin DY, Hu CC, Ramsey SD. On the use of survival analysis techniques to estimate medical care costs. *J Health Econ*. 1999;18(3):365–80.
93. O'Hagan A, Stevens JW. On estimators of medical costs with censored data. *J Health Econ*. 2004;23(3):615–25.
94. Ramalingam SS, Owonikoko TK, Khuri FR. Lung cancer: New biological insights and recent therapeutic advances. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:91–112.
95. Demeter SJ, Jacobs P, Chmielowiec C, Logus W, Hailey D, Fassbender K, et al. The cost of lung cancer in Alberta. *Can Respir J*. 2007;14(2):81–6.

96. Dedes KJ, Szucs TD, Bodis S, Joerger M, Lowy A, Russi EW, et al. Management and costs of treating lung cancer patients in a university hospital. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(7):435–44.
97. Isla D, González-Rojas N, Nieves D, Brosa M, Finnern HW. Treatment patterns, use of resources, and costs of advanced non-small-cell lung cancer patients in Spain: results from a Delphi panel. *Clin Transl Oncol*. 2011;13(7):460–71.
98. Coate LE, Leighl NB. How affordable are targeted therapies in non-small cell lung cancer? *Curr Treat Options Oncol*. 2011;12:1–11.
99. Braud A, Levy-Piedbois C, Piedbois P, Piedbois Y, Livartovski A, Le Vu B, et al. Direct treatment costs for patients with lung cancer from first recurrence to death in France. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(9):671–9.
100. Ramsey SD, Howlader N, Etzioni RD, Donato B. Chemotherapy use, outcomes, and costs for older persons with advanced non-small-cell lung cancer: evidence from surveillance, epidemiology and end results-Medicare. *J Clin Oncol*. 2004;22(24):4971–8.
101. Pompen M, Gok M, Novák A, van Wuijtswinkel R, Biesma B, Schramel F, et al. Direct costs associated with the disease management of patients with unresectable advanced non-small-cell lung cancer in The Netherlands. *Lung Cancer*. 2009;64(1):110–6.
102. Vera-Llonch M, Weycker D, Glass A, Gao S, Borker R, Barber B, et al. Healthcare costs in patients with metastatic lung cancer receiving chemotherapy. *BMC Health Serv Res*. 2011;11(1):305.
103. Abal Arca J, Blanco Ramos MA, García de la Infanta R, Pérez López C, González Pérez L, Lamela López J. Lung cancer diagnosis: hospitalization costs. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(11):569–74.
104. Kang S, Koh E-S, Vinod SK, Jalaludin B. Cost analysis of lung cancer management in South Western Sydney. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2012;56(2):235–41.
105. Fleming I, Monaghan P, Gavin A, O'Neill C. Factors influencing hospital costs of lung cancer patients in Northern Ireland. *Eur J Heal Econ*. 2008;9(1):79–86.
106. Clèries R, Esteban L, Borràs J, Marcos-Gragera R, Freitas A, Carulla M, et al. Time trends of cancer incidence and mortality in Catalonia during 1993-2007. *Clin Transl Oncol*. 2013;16(1):18–28.
107. Biondo S, Ortiz H, Lujan J, Codina-Cazador A, Espin E, Garcia-Granero E, et al.

- Quality of mesorectum after laparoscopic resection for rectal cancer - Results of an audited teaching programme in Spain. *Color Dis.* 2010;12(1):24–31.
108. Van Cutsem E, Borràs JM, Castells A, Ciardiello F, Ducreux M, Haq A, et al. Improving outcomes in colorectal cancer: where do we go from here? *Eur J Cancer.* 2013;49(11):2476–85.
109. Tol J, Punt CJ. Monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *Clin Ther.* 2010;32(3):437–53.
110. van de Velde CJH, Boelens PG, Borràs JM, Coebergh J-W, Cervantes A, Blomqvist L, et al. EURECCA colorectal: multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. *Eur J Cancer.* 2014;50(1):1.e1–1.e34.
111. Howard DH, Kauh J, Lipscomb J. The value of new chemotherapeutic agents for metastatic colorectal cancer. *Arch Intern Med.* 2010;170(6):537–42.
112. Lange A, Prenzler A, Frank M, Kirstein M, Vogel A, von der Schulenburg J. A systematic review of cost-effectiveness of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2014;50(1):40–9.
113. Meyerhardt J, Mayer R. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(5):476–87.
114. Weitz J, Koch M, Debus J, Hohler T, Galle PR, Buchler MW. Colorectal cancer. *Lancet.* 2005;365(1474-547; 9454):153–65.
115. O'Brien BD, Brown MG, Kephart G. Estimation of hospital costs for colorectal cancer care in Nova Scotia. *Can J Gastroenterol.* 2001;15(1):43–7.
116. Maroun J, Ng E, Berthelot JM, Le Petit C, Dahrouge S, Flanagan WM, et al. Lifetime costs of colon and rectal cancer management in Canada. *Chronic Dis Can.* 2002;24(4):91–8.
117. Bouvier V, Reaud JM, Gignoux M, Launoy G. Cost of diagnostic and therapeutic management of colorectal cancer according to stage at diagnosis in the Calvados Département, France. *Eur J Heal Econ.* 2003;4(2):102–6.
118. Ramsey SD, Mandelson MT, Berry K, Etzioni R, Harrison R. Cancer-attributable costs of diagnosis and care for persons with screen-detected versus symptom-detected colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2003;125(6):1645–50.
119. Delco F, Egger R, Bauerfeind P, Beglinger C, Delcò F. Hospital health care resource utilization and costs of colorectal cancer during the first 3-year period

- following diagnosis in Switzerland. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(5):615–22.
120. Jansman FG, Postma MJ, Brouwers JR. Cost considerations in the treatment of colorectal cancer. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(7):537–62.
 121. Yabroff KR, Warren JL, Brown ML. Costs of cancer care in the USA: a descriptive review. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007;4(11):643–56.
 122. Clerc L, Jooste V, Lejeune C, Schmitt B, Arveux P, Quantin C, et al. Cost of care of colorectal cancers according to health care patterns and stage at diagnosis in France. *Eur J Heal Econ.* 2008;9(4):361–7.
 123. Lang K, Lines LM, Lee DW, Korn JR, Earle CC, Menzin J. Lifetime and treatment-phase costs associated with colorectal cancer: evidence from SEER-Medicare data. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(2):198–204.
 124. Macafee DAL, West J, Scholefield JH, Whynes DK. Hospital costs of colorectal cancer care. *Clin Med Oncol.* 2009;3:27–37.
 125. Luo Z, Bradley CJ, Dahman BA, Gardiner JC. Colon cancer treatment costs for Medicare and dually eligible beneficiaries. *Health Care Financ Rev.* 2010;31(1):35–50.
 126. Tilson L, Sharp L, Usher C, Walsh C, Whyte S, O’Ceilleachair A, et al. Cost of care for colorectal cancer in Ireland: A health care payer perspective. *Eur J Heal Econ.* 2012;13(4):511–24.
 127. Kriza C, Emmert M, Wahlster P, Niederländer C, Kolominsky-Rabas P. Cost of illness in colorectal cancer: an international review. *Pharmacoeconomics.* 2013;31(7):577–88.
 128. Yabroff KR, Borowski L, Lipscomb J. Economic studies in colorectal cancer: Challenges in measuring and comparing costs. *J Natl Cancer Inst - Monogr.* 2013;(46):62–78.
 129. Paramore LC, Thomas SK, Knopf KB, Cragin LS, Fraeman KH. Estimating costs of care for patients with newly diagnosed metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2006;6(1):52–8.
 130. Warren JL, Yabroff KR, Meekins A, Topor M, Lamont EB, Brown ML. Evaluation of trends in the cost of initial cancer treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(12):888–97.
 131. Brown ML, Riley GF, Potosky AL, Etzioni RD. Obtaining long-term disease specific

- costs of care - Application to Medicare enrollees diagnosed with colorectal cancer. *Med Care*. 1999;37(12):1249–59.
132. Ramsey SD, Berry K, Etzioni R. Lifetime cancer-attributable cost of care for long term survivors of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(2):440–5.
133. Corral MJ, Clopès A, Navarro M, Germà JR, Borràs JM. Impact on budget of new drugs for colorectal cancer treatment. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(4):134–6.
134. Casado MA, Benavides M, Cajaraville G, Carreras MJ, Tabernero JM. Análisis coste-efectividad y de impacto presupuestario del tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico en España. *Revista Española de Economía de la Salud*. 2007;6(2):106–18.
135. Cots F, Novoa A, Macià F, Gallén M, Mateu X, Riu M, et al. Cost hospitalari del tractament del càncer colorrectal. In: Direcció General de Planificació i Avaluació. Departament de Salut, editor. *Estudis d'Economia de la Salut*. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Salut; 2006.
136. Corral J. Coste hospitalario del cáncer colorrectal. Análisis del proceso asistencial por estadio. Trabajo de investigación. Programa de doctorado en Salud Pública y Metodología de la Investigación Biomédica. Universitat Autònoma de Barcelona; 2007.
137. Lievens Y, Borràs JM, Grau C. Cost calculation: a necessary step towards widespread adoption of advanced radiotherapy technology. *Acta Oncol*. 2015;(May):1–7.
138. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO-CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):23–34.
139. Poortmans PMP, Aarts MJ, Jobsen JJ, Koning CCE, Lybeert MLM, Struikmans H, et al. A population-based study on the utilisation rate of primary radiotherapy for prostate cancer in 4 regions in the Netherlands, 1997-2008. *Radiother Oncol*. 2011;99(2):207–13.
140. Koning CCE, Aarts MJ, Struikmans H, Poortmans PMP, Lybeert MLM, Jobsen JJ, et al. Mapping use of radiotherapy for patients with non-small cell lung cancer in the Netherlands between 1997 and 2008. *Clin Oncol*. 2012;24(2).
141. Jobsen JJ, Aarts MJ, Siesling S, Klaase J, Louwman WJ, Poortmans PMP, et al. Use of primary radiotherapy for rectal cancer in the Netherlands between 1997 and

- 2008: A population-based study. *Clin Oncol*. 2012;24(1).
142. Åsli LM, Kvaløy SO, Jetne V, Myklebust TÅ, Levernes SG, Tveit KM, et al. Utilization of radiation therapy in Norway after the implementation of the National Cancer Plan—A national, population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(3):707–14.
 143. Mackillop WJ. Killing time: the consequences of delays in radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2007;84(1):47–54.
 144. Popovic M, Den Hartogh M, Zhang L, Poon M, Lam H, Bedard G, et al. Review of international patterns of practice for the treatment of painful bone metastases with palliative radiotherapy from 1993 to 2013. *Radiother Oncol*. 2014;111(1):11–7.
 145. Aarts MJ, Lemmens VEPP, Louwman MWJ, Kunst AE, Coebergh JWW. Socioeconomic status and changing inequalities in colorectal cancer? A review of the associations with risk, treatment and outcome. *Eur J Cancer*. 2010;46(15):2681–95.
 146. Vulto A, Louwman M, Rodrigus P, Coebergh JWW. Referral rates and trends in radiotherapy as part of primary treatment of cancer in South Netherlands, 1988-2002. *Radiother Oncol*. 2006;78(2):131–7.
 147. Chawla N, Butler EN, Lund J, Warren JL, Harlan LC, Yabroff KR. Patterns of colorectal cancer care in Europe, Australia, and New Zealand. *J Natl Cancer Inst - Monogr*. 2013;(46):36–61.
 148. Fowler Jr. FJ, McNaughton CM, Albertsen PC, Zietman A, Elliott DB, Barry MJ. Comparison of recommendations by urologists and radiation oncologists for treatment of clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 2000 Jun 28;283(24):3217–22.
 149. Jacobs BL, Zhang Y, Skolarus TA, Hollenbeck BK. Growth of high-cost intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer raises concerns about overuse. *Health Aff*. 2012;31(4):750–9.
 150. Lievens Y, Van den Bogaert W, Rijnders A, Kutcher G, Kesteloot K. Palliative radiotherapy practice within Western European countries: Impact of the radiotherapy financing system? *Radiother Oncol*. 2000;56(3):289–95.
 151. Manchon Walsh P, Borràs JM, Ferro T, Espinàs JA, Lung Cancer OncoGuia Group. Lung cancer OncoGuia. *Clin Transl Oncol*. 2009;11(12):805–24.
 152. Manchon Walsh P, Borràs JM, Ferro T, Espinàs JA. Colorectal cancer OncoGuia.

- Clin Transl Oncol. 2010;12(3):188–211.
153. Etzioni R, Ramsey SD, Berry K, Brown M. The impact of including future medical care costs when estimating the costs attributable to a disease: A colorectal cancer case study. *Health Econ.* 2001;10(3):245–56.
 154. Chang S, Long SR, Kutikova L, Bowman L, Finley D, Crown WH, et al. Estimating the cost of cancer: Results on the basis of claims data analyses for cancer patients diagnosed with seven types of cancer during 1999 to 2000. *J Clin Oncol.* 2004;22(17):3524–30.
 155. Kerrigan M, Howlader N, Mandelson MT, Harrison R, Mansley EC, Ramsey SD. Costs and survival of patients with colorectal cancer in a health maintenance organization and a preferred provider organization. *Med Care.* 2005;43(10):1043–8.
 156. Ó Céilleachair AJ, Hanly P, Skally M, O'Neill C, Fitzpatrick P, Kapur K, et al. Cost comparisons and methodological heterogeneity in cost-of-illness studies: the example of colorectal cancer. *Med Care.* 2013;51(4):339–50.
 157. 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.
 158. Riley GF, Potosky AL, Lubitz JD, Kessler LG. Medicare payments from diagnosis to death for elderly cancer patient by stage at diagnosis. *Med Care.* 1995;3(8):828–41.
 159. Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Zauber AG, Habbema JDF, Kuipers EJ. Effect of rising chemotherapy costs on the cost savings of colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(20):1412–22.
 160. Parekh M, Fendrick AM, Ladabaum U. As tests evolve and costs of cancer care rise: Reappraising stool-based screening for colorectal neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(8):697–712.
 161. Pignone MP, Flitcroft KL, Howard K, Trevena LJ, Salkeld GP, St John DJB. Costs and cost-effectiveness of full implementation of a biennial faecal occult blood test screening program for bowel cancer in Australia. *Med J Aust.* 2011;194(4):180–5.
 162. van Rossum LGM, van Rijn AF, Verbeek ALM, van Oijen MGH, Laheij RJF, Fockens P, et al. Colorectal cancer screening comparing no screening, immunochemical and guaiac fecal occult blood tests: A cost-effectiveness analysis. *Int J Cancer.* 2011;128(8):1908–17.

163. Parente F, Boemo C, Ardizzoia A, Costa M, Carzaniga P, Ilardo A, et al. Outcomes and cost evaluation of the first two rounds of a colorectal cancer screening program based on immunochemical fecal occult blood test in northern Italy. *Endoscopy*. 2013;45(1):27–34.
164. Goede SL, Kuntz KM, van Ballegooijen M, Knudsen AB, Lansdorp-Vogelaar I, Tangka FK, et al. Cost-savings to Medicare from pre-Medicare colorectal cancer screening. *Med Care*. 2015;53(7):630–8.
165. Tournigand C, André T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(27):3353–60.
166. Ranpura V, Hapani S, Shenhong W. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients. A meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(5):487–94.
167. Meropol NJ, Schrag D, Smith TJ, Mulvey TM, Langdon RM, Blum D, et al. The cost of cancer care. *J Clin Oncol*. 2009;27(23):3868–74.
168. Ortún V, Rodríguez-Artalejo F. Interfaz entre política sanitaria y evaluación de tecnologías. *Gest Clínica y Sanit*. 2014;16(3-4):43–4.
169. Borràs JM. Perspectivas de futuro de la atención oncológica. In: del Llano Señarís J, Rovira Forns J, editors. *La evaluación económica en Farmacogenómica Oncológica y Hematológica Medical Economics documentos*. Madrid: SPA (Spanish Publishers Associates); 2009. p. 127–36.
170. DiMasi JA, Grabowski HG. Economics of new oncology drug development. *J Clin Oncol*. 2007;25(2):209–16.
171. Puig-Junoy J, Peiró S. From the therapeutic utility to the added therapeutic value and the incremental cost-effectiveness ratio. *Rev Esp Salud Publica*. 2009;83(1):59–70.

Anexos

1. Artículo

Título: Long-term costs of colorectal cancer treatment in Spain

Autores: Corral J, Castells X, Molins E, Chiarello P, Borràs JM, Cots F.

Revista: ENVIADO A PUBLICAR

1 **Long-term costs of colorectal cancer treatment in Spain**

2 Julieta Corral^{1,2§}, Xavier Castells^{3,4}, Eduard Molins⁵, Pietro Chiarello³, Josep Maria
3 Borrás^{2,6}, Francesc Cots^{3,4}

4

5 ¹ Doctoral Programme in Public Health, Department of Pediatrics, Obstetrics and
6 Gynecology, Preventive Medicine and Public Health, Universitat Autònoma de
7 Barcelona; Barcelona, Spain

8 ² Catalanian Cancer Strategy, Department of Health, Generalitat de Catalunya;
9 Barcelona, Spain

10 ³ IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute); Barcelona, Spain

11 ⁴ Health Services Research on Chronic Patients Network (REDISSEC); Barcelona,
12 Spain

13 ⁵ Department of Statistics and Operations Research, Universitat Politècnica de
14 Catalunya; Barcelona, Spain

15 ⁶ Department of Clinical Sciences, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL),
16 Universitat de Barcelona; Barcelona, Spain

17

18 §Corresponding author

19

20 Email addresses:

21 JC: jcorral@iconcologia.net

22 XC: XCastells@parcdesalutmar.cat

23 EM: eduard.molins@upc.edu

24 PC: PChiarello@parcdesalutmar.cat

25 JMB: jmborras@iconcologia.net

27 **Abstract**

28 **Background**

29 Assessing the long-term cost of colorectal cancer (CRC) increases our
30 understanding of the disease burden. The aim of this paper is to estimate the long-
31 term costs of CRC care by TNM stage at diagnosis and phase of care in the Spanish
32 National Health Service.

33

34 **Methods**

35 Retrospective study on resource use and direct medical cost of a cohort of 699
36 patients diagnosed and treated for CRC in 2000–2006, with follow-up until 30 June
37 2011, at Hospital del Mar (Barcelona). The Kaplan-Meier sample average estimator
38 was used to calculate observed 11-year costs, which were then extrapolated to 16
39 years. Bootstrap percentile confidence intervals were calculated for the mean long-
40 term cost per patient by stage. Phase-specific, long-term costs for the entire CRC
41 cohort were also estimated.

42

43 **Results**

44 With regard to stage at diagnosis, the mean long-term cost per patient ranged from
45 €20,708 (in situ) to €47,681 (stage III). The estimated costs increased at more
46 advanced stages up to stage III and then substantially decreased in stage IV. In
47 terms of treatment phase, the mean cost of the initial period represented 24.8% of
48 the total mean long-term cost, whereas the cost of continuing and advanced care
49 phases represented 16.9% and 58.3%, respectively.

50

51 **Conclusions**

52 This study is the first to provide long-term cost estimates for CRC treatment, by stage
53 at diagnosis and phase of care, based on data from clinical practice in Spain, and it
54 will contribute useful information for future studies on cost-effectiveness and budget
55 impact of different therapeutic innovations in Spain.

56

57 **Keywords:** Colorectal Cancer; Health Care; Hospital; Cost analysis; Long-term cost;
58 Incidence-based

59

60 **Background**

61 In Europe, colorectal cancer (CRC) represents the second most common type of
62 cancer (13.0% in the total number of incident cancers) [1]; in Spain, it ranks first in
63 incidence (15.0%) and second in both male and female mortality, after lung and
64 breast cancer, respectively.

65 In recent years, new drugs such as bevacizumab, cetuximab and panitumumab have
66 been developed for treatment of advanced CRC, promising potential improvements
67 in patient outcomes [2, 3]. The introduction of these new drugs has increased the
68 economic burden of CRC care, raising questions about the viability of its coverage in
69 the public system [4, 5]. Thus, there is increasing interest in quantifying and
70 evaluating the long-term costs by TNM stage at diagnosis and phase of care. The
71 assessment of long-term cost of CRC allows a better understanding of the disease
72 burden and provides a useful source of information for cost-effectiveness studies on
73 different preventive or alternative treatment initiatives.

74 Long-term or lifetime costs are defined as the cumulative cost from the date of
75 diagnosis to the date of death, but in long-term cost estimations, some patients are
76 not actually followed until their death [6, 7], so these cost histories are censored.

77 However, this introduces a problem: total cost is underestimated when based on the
78 full sample of censored and non-censored cases, since patients who withdraw from
79 the study, or who remain alive at the end of the follow-up period, will continue to incur
80 costs after the study is over. On the other hand, if long-term cost is only estimated for
81 patients with uncensored costs, the estimator is biased towards patients with shorter
82 survival times because longer survival times are more likely to be censored.
83 Therefore, censored data can lead to biased estimates if the appropriate analysis
84 techniques are not used.

85 To account for censored data, some researchers have applied the standard survival
86 analyses techniques [8]. The Kaplan-Meier curves of the cumulative costs times
87 (where costs are treated as potentially right-censored survival times) lead to bias
88 because the requirement of independent censoring times and death times may not
89 be fulfilled [9, 10]. For this reason, a number of alternative techniques have been
90 proposed in the literature for estimating mean total costs in the presence of censoring
91 [7, 9, 11, 12].

92 Most studies that provide estimates of the long-term cost of CRC were conducted in
93 the United States [13–16], but to our knowledge, there are no such studies in Spain.
94 Because recently introduced drugs have significantly increased the cost of the
95 treatment, some studies have focused on chemotherapy treatments or on a particular
96 phase of the disease [17, 18]. Cots et al. [19] examined the costs of CRC treatment
97 by stage at diagnosis and phase of care but did not take into account patient loss
98 during the follow-up period, nor did they have complete survival information for the
99 cases included in the analysis. Despite this limitation, their analysis provides a basis
100 for long-term cost estimation. The aim of this paper is to estimate the long-term costs

101 of CRC care by TNM stage at diagnosis and phase of care in the Spanish National
102 Health Service context.

103

104 **Methods**

105 **Study design**

106 Retrospective cohort study of 699 patients diagnosed and treated for CRC from 2000
107 to 2006 at Hospital del Mar (Barcelona), with follow-up until 30 June 2011. A
108 prospective analysis of survival and long-term costs was also performed. The
109 Hospital del Mar belongs to the Public Use Hospital Network of Catalonia (XHUP).

110

111 **Data sources**

112 A database was built linking different data sources related to CRC care: the Hospital
113 Cancer Registry (RTH-Mar), the clinical-administrative information system (IMASIS)
114 and the cost accounting system (SistCost). The RTH-Mar identified the CRC cases,
115 their TNM stage at the time of diagnosis (TNM classification of the *American Joint*
116 *Committee on Cancer*) [20] as well as the date and cause of death. In turn,
117 information on the date and cause of death are obtained annually through a record
118 linkage procedure between the RTH-Mar and the Catalonian Mortality Registry. The
119 clinical-administrative information system provided information on health care
120 episodes (inpatient discharges, surgeries, outpatient visits, chemotherapy and
121 radiotherapy sessions) and health care services related to them (length of stay in
122 conventional inpatient care units, length of stay in intensive care unit, operating room,
123 doses of chemotherapy drugs, antiemetic and other related drugs, outpatient
124 dispensing drugs, number and complexity of radiotherapy sessions, laboratory and

125 radiology tests). Unit costs were obtained from the SistCost, which is an Activity
126 Based Costing (ABC) analytical accounting system implemented over 20 years ago.
127 This study was performed in accordance with the ethical standards of the Declaration
128 of Helsinki and complied with the legal regulations on data confidentiality (*Ley*
129 *Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter*
130 *Personal*). It was also approved by the Ethics Committee of Hospital del Mar.

131

132 **Attributable cancer-related cost**

133 It is difficult to discern from administrative databases which episodes of care
134 (inpatient admission, outpatient or emergency visit) are clearly related to cancer care.
135 All episodes of care from the Medical Oncology, Radiotherapy, Gastroenterology or
136 General and Digestive Surgery Units were considered to be related to CRC
137 treatment. All episodes of care related to the Internal Medicine Unit were included if
138 this unit had diagnosed the disease.

139

140 **Cost histories assessment**

141 Unit costs of 2005 were obtained from the SistCost cost system. Cost values in this
142 year were considered to be representative of the study period. A standard price was
143 used for each product independently of the time factor, so that the differences
144 observed in monetary values were interpreted as differences in the treatments
145 administered or different medical guidelines. In this way, costs do not reflect price
146 deviations arising from pharmaceutical companies' policies or different production
147 structures over the study period.

148 Taking into account the date of each care episode and service, monthly costs were
149 assessed (cost histories). The year of diagnosis was considered the baseline year
150 (Year 0) with costs from later calendar years being discounted at 3%.

151

152 **Phase-specific costs**

153 The time between diagnosis and death was divided into three phases: the *initial care*
154 *phase* covered the time of diagnosis and the first course of therapy (surgery and/or
155 adjuvant treatments). Its completion marked the transition from the initial care phase
156 to the *continuing care phase*, which included the time of monitoring care following
157 initial treatment. Finally, the *advanced care phase* began when local recurrence or
158 metastasis appeared or when palliative treatments were administered. The transition
159 to the advanced phase was determined by the confirmation of metastasis or
160 recurrence by a hospital discharge report, the administration of advanced disease,
161 palliative chemotherapy, radiotherapy treatment or admission into the Palliative Care
162 Unit. An algorithm was developed in order to determine the duration of the phases
163 and specific phase of care costs for each patient.

164

165 **Estimation of long-term costs**

166 In this analysis, patient records were collected from the period 2000–2006 and were
167 followed up through 2011, for a maximum of 11 years of evaluation, a time horizon
168 unlikely to be adequate for evaluating long-term costs among patients diagnosed with
169 non-advanced cancer. Thus, modeling techniques for the analysis of censored cost
170 data were used to estimate long-term health care costs attributable to CRC [11, 21].
171 This estimation was carried out in two steps. First, long-term costs of CRC care were
172 estimated for the 2000–2011 study period directly from observable data. We then

173 extrapolated the estimated costs, adding 5 years from observed cost data (i.e. years
174 11 to 16), taking into account the care phases.

175 Costs for years 1 to 11 were estimated using the nonparametric Kaplan-Meier
176 Sample Average (KMSA) estimator, which takes into account the censorship of
177 survival and cost data. This method assumes that detailed patient cost histories are
178 available and makes use of this information when estimating the mean total cost. The
179 KMSA estimator computes costs by adding up expected costs incurred during each
180 time interval, calculated as the product of the probability of surviving to that time
181 interval (Kaplan-Meier estimates of survival), and the average sample cost among
182 patients who survive to the beginning of the interval.

183 Let C be the average total cost for treating patients with CRC over the study period.

184 We divide the entire time period into K survival times $[t_j, t_{j+1})$ of one-month duration
185 each. Since the cost histories are recorded, C can be decomposed as $C_1 \dots C_K$.

186 The Kaplan-Meier estimator of the probability of surviving to time (month) j is given
187 by

$$188 \quad \hat{S}_j = \prod_{j:t_j \leq t} \frac{n_j - d_j}{n_j}$$

189 Where n is the number of subjects, with survival time at t_j , with d_j being the number
190 of deaths at t_j , and n_j being the number of subjects at risk at t_j .

191 The estimate of the average total cost is given by

$$192 \quad \hat{C}_1 = \sum_j C_j S_j$$

193 Where C_j is the observed mean cost in month j among survivors to month j and S_j is
194 the disease-specific survival probability at month j . This estimator takes into account
195 the information of each patient at every observed month.

196 Costs for years 11 through 16 were extrapolated, based on the assumption that
197 cohort-specific, average annual costs were constant for years beyond the available
198 data until the year before the final year of life (continuing costs). These continuing
199 phase costs were estimated as the average annual continuing phase cost from the
200 subset of patients in each stage who were not considered as outliers (lying beyond
201 the two standard deviations of the geometric mean). In addition, we assumed that
202 medical care costs in the advanced care phase were the same for patients who lived
203 beyond the 11-year study period, regardless of time from diagnosis; advanced care
204 or terminal costs were thus estimated as the annualised average advanced-care
205 phase cost among patients in the relevant stage who died of CRC.

206 We estimated the extrapolated average total cost given by

$$207 \quad \hat{C}_2 = \sum_{y=11}^{16} \{d_y C_{dy} + (1 - d_y) C_{sy}\} S_y$$

208 Where d_y is the hazard of dying at year y , C_{dy} is the estimation of the annual terminal
209 cost in year y , C_{sy} is the estimation of the annual cost in the continuing phase in year
210 y , and S_y is the disease-specific survival probability at year y . The annual hazard of
211 dying and the survival probability in years 11 to 16 were estimated from Weibull
212 models of survival. Finally, long-term cost estimates were obtained by adding \hat{C}_1 and
213 \hat{C}_2 .

214 Long-term costs were reported by TNM stage at the time of diagnosis. Bootstrap
215 percentile confidence intervals were calculated for the mean long-term cost per
216 patient by stage at diagnosis from re-sampling the data 10,000 times. All analyses
217 were done through R 3.1.0 software.

218

219 **Phase-specific cost estimates**

220 Long-term cost estimation required calculating continuing care and advanced phase
221 costs for CRC patients who survived at least 11 years. For completeness, phase-
222 specific long-term costs for the entire CRC cohort were also estimated. For long-term
223 survivors, advanced-care / terminal costs were estimated as the average observed
224 annualised advanced phase cost among patients who died of CRC. Continuing costs
225 included costs in the period between the initial and advanced/terminal phase of care.

226

227 **Results**

228 **Patient characteristics and survival**

229 A total of 699 cases of CRC were analysed, of which 512 (73.2%) were diagnosed
230 with colon cancer and 187 (26.8%) were diagnosed with rectal cancer. Table 1
231 presents age, gender, staging distribution of patients at diagnosis, and treatments
232 received. Table 2 shows the distribution of deaths, mean survival time and mean
233 follow-up time by TNM stage at diagnosis. The mean survival time decreased from *in*
234 *situ* cases to stage IV diagnoses, ranging from 137.5 to 21.2 months.

235

236 **Long-term costs estimates**

237 Table 3 shows the observed mean cost, KMSA estimation, cost extrapolation and
238 mean long-term cost by TNM stage at diagnosis. Observed mean cost per patient
239 ranged from €9,634 among *in situ* patients to €41,550 in stage III. The non-
240 parametric Kaplan-Meier Sample Average (KMSA) estimator showed an estimated
241 total cost that ranged from €17,692 among *in situ* cases to €44,934 among patients
242 diagnosed at stage III. Taking into account the extrapolation up to five years beyond
243 the observed costs, the estimated mean long-term costs ranged from €20,708 among
244 *in situ* cases to €47,681 for stage III. In all cases, the estimated costs increased in

245 more advanced stages up to stage III and then decreased substantially in stage IV.
246 Figure 1 shows the observed mean costs over the first 11 years and the total long-
247 term costs until year 16 after diagnosis by stage. The difference between the
248 observed costs and estimated long-term costs decreased in cases diagnosed at
249 advanced stages.

250 Table 4 shows the long-term costs of CRC treatment by TNM stage at diagnosis and
251 phase of care. The mean cost of the initial care phase represented 24.8% of the total
252 mean long-term cost, whereas the cost of continuing and advanced phases
253 represented 16.9% and 58.3%, respectively. Higher costs were found during the
254 initial care and advanced care phase in all stages, with the exception of cases
255 diagnosed *in situ* and at stage I, where the mean cost of the continuing care phase
256 represented 56.0% and 50.5% of the total mean long-term cost, respectively.

257 The initial and continuing care phase costs decreased in relative weight as disease
258 stage progressed. The initial phase costs ranged from 35.0% of the total at stage I to
259 5.1% at stage IV, and the continuing care phase from 50.5% at stage I to 0% at stage
260 IV. Moreover, the relative cost of the advanced care phase increased for diagnoses
261 in more advanced stages, from 14.5% at stage I to 94.9% at stage IV.

262

263 **Discussion**

264 Long-term costs of CRC care were estimated in a cohort of 699 patients diagnosed
265 and treated for CRC in Spain in 2000–2006, with follow-up until 30 June 2011. Total
266 mean long-term cost ranged from €20,708 among *in situ* cases, to €47,681 among
267 patients diagnosed at stage III. The estimated costs increased in more advanced
268 stages up to stage III and then decreased substantially in stage IV. Advanced
269 disease stages were associated with a decrease in the relative weight of initial and

270 continuing care phases, but an increase in advanced disease. As expected, the
271 difference between the mean observed costs and estimated mean long-term costs
272 decreased in advanced stages, reflecting the shorter survival time of patients
273 diagnosed with advanced tumours.

274 In the last fifteen years, various studies have estimated the long-term cost of CRC
275 treatment in the international context, with different objectives, methodologies and
276 health contexts [9, 21-30]. Some studies have looked at the estimated cost per
277 patient showing a positive trend as disease stage progressed [22, 23, 25, 27, 30].
278 This association remained positive up to stage III, with a decrease in stage IV, mainly
279 due to the lower weight of surgery costs at this stage. In addition, the high costs for
280 patients diagnosed at earlier stages reflect increased medical costs during the initial
281 care phase, together with longer survival times compared to patients diagnosed at
282 more advanced stages. However, in the studies carried out by Etzioni et al. [21] and
283 Lang et al. [29], mean lifetime cancer-related costs decreased as disease stage
284 progressed. In these studies, costs associated with CRC were estimated as the
285 difference in the total costs of all medical care between matched cancer patients and
286 control patients. They found that the excess lifetime costs for stage IV cases were
287 very low, reflecting the fact that increased costs from the time of diagnosis were
288 offset by their low survival and the costs for controls over their additional years of life.
289 In any case, the results of these two studies are somewhat lower than ours or those
290 from Brown et al. [22] because unrelated future medical costs are accounted for in
291 the total lifetime projected cost.

292 In line with what was found in different studies [22–24], higher costs were found
293 during the initial care phase (basically due to surgical procedures) and the advanced
294 care phase due to hospitalisations, chemotherapy, and palliative care, with the

295 exception of patients diagnosed *in situ* and at stage I, where the continuing care
296 phase represented almost 50% of total mean lifetime cost. Maroun et al. [23] found
297 that initial treatment accounted for 49% of the total cost, while 28% and 27% of the
298 total cost pertained to the terminal phase for colon and rectum cancers, respectively.
299 Our results show that, in stages *in situ*, I and II, the mean cost of the initial phase was
300 higher than in the advanced phase, while the cost of the initial phase was lower in
301 stages III and IV. In the study of Lang et al. [29], the mean cost of the initial phase
302 was greater than the advanced phase regardless of stage at diagnosis.

303 Most studies that provide estimates of the lifetime cost of CRC have been conducted
304 in the United States [13–16], but to our knowledge, there are no such studies in
305 Spain. Cots et al. [19] examined the costs of CRC treatment for a cohort of patients
306 diagnosed with CRC in Hospital del Mar in 2000 by stage at diagnosis and phase of
307 care. A cost methodology based on clinical information was used, but it was a
308 retrospective study that did not take into account patient withdrawals during the
309 follow-up period, and it did not have complete survival information on the cases
310 included in the analysis. Despite this limitation, this analysis provided a basis for a
311 long-term cost estimation. Because recently introduced drugs have significantly
312 increased treatment costs, some studies have focused on chemotherapy treatments
313 or on a particular phase of the disease [17, 18].

314 The methodology used in this study combines a non-parametric evaluation of
315 observed data over the initial years post-diagnosis with model-based estimates for
316 those who survive beyond the period of data observation. This methodology differs
317 from that used in the American studies, where the costs associated with CRC were
318 estimated from the difference in the total costs of all medical care between matched
319 cancer patients and control patients [9, 21, 22, 24, 26, 27, 29-31]. Therefore, the

320 estimated attributable costs reflect the excess costs for CRC patients relative to a set
321 of matched controls, rather than strictly the disease-related or attributable costs.

322 Another difference with these studies is the definition of the phases of care. In
323 previous studies, the duration of care phases was fixed and equal for all patients
324 (6/12 months for the initial care phase, and the last 12 months for the advanced care
325 phase). The definition of phases was based on the observed U-shaped patterns of
326 costs following diagnosis in a previous study (highest costs in the initial and terminal
327 phases of care and lower costs in the continuing phase of care) [32]. These phases
328 were chosen to coincide with clinically relevant events. In our study, the duration of
329 the three phases for each patient was developed through an algorithm based on
330 clinical information, which can reflect and predict disease progression more
331 accurately.

332 This study is also strengthened by the sources of information used to measure costs.
333 By contrast, most other studies assessed health care costs by reviewing expenses or
334 charges made to patients, rather than actual costs [31].

335 Still, our results should be interpreted in light of the model assumptions and their
336 potential limitations. Some of these limitations are common to all studies that rely on
337 clinical-administrative databases, such as potential coding errors and incomplete
338 data. Moreover, current higher complexity chemotherapy treatments were not
339 included. The study design required a long follow-up period, complicating the
340 consideration of recent treatments in the analysis. In any case, this fact would
341 increase the cost of the treatment of CRC.

342 Another limitation is that our results respond to the organisational characteristics and
343 clinical practice of one centre, which limits the generalisability of the study findings.

344 On the other hand, the high quality of the source information is ensured, as only a

345 few hospitals in Spain have the essential information sources: hospital cancer
346 registry, clinical-administrative information system and analytical accounting system.
347 Further studies should be conducted adapting our methods to other patient
348 populations and settings.

349

350 **Conclusions**

351 This study provides long-term cost estimates for CRC treatment by stage at
352 diagnosis and phase of care. Estimated costs increased as disease stage
353 progressed up to Stage III. The highest costs were found during the initial and
354 advanced care phases, with the exception of *in situ* and stage I patients, where the
355 mean cost of continuing phase represented almost 50% of total mean long-term cost.
356 As far as we know, ours is the first study that provides long-term costs for CRC
357 treatment based on clinical practice in Spain. This cost analysis is a baseline study
358 that will provide a useful source of information for future studies on cost-effectiveness
359 and on the budget impact of different therapeutic innovations in Spain.

360

361 **Competing interests**

362 The author(s) declare that they have no competing interests.

363

364 **Authors' contributions**

365 JC, XC, JMB and FC conceived the study idea. JC and PC obtained the data. EM
366 and PC participated in the statistical analysis. JC completed the analysis. JC, XC,
367 EM, JMB and FC interpreted the data. JC wrote the manuscript, which was then
368 reviewed by all authors. XC, JMB and FC contributed to the discussion of the results

369 and critically reviewed the manuscript. All authors had full access to all data in the
370 study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data
371 analysis. All the authors read and approved the final manuscript.

372

373 **Acknowledgements**

374 The present work is framed within different research projects of the Cancer Strategy
375 of Catalonia and Hospital del Mar, which have received competitive public funding
376 from the Catalanian Agency for Health Information, Assessment and Quality
377 (AQuAS) (AATRM-GENDECAT; No. 082152004) and the Carlos III Institute of Health
378 (Instituto de Salud Carlos III) (FIS; No. 060990 PI). The funding bodies of the study
379 had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, writing
380 of the report or the decision to submit the manuscript for publication.

381 The authors want to thank Enric García-Alzórriz for his help with data management.

382

383 **References**

384 1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW,
385 Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe:
386 Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374–1403.

387 2. Van Cutsem E, Borràs JM, Castells A, Ciardiello F, Ducreux M, Haq A, Schmoll
388 H-J, Tabernero J. Improving outcomes in colorectal cancer: where do we go from
389 here? *Eur J Cancer*. 2013;49:2476–85.

390 3. Tol J, Punt CJ. Monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal
391 cancer: a review. *Clin Ther*. 2010;32:437–453.

- 392 4. Howard DH, Kauh J, Lipscomb J. The value of new chemotherapeutic agents
393 for metastatic colorectal cancer. *Arch Intern Med.* 2010;170:537–542.
- 394 5. Lange A, Prenzler A, Frank M, Kirstein M, Vogel A, von der Schulenburg JM. A
395 systematic review of cost-effectiveness of monoclonal antibodies for metastatic
396 colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2014;50:40–9.
- 397 6. Raikou M, McGuire A. Estimating medical care costs under conditions of
398 censoring. *J Health Econ.* 2004;23:443–470.
- 399 7. Young TA. Estimating mean total costs in the presence of censoring: a
400 comparative assessment of methods. *Pharmacoeconomics.* 2005;23:1229–1242.
- 401 8. Fenn P, McGuire A, Phillips V, Backhouse M, Jones D. The analysis of
402 censored treatment cost data in economic evaluation. *Med Care.* 1995;33:851–63.
- 403 9. Etzioni R, Riley GF, Ramsey SD, Brown M. Measuring costs - Administrative
404 claims data, clinical trials, and beyond. *Med Care.* 2002;40 Suppl 6:III63–72.
- 405 10. Hallstrom AP, Sullivan SD, Publishers L. On estimating costs for economic
406 evaluation in failure time studies. *Med Care.* 1998;36:433–436.
- 407 11. Etzioni RD, Feuer EJ, Sullivan SD, Lin DY, Hu CC, Ramsey SD. On the use of
408 survival analysis techniques to estimate medical care costs. *J Health Econ.*
409 1999;18:365–380.
- 410 12. O'Hagan A, Stevens JW. On estimators of medical costs with censored data. *J*
411 *Health Econ.* 2004;23:615–25.

- 412 13. Jansman FG, Postma MJ, Brouwers JR. Cost considerations in the treatment
413 of colorectal cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25:537–562.
- 414 14. Yabroff KR, Warren JL, Brown ML. Costs of cancer care in the USA: a
415 descriptive review. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007;4:643–656.
- 416 15. Yabroff KR, Borowski L, Lipscomb J. Economic studies in colorectal cancer:
417 Challenges in measuring and comparing costs. *J Natl Cancer Inst - Monogr*.
418 2013;46:62–78.
- 419 16. Ó Céilleachair AJ, Hanly P, Skally M, O'Neill C, Fitzpatrick P, Kapur K, Staines
420 A, Sharp L, O'Ceilleachair A. Cost comparisons and methodological heterogeneity
421 in cost-of-illness studies: the example of colorectal cancer. *Med Care*.
422 2013;51:339–50.
- 423 17. Corral MJ, Clopès A, Navarro M, Germà JR, Borràs JM. Impact on budget of
424 new drugs for colorectal cancer treatment. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:134–136.
- 425 18. Casado M, Benavides M, Cajaraville G, Carreras M, Tabernero J. Análisis
426 coste-efectividad y de impacto presupuestario del tratamiento de primera línea del
427 cáncer colorrectal metastásico en España. *Revista Española de Economía de la*
428 *Salud*. 2007;6:106–118.
- 429 19. Cots F, Novoa A, Macià F, Gallén M, Mateu X, Riu M, Reig A, Corral J. Cost
430 hospitalari del tractament del càncer colorrectal. In: *Estudis d'Economia de la*
431 *Salut*. Barcelona: Direcció General de Planificació i Avaluació. Departament de
432 *Salut*; 2006. p. 63-89.

- 433 20. Sobin LH, Wittekind CH (Eds). TNM Classification of Malignant Tumors - Sixth
434 Edition. Volume 5th. New York: Wiley-Liss;2002.
- 435 21. Etzioni R, Ramsey SD, Berry K, Brown M. The impact of including future
436 medical care costs when estimating the costs attributable to a disease: A
437 colorectal cancer case study. *Health Econ.* 2001;10:245–256.
- 438 22. Brown ML, Riley GF, Pot, Ruth D, Potosky AL, Etzioni RD. Obtaining long-
439 term disease specific costs of care - Application to Medicare enrollees diagnosed
440 with colorectal cancer. *Med Care.* 1999;37:1249–1259.
- 441 23. Maroun J, Ng E, Berthelot JM, Le Petit C, Dahrouge S, Flanagan WM, Walker
442 H, Evans WK. Lifetime costs of colon and rectal cancer management in Canada.
443 *Chronic Dis Can.* 2002;24:91–98.
- 444 24. Ramsey SD, Berry K, Etzioni R. Lifetime cancer-attributable cost of care for
445 long term survivors of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:440–445.
- 446 25. Ramsey SD, Mandelson MT, Berry K, Etzioni R, Harrison R. Cancer-
447 attributable costs of diagnosis and care for persons with screen-detected versus
448 symptom-detected colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2003;125:1645–1650.
- 449 26. Chang S, Long SR, Kutikova L, Bowman L, Finley D, Crown WH, Bennett CL.
450 Estimating the cost of cancer: Results on the basis of claims data analyses for
451 cancer patients diagnosed with seven types of cancer during 1999 to 2000. *J Clin*
452 *Oncol.* 2004;22:3524–3530.
- 453 27. Kerrigan M, Howlader N, Mandelson MT, Harrison R, Mansley EC, Ramsey
454 SD. Costs and survival of patients with colorectal cancer in a health maintenance

455 organization and a preferred provider organization. *Med Care*. 2005;43:1043–
456 1048.

457 28. Paramore LC, Thomas SK, Knopf KB, Cragin LS, Fraeman KH. Estimating
458 costs of care for patients with newly diagnosed metastatic colorectal cancer. *Clin*
459 *Colorectal Cancer*. 2006;6:52–58.

460 29. Lang K, Lines LM, Lee DW, Korn JR, Earle CC, Menzin J. Lifetime and
461 treatment-phase costs associated with colorectal cancer: evidence from SEER-
462 Medicare data. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:198–204.

463 30. Luo Z, Bradley CJ, Dahman BA, Gardiner JC. Colon cancer treatment costs
464 for Medicare and dually eligible beneficiaries. *Health Care Financ Rev*.
465 2010;31:35–50.

466 31. Brown ML, Riley GF, Schussler N, Etzioni R. Estimating health care costs
467 related to cancer treatment from SEER-Medicare data. *Med Care*. 2002;40 Suppl
468 8:IV104–17.

469 32. Riley GF, Potosky AL, Lubitz JD, Kessler LG. Medicare payments from
470 diagnosis to death for elderly cancer patient by stage at diagnosis. *Med Care*.
471 1995;33:828–841.

472

Tables

Table 1. Patient characteristics

	Colon	Rectum	Total
N	512	187	699
Age (years)			
Mean	70.4	70.5	70.5
Median	73.0	72.0	73.0
Sex (%)			
Male	53.9	59.4	55.4
Female	46.1	40.6	44.6
Year of diagnosis (%)			
2000	13.3	12.3	13.0
2001	14.3	15.5	14.6
2002	15.0	14.4	14.9
2003	17.0	13.4	16.0
2004	17.0	13.9	16.2
2005	11.5	12.8	11.9
2006	11.9	17.6	13.4
TNM Stage (%)			
In situ	6.6	3.2	5.7
I	11.7	14.4	12.5
II	25.8	25.1	25.6
III	23.2	29.4	24.9
IV	21.3	18.7	20.6
Unknown	11.3	9.1	10.7
Surgery (%)			
<i>Patients</i>	68.9	75.4	70.7
<i>Surgical procedure</i>			
Right hemicolectomy	27.7	1.1	18.6
Left hemicolectomy	5.5	0.7	3.8
Sigmoidectomy	18.9	1.1	12.8
Other colon resections	9.2	2.2	6.8
Anterior resection of rectum	3.9	27.7	12.1
Abdominoperineal resection	0.0	14.2	4.9
Other rectal resections	0.8	10.9	4.2
Liver metastases resection	3.5	3.4	3.5
Other metastases resection	1.8	2.2	1.9
Other procedures	28.8	36.3	31.4
Chemotherapy (%)			
<i>Patients</i>	30.1	47.1	34.6
<i>Intention</i>			
Neoadjuvant	1.4	27.7	11.0
Adjuvant	29.0	26.2	28.0
Advanced disease - Palliative	63.7	44.1	56.6
Unknown	5.9	2.0	4.5
<i>Treatment scheme</i>			
Fluorouracil +/- Levamisole	20.0	43.9	28.5
Capecitabine +/- Irinotecan/Oxaliplatin	23.8	16.6	21.3
Irinotecan - Fluorouracil +/- Leucovorin	14.7	17.1	15.6
Oxaliplatin - Fluorouracil +/- Leucovorin	12.1	7.5	10.4
Cetuximab - Irinotecan	10.3	3.2	7.8
Others	19.1	11.8	16.5
Radiotherapy (%)			
<i>Patients</i>	7.2	48.7	18.3
<i>Intention</i>			
Radical	39.5	74.5	64.4
Palliative	60.5	25.5	35.6

Table 2. Survival time by TNM stage at diagnosis

TNM Stage	N	Deaths N (%)	Survival time (months) Mean [SD]	Follow-up time (months) Mean [SD]
<i>In situ</i>	40	-	137.5 [-]	56.6 [34.3]
I	87	8 (9.2)	126.1 [35.9]	73.9 [35.0]
II	179	53 (29.6)	98.7 [59.4]	56.4 [40.3]
III	174	80 (46.0)	80.1 [61.2]	50.3 [37.0]
IV	144	118 (81.9)	21.2 [39.2]	14.4 [21.3]
Unknown	75	33 (44.0)	68.7 [73.7]	28.3 [38.4]
Total	699	292 (41.8)	82.3 [66.6]	45.4 [39.9]

SD: standard deviation

Table 3. Observed mean cost, KMSA estimation, cost extrapolation and mean long-term cost by TNM stage at diagnosis (€, 2005)

TNM Stage	N	Observed mean cost	KMSA estimation cost	Cost extrapolation	Total long-term costs	
					Mean	95% CI
<i>In situ</i>	40	9,634	17,692	3,016	20,708	(16,902; 25,500)
I	87	23,999	27,272	4,485	31,757	(27,172; 36,731)
II	179	31,262	37,247	3,869	41,116	(38,313; 43,979)
III	174	41,550	44,934	2,747	47,681	(43,439; 52,551)
IV	144	27,873	28,050	10	28,061	(26,533; 29,694)
Unknown	75	10,363	11,976	521	12,497	(10,411; 14,842)
Global	699	28,741	32,772	2,435	35,207	(33,521; 36,989)

CI: confidence interval

Table 4. Long-term cost of CRC treatment by TNM stage at diagnosis and phase of care (€, 2005)

TNM Stage	N	Initial phase		Continuing phase		Advanced-care phase		Total long-term cost	
		Mean	(%)	Mean	%	Mean	%	Mean	%
<i>In situ</i>	40	3,852	(18.6)	11,593	(56.0)	5,263	(25.4)	20,708	(100.0)
I	87	11,104	(35.0)	16,038	(50.5)	4,615	(14.5)	31,757	(100.0)
II	179	13,251	(32.2)	11,100	(27.0)	16,764	(40.8)	41,116	(100.0)
III	174	14,182	(29.7)	6,524	(13.7%)	26,975	(56.6)	47,681	(100.0)
IV	144	1,429	(5.1)	-		26,632	(94.9)	28,061	(100.0)
Unknown	75	1,119	(9.0)	514	(4.1)	10,863	(86.9)	12,497	(100.0)
Global	699	8,740	(24.8)	5,945	(16.9)	20,522	(58.3)	35,207	(100.0)

Figures legends

Figure 1. Observed mean cost and and mean long-term cost by TNM stage at diagnosis (€, 2005)

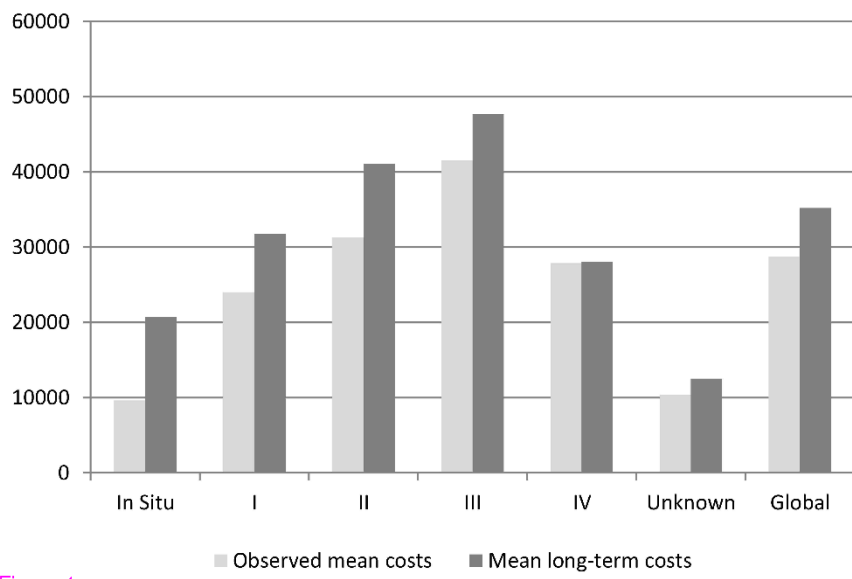


Figure 1

2. Artículo

Título: MLH1 promoter hypermethylation in the analytical algorithm of Lynch syndrome: a cost-effectiveness study

Autores: Gausachs M, Mur P, Corral J, Pineda M, González S, Benito L et al.

Revista: Eur J Hum Genet. 2012;20:762-768

ARTICLE

MLH1 promoter hypermethylation in the analytical algorithm of Lynch syndrome: a cost-effectiveness study

Mireia Gausachs¹, Pilar Mur¹, Julieta Corral¹, Marta Pineda¹, Sara González¹, Llúcia Benito¹, Mireia Menéndez¹, Josep Alfons Espinàs¹, Joan Brunet², María Dolores Iniesta³, Stephen B Gruber^{3,4,5}, Conxi Lázaro¹, Ignacio Blanco¹ and Gabriel Capellá^{*1}

The analytical algorithm of Lynch syndrome (LS) is increasingly complex. *BRAF* V600E mutation and *MLH1* promoter hypermethylation have been proposed as a screening tool for the identification of LS. The aim of this study was to assess the clinical usefulness and cost-effectiveness of both somatic alterations to improve the yield of the diagnostic algorithm of LS. A total of 122 colorectal tumors from individuals with family history of colorectal cancer that showed microsatellite instability and/or loss of mismatch repair (MMR) protein expression were studied. MMR germline mutations were detected in 57 cases (40 *MLH1*, 15 *MSH2* and 2 *MSH6*). *BRAF* V600E mutation was assessed by single-nucleotide primer extension. *MLH1* promoter hypermethylation was assessed by methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification in a subset of 71 cases with loss of *MLH1* protein. A decision model was developed to estimate the incremental costs of alternative case-finding methods for detecting *MLH1* mutation carriers. One-way sensitivity analysis was performed to assess robustness of estimations. Sensitivity of the absence of *BRAF* mutations for depiction of LS patients was 96% (23/24) and specificity was 28% (13/47). Specificity of *MLH1* promoter hypermethylation for depiction of sporadic tumors was 66% (31/47) and sensitivity of 96% (23/24). The cost per additional mutation detected when using hypermethylation analysis was lower when compared with *BRAF* study and germline *MLH1* mutation study. Somatic hypermethylation of *MLH1* is an accurate and cost-effective pre-screening method in the selection of patients that are candidates for *MLH1* germline analysis when LS is suspected and *MLH1* protein expression is absent.

European Journal of Human Genetics (2012) 20, 762–768; doi:10.1038/ejhg.2011.277; published online 25 January 2012

Keywords: Lynch Syndrome; *MLH1* promoter hypermethylation; *BRAF* V600E mutation; MS-MLPA; cost-effectiveness

INTRODUCTION

Lynch syndrome (LS) is characterized by an autosomal dominant inheritance of early-onset colorectal cancer (CRC) associated with an increased risk of other cancers.^{1,2} It is caused by germline mutations in DNA mismatch repair (*MMR*) genes being *MLH1* and *MSH2* the most commonly mutated.^{3–5} Genetic heterogeneity and the low prevalence of hereditary tumors make it expensive to test all patients in whom LS is suspected.

Microsatellite instability (MSI) is a hallmark of *MMR*-deficient cancers and is found in >90% of LS colorectal tumors.^{6,7} Immunohistochemistry staining is also used to determine the loss of expression of *MMR* proteins in tumor tissue of candidate patients. In spite of a low sensitivity, both strategies are generally accepted as prescreening procedures for genetic testing of *MMR* genes.^{8,9}

BRAF V600E mutation is present in approximately 10% of CRCs and in a higher proportion of MSI tumors. This mutation is strongly associated with *MLH1* inactivation secondary to promoter hypermethylation.^{10–15} It has been used to distinguish LS-associated from sporadic MSI-positive tumors.^{10,11,16–21} The lack of *BRAF* mutations

identifies with high sensitivity (96–100%) and lower specificity (22–100%) CRC cases associated with LS.^{10,11,16–21} Occasionally, *BRAF* mutations have been detected in LS patients.²²

Methylation of the *MLH1* promoter, leading to a loss of *MLH1* expression, is also strongly associated with sporadic MSI-positive CRCs. *MLH1* promoter hypermethylation has been also evaluated for the selection of patients that will not be tested for germline mutation.^{23–25} However, the identification of hypermethylation in a limited number of LS tumors has made its use controversial.^{10,26–28}

Issues that affect screening include the accuracy, sensitivity, and specificity of the test, the benefit to the patient, the possible negative ramifications of the results, and the cost.^{8,29–31} Before routine implementation in the clinical setting, it is critical to assess the analytical and clinical validity and the cost-effectiveness of *BRAF* mutation and *MLH1* promoter hypermethylation.

The aim of this study was to compare the diagnostic yield and cost-effectiveness of *BRAF* V600E mutation versus *MLH1* promoter hypermethylation in a large series of cases with familial aggregation for which *MMR* gene status was studied.

¹Hereditary Cancer Program, Institut Català d'Oncologia, IDIBELL, Hospitalet de Llobregat, Spain; ²Hereditary Cancer Program, Institut Català d'Oncologia, IDIBGI, Girona, Spain; ³Department of Internal Medicine, Ann Arbor, Michigan; ⁴Human Genetics, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan; ⁵Department of Epidemiology, University of Michigan School of Public Health, Ann Arbor, Michigan

*Correspondence: Dr G Capellá, Hereditary Cancer Program, Institut Català d'Oncologia, IDIBELL, Gran Via 199–203, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona 08908, Spain. Tel: +34932607952; Fax: +34932607466; E-mail: gcapella@iconcologia.net

Received 6 September 2011; revised 20 December 2011; accepted 22 December 2011; published online 25 January 2012

MATERIALS AND METHODS

Samples and patients

A total of 122 colorectal tumors with MMR deficiency (as evidenced by MSI or combined MSI and loss of MMR protein expression) were obtained from individuals with family history of CRC attended at our Cancer Genetic Counseling Unit between 1999 and 2008. A total of 43 patients met Amsterdam criteria, 48 revised Bethesda criteria and 12 cases showed other types of CRC familial aggregation. In all cases, *MMR* germline mutation status was assessed by direct sequencing and multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). Overall, 57 tumors were from LS patients (40, 15 and 2 with *MLH1*, *MSH2* and *MSH6* mutations, respectively). In addition, a series of 48 (MSS) tumors from patients showing CRC familial aggregation and 73 sporadic CRC from a case-control study³² were also analyzed. Informed consent was obtained from all patients, and the ethics committee approved this study.

DNA extraction from formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) material was done after microdissection of tumor cells using the QIAmp DNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany). DNA from RKO colorectal tumor cell line (ATCC, Manassas, VA, USA) was used as a biallelic *MLH1* methylation control. DNA from SK-MEL-28 melanoma cell line (ATCC) and from COLO 201 colorectal cell line (kindly provided by Dr Soong) were used as controls of homozygous *BRAF* V600E mutation. To generate unmethylated DNA, peripheral blood lymphocyte (PBL) DNA was amplified using the REPLI-g kit (Qiagen).

Detection of somatic alterations

Detection of *BRAF* V600E mutation. A 196-bp region of exon 15 of the human *BRAF* spanning the hotspot mutation c.1799T>A. (V600E) was amplified by PCR and subsequently sequenced (as described in Supplementary Data Table 1). *BRAF* V600E mutation detection was also performed by Single Nucleotide Primer Extension (SNUPE) using the ABI PRISM SNaPshot Multiplex Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) with specific primers (as described in Supplementary Data Table 1). Analytical sensitivity of *BRAF* V600E mutation analysis was assessed in serial dilutions of homozygous V600E mutated DNA from SK-MEL-28 and COLO 201 cell lines with wild-type genomic DNA from PBL.

Detection of *MLH1* promoter methylation status.

Methylation-specific MLPA (MS-MLPA) SALSA MS-MLPA ME011 kit (MRC Holland, Amsterdam, The Netherlands) is based on the use of probes that contain a digestion site (or occasionally two digestion sites) specific for the

methylation-sensitive HhaI enzyme. Five pair of probes target A to D regions in *MLH1* promoter and intron 1 (Figure 1). Analytical sensitivity was assessed in serial dilutions of RKO DNA and unmethylated DNA. Intra- and inter-experiment variability was assessed using a tumor sample showing methylation values close to 20%. A similar value has been proposed as a meaningful cutoff value in previous studies.^{33,34} Ten replicates in two independent experiments were analyzed.

Methylation-specific melting curve analysis (MS-MCA) MS-MCA method consists of a real-time PCR followed by temperature dissociation³⁵ on DNA previously treated with sodium bisulfite, using the EZ DNA Methylation-Gold Kit (Zymo Research, Orange, CA, USA). For experimental conditions and primer sequences see Supplementary Data Table 1. Analytical sensitivity of the method was assessed as described above.

Pyrosequencing Two μ l of bisulfite converted DNA were used in a PCR reaction of the regions of interest using HotStar Taq master mix (Qiagen), and biotin-labeled primers. Primers were designed using the Pyromark Assay Design Software 2.0 (Qiagen). For experimental conditions and primer sequences see Supplementary Data Table 1.

Analysis of *MLH1* loss of heterozygosity (LOH) in the *MLH1* mutation carrier. Allelic imbalances and copy number variation were analyzed using SNUPE technique and MLPA, respectively. Experimental conditions are described in Supplementary Data Table 1.

Cost-effectiveness analysis

A decision model was developed to estimate the number of mutation carriers and the incremental costs of alternative case-finding methods for detecting *MLH1* mutation carriers among individuals with a positive molecular test in tumors (MSI and/or loss of expression of *MLH1*). Strategy 1 (*BRAF* – *MLH1* mutation analysis) involved *BRAF* V600E testing of all individuals. If no mutation was detected, *MLH1* mutation testing followed. Strategy 2 (Hypermethylation – *MLH1* mutation analysis) involved testing for *MLH1* hypermethylation of all individuals. If hypermethylation was absent, *MLH1* mutation testing followed. Strategy 3 (*MLH1* mutation analysis) involved direct *MLH1* mutation testing of all individuals.

Pathway probabilities were attached to the decision tree (Table 1 and Supplementary Data Figure 1). For each strategy, the number of individuals tested, mutations detected and missed, false-positive results, and *MMR* mutations detected in first- and second-degree relatives were computed. Resource

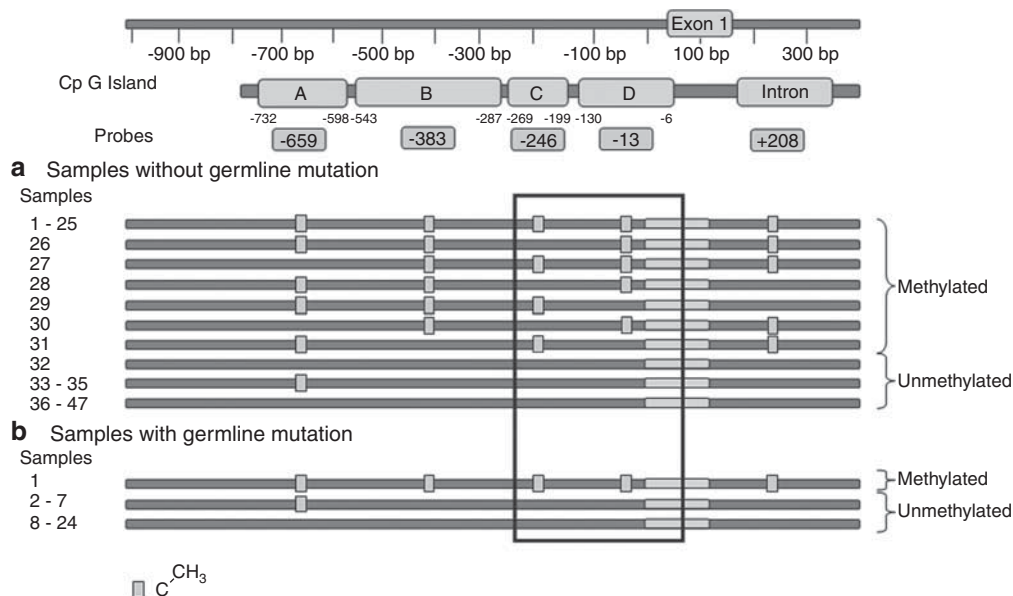


Figure 1 Detailed methylation patterns of *MLH1* gene promoter, as assessed by MS-MLPA, of the 71 familial CRC tumors showing loss of *MLH1* protein expression. The five regions of the CpGs targeted by the selected probes are shown. Samples lacking or harboring germline *MLH1* gene mutations are separately described in panels a and b, respectively. Box highlights the methylation pattern of the informative C and D regions.

Table 1 Parameters and sources for the cost-effectiveness analysis

	Case-base	Sensitivity range	
<i>MLH1</i> germline mutation prevalence	0.338	0.200	0.600
Sensitivity <i>BRAF</i>	0.958	0.800	0.960
Specificity <i>BRAF</i>	0.277	0.200	0.600
Sensitivity <i>MLH1</i> hypermethylation	0.958	0.800	0.960
Specificity <i>MLH1</i> hypermethylation	0.660	0.600	0.960
Mean number of first- and second-degree relatives	5		
Proportion of mutation carriers in first- and second-degree relatives	0.5	0.4	0.6
Unit cost of a <i>MMR</i> mutation test (€)	1100	300	1100
Unit cost of a <i>BRAF</i> test (€)	110	99	121
Unit cost of a <i>MLH1</i> hypermethylation test (€)	112	101	124
Unit cost of a <i>MMR</i> mutation test in first- and second-degree relatives (€)	150	135	165

Case-base parameters were obtained from the present report. Sensitivity ranges were defined after review of the literature (see Table 3 and Supplemental Data Table 4) including the present report.

valuations were attached to each event in order to calculate a total cost for each strategy (Supplementary Data Table 2). The health outcome was defined in terms of additional *MMR* mutations detected. Two independent assessments were performed: one that considered costs and outcomes for proband only, and a second that included proband and their first- and second-degree relatives. Following a healthcare perspective, direct medical costs were used for analysis.

Finally, a one-way sensitivity analysis was performed in order to evaluate the relative impact of distinct parameters on the incremental cost per additional *MLH1* mutation carrier detected. Each parameter is individually tested over a range of values while holding all other parameters at their base-case values. Ranges for each variable were based on a literature review or on expert opinion if no range data were available.

RESULTS

Usefulness of *BRAF* V600E mutation analysis in the identification of LS tumors

SNaPshot consistently detected the *BRAF* V600E mutation when it was present in 5% of all alleles analyzed (Supplementary Data Figure 2). *BRAF* mutation was identified in 5 of 24 (20%) MSI and 2 of 49 (4%) MSS sporadic tumors. *BRAF* mutations were occasionally detected in MSS tumors of cases with familial aggregation.

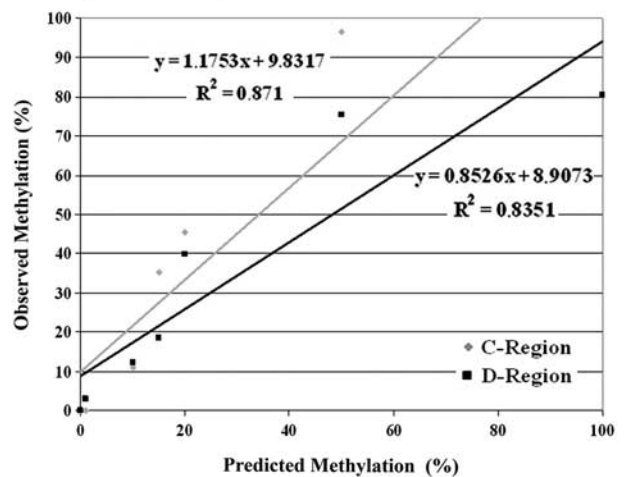
BRAF mutations were detected in 14 of 122 (11%) MSI tumors. One *BRAF* mutation was identified in a tumor from a patient with *MLH1* germline mutation. Absence of *BRAF* mutations was highly sensitive (98%; 56/57) for the identification of LS tumors. Specificity was 20% (13/65). All cases harboring *BRAF* V600E mutations were associated with loss of *MLH1* expression. Restricting the analysis to the 71 tumors with loss of *MLH1* protein expression (24 LS and 47 non-LS tumors), the absence of the mutation showed a sensitivity of 96% (23/24) and a specificity of 28% (13/47) for depiction of LS tumors (Supplementary Data Table 3).

Usefulness of *MLH1* promoter methylation analysis in the identification of LS tumors

Following Deng *et al*³⁶, only positive results for C- and D-regions (Figure 1) were scored as hypermethylation, as both correlate with loss of expression. MS-MLPA analytical sensitivity was 10% (Figure 2 and data not shown). Intra- and inter-experiment variability of MS-MLPA was within the range of 1%.

The reconstituted samples were also analyzed using pyrosequencing. Its analytical sensitivity was 5% for C-region and 10% for D-region (Supplementary Data Table 4) similar to that of

a Analytical Sensitivity



b Variability

	Inter-experimental Variability	
	C-Region	D-Region
Experiment 1 (n=10)	26.43 ± 0.05	25.64 ± 0.04
Experiment 2 (n=10)	22.25 ± 0.04	23.50 ± 0.01
	Intra-experimental Variability	
	C-Region	D-Region
(n=5)	24.34 ± 0.05	24.57 ± 0.03

Figure 2 Analytical sensitivity and experimental variability of *MLH1* promoter hypermethylation analysis as assessed by MS-MLPA. (a) Its performance was tested by serial reconstitutions of methylated alleles in increasing amounts of unmethylated alleles ranging from 100 to 0%. A linear relationship was detected between observed and predicted methylation. (b) Intra- and inter-experimental variability values refer to those obtained in a borderline sample showing methylation close to 20%.

MS-MLPA (Supplementary Data Figure 3). Of note, the intensity of the methylation signal of MS-MLPA-targeted CpGs is average compared with the methylation for the whole region as assessed by pyrosequencing.

In the set of 71 tumors with *MLH1* loss, MS-MLPA analysis evidenced *MLH1* promoter hypermethylation in 32 cases when a cutoff value of 20% was used (Supplementary Data Table 3). Absence of hypermethylation showed a sensitivity of 96% (23 of 24) and a specificity of 66% (31 of 47) for LS identification. Two cases displayed exclusive *MLH1* C-region methylation and three tumors displayed exclusive D-region methylation (Figure 1). If we would have considered methylation in regions A or B, six additional cases would have been misclassified as false-negative cases (Figure 1). Finally, the combination of *BRAF* mutation and *MLH1* hypermethylation did not yield any additional value (Supplementary Data Table 3).

In our experience, the 20% cutoff value for MS-MLPA for *MLH1* promoter assessment proved to be useful. However, the use of distinct cutoff values affects its putative clinical usefulness (Supplementary Data Table 3). The 20% cutoff usefulness was validated in an additional set of 10 cases (4 LS and 6 non LS), where it adequately classified all cases (data not shown). Alternative methods to assess methylation status were also evaluated. A MS-MCA test was developed

that showed an analytical sensitivity of 5% (Supplementary Data Figure 3). Subsequently, a set of six tumor samples for which methylation levels were estimated between 5 and 20% by MS-MLPA were analyzed. MS-MCA scored as methylated one case previously scored as unmethylated. However, MS-MCA failed to identify as methylated a case showing 20% methylation levels (data not shown). MS-MCA did not add value in those cases with borderline values according to MS-MLPA.

In all, only one LS-associated colorectal tumor harbored somatic *MLH1* promoter hypermethylation and a *BRAF* mutation (Supplementary Data Figure 4). This tumor arose in a patient that fulfilled Bethesda criteria. His first tumor was located in the right colon and diagnosed at 23-years old. The second was diagnosed at age 43 and was located in the sigma (pT3pN2M0). The latter tumor was the one analyzed. Family history included a diagnosis of CRC of his mother, whereas his father developed a gastric cancer. Tumor tissue study revealed neither somatic copy number variation of the *MLH1* gene nor LOH was evidenced. Although the tumor displayed the typical molecular profile associated with sporadic MSI tumors, *BRAF* mutation and *MLH1* promoter hypermethylation, the patient was a carrier of the founder Spanish pathogenic *MLH1* c.1865T>A (L622H) mutation.³⁷

Cost-effectiveness analysis

Both testing strategies were compared with *MLH1* germline testing for all individuals (*BRAF-MLH1* mutation analysis (Strategy 1); Hypermethylation - *MLH1* mutation analysis (Strategy 2); DNA testing of all individuals (Strategy 3) (Supplementary Data Figure 1). Parameters, base case values and assumptions used to calculate the incremental cost per additional mutation detected are shown in Table 1.

The three strategies were analyzed in a hypothetical cohort of 1000 newly diagnosed CRC patients with loss of *MLH1* expression (Table 2). DNA testing of all probands (Strategy 3) is anticipated to identify all expected carriers ($n=338$) (Table 2). Strategies

1 and 2 identified the same number of carriers ($n=324$), but strategy 1 associated with a higher number of false-positive when compared with strategy 2 (479 vs 165). When first- and second-degree relatives were also considered, the number of identified *MLH1* mutation carriers increased up to 810, improving the clinical impact of the screening. Strategy 3 was able to identify 35 additional cases (Table 2).

Strategy 2 offered the lowest cost per additional mutation detected (Table 2). When probands were considered, the incremental cost for the identification of an additional *MLH1* mutation was 2212 for strategy 2, whereas for strategy 3, the most specific one, the incremental cost was 27 220 (Table 2). When costs and benefits were calculated including first- and second-degree relatives, the incremental cost per additional mutation detected for strategies 2 and 3 was 846 and 7991, respectively (Table 2).

The sensitivity analysis showed that the two most influential variables in the results obtained for strategies 2 and 3 were the prevalence of *MLH1* mutations and the unit cost of a *MMR* test (Figure 3). For strategy 2, the third most influential variable was the specificity of the hypermethylation, whereas for Strategy 3 was the sensitivity of the hypermethylation. Similar results were obtained when first and second-degree relatives were included in the analysis.

DISCUSSION

Lack of *BRAF* mutations and absence of *MLH1* methylation have been proposed as screening tests for the identification of candidate patients for *MLH1* germline testing. Here, we show that *MLH1* hypermethylation analysis on tumor biopsies, as assessed by MS-MLPA, outperforms *BRAF* mutation in the selection of these patients in terms of sensitivity and specificity and is more cost-effective.

The association of *BRAF* mutation with *MLH1* hypermethylation and the MSI phenotype resulted in its evaluation as a potential pre-screening tool in the LS diagnostic algorithm^{10,11,13,16,19,20,38} (Table 3 and Supplementary Data Table 5). In agreement with previous reports, the sensitivity of the absence of *BRAF* mutation is very high in

Table 2 Estimated results and costs of the distinct strategies used for LS identification in familial cancer cases

	Strategy 2 <i>MLH1</i> hypermethylation – <i>MLH1</i> mutation testing	Strategy 1 <i>BRAF-MLH1</i> mutation testing	Strategy 3 <i>MLH1</i> mutation testing
<i>Probands cohort</i>	1000	1000	1000
Individuals with <i>BRAF</i> or <i>MLH1</i> hypermethylation testing	1000	1000	—
Individuals with <i>MLH1</i> mutation testing	549	803	1000
<i>MLH1</i> mutations detected	324	324	338
<i>MLH1</i> mutations missed	14	14	—
False-positive results	165	479	—
Cost (euros)	716 619	992 657	1 100 000
Average cost per <i>MHL1</i> mutation detected (euros)	2212	3064	3254
Incremental cost per additional <i>MHL1</i> mutation detected (euros)	2212	Dominated ^a	27 220
<i>First- and second-degree relatives with MLH1 mutation testing</i>	1620	1620	1690
<i>MLH1</i> mutations detected	810	810	845
<i>MLH1</i> mutations missed	35	35	—
Cost (euros)	959 577	1 235 615	1 353 521
Mutation carriers detected (n)	1134	1134	1183
Average cost per <i>MHL1</i> mutation detected (euros)	846	1090	1144
Incremental cost per additional <i>MHL1</i> mutation detected (euros)	846	Dominated ^a	7991

Abbreviation: LS, Lynch syndrome.

^aStrategy 1 is equally effective but more costly than Strategy 2.

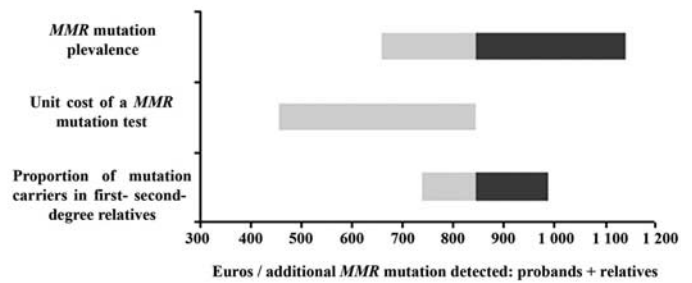
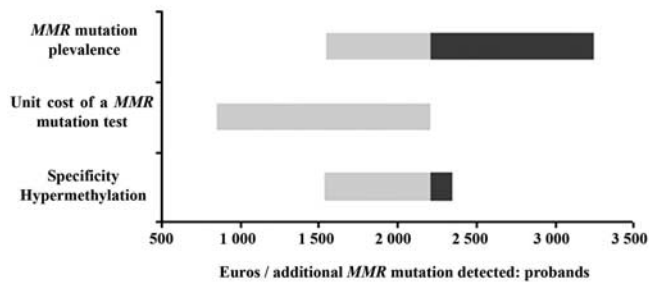
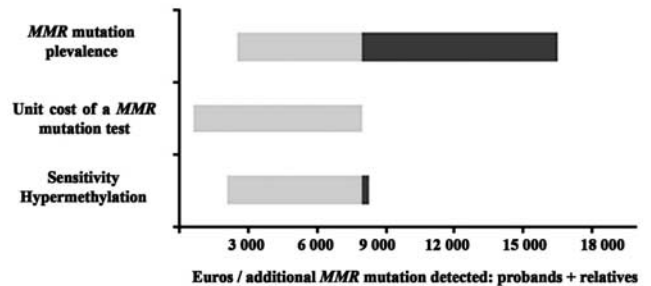
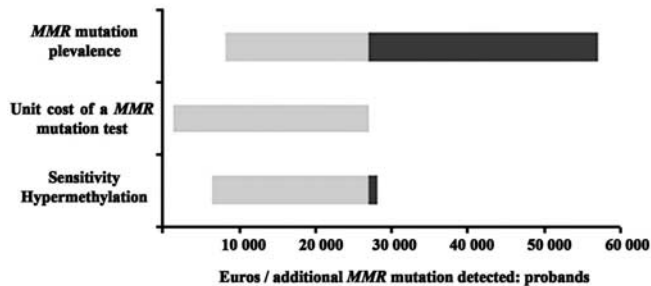
a Hypermethylation - *MMR* mutation testing**b** *MMR* mutation testing

Figure 3 One-way sensitivity analysis for the incremental cost per additional *MLH1* mutation detected in probands and in probands and relatives. The three most influential variables, of descending importance, for the incremental cost per additional *MLH1* mutation detected for 2 and 3 screening strategy (Panel a and b, respectively). Each horizontal bar shows the range in cost-effectiveness given variations in each parameter value.

identifying *MLH1* mutation carriers^{16,18,21,39} (Table 3 and Supplementary Data Table 5). A single false-negative was identified adding to the increasing number of LS tumors harboring a *BRAF* mutation.²² In contrast, its specificity is low. Two factors may account for this observation. First, the low prevalence of *BRAF* mutations observed in our selected population (11% of MSI tumors and 20% of those lacking *MLH1* protein expression). This is in the lower range of reported series^{16,18,21,39} but likely to reflect the experience of referral centers.²¹ Second, the significant number of LS cases and *MLH1* germline carriers analyzed allows more accurate estimates.

Sensitivity of methylation of *MLH1* promoter was again very high with a single false-negative that also shared a *BRAF* mutation. The lack of *MLH1* promoter hypermethylation showed a sensitivity of 66% for LS depiction. Again, this is in the lower range (57–100%) of reported series^{12,18,21,39} (Table 3 and Supplementary Data Table 5) and maybe linked to the low prevalence of hypermethylation observed (42%). This low prevalence may well reflect the demographics of a Cancer Genetics Unit and/or the technique used and the conservative threshold cutoff chosen.

A number of techniques have been proposed to study the hypermethylation in tumor tissues.^{23,25,28} However, we show that MS-MLPA offers a better yield in the routine clinical diagnostic setting,²¹ since has been a robust methodology, with low variability and good analytical sensitivity when using the highly degraded DNA extracted from FFPE blocks. The definition of clinically meaningful cutoff values is crucial. The arbitrary 20% cutoff value^{33,34} has been validated in our series, whereas the 15% threshold²¹ would have resulted in an increase of false-negative results. Also, we have confirmed that considering only C- and D-regions of *MLH1* promoter,^{36,40} yields the best performance in the diagnostic setting.^{18,21,39} Quantitative assessment obtained by pyrosequencing is attractive, but its application to FFPE samples is not straightforward.

A false-negative case has been identified. The patient was a carrier of the Spanish pathogenic *MLH1* c.1865T>A (L622H) mutation.³⁷ This

case shares a *BRAF* mutation and promoter hypermethylation, the expected scenario for a non-LS tumor.^{10,11,14,15} Walsh *et al*²² reported the presence of a *BRAF* mutation in a member of a LS family that, also showed predisposition to develop colorectal serrated polyps. Interestingly, some evidence suggests that non-LS MSI-H cases may originate from sessile serrated adenoma.^{41,42} In our case, no serrated phenotype was observed. The somatic profile of this tumor suggests that hypermethylation is the second inactivating hit. The concomitant existence of *BRAF* mutations or *MLH1* promoter hypermethylation in LS patients has been extensively documented.^{10,11,13,16,18–21,26–28}

The clinical usefulness of *MLH1* hypermethylation analysis relies, in part, on the low prevalence observed. *MLH1* hypermethylation analysis does not only outperform *BRAF* mutation analysis but it is also more cost-effective, in terms of incremental cost per additional *MLH1* mutation carrier detected. Our results are in line with those by Perez-Carbonell *et al*²¹ that reached similar conclusions using a more simple cost-minimization approach. The advent of Next Generation Sequencing to the diagnostic setting will make germline mutation analysis more affordable. The one-way sensitivity analysis has been used to forecast variations in incremental cost per additional *MLH1* mutation carrier. As a token, if a germline analyses would cost 300 per sample the incremental cost per additional mutation carrier detected would be 856 when using *MLH1* hypermethylation as a pre-screening method. This still compares were direct *MLH1* germline analysis that associates with an incremental cost of 1620€.

The cost-effectiveness results are also highly sensitive to changes in the prevalence of germline mutation. Our prevalence of 47%, likely reflects the population assessed in referral centers. Also, results are quite sensitive to the operating characteristics of *MLH1* methylation detection technique further reinforcing the importance of the technique used. Of note, the recent identification and characterization of *MLH1* germline epimutations suggests an additional usefulness of the study of somatic hypermethylation in the diagnostic algorithm of LS eventually depicting those cases candidate for constitutional epigenetic analysis.

Table 3 Performance of *BRAF* and somatic *MLH1* hypemethylation analyses in the identification of LS cases in studies that use both parameters

Population	N	Inclusion criteria	MLH1		MMR analyzed in non-LS	Tissue	BRAF somatic analysis				MLH1 hypemethylation analysis			
			LS	LS			Preval	Sensit	Specif	Method	Preval	Sensit	Specif	Method
Deng <i>et al</i> (2004)	42	MSI	6	13	No	FFPE	Seq	14/42	6/6	14/29	Bisulfite Seq	13/35	2/6	13/29
Lubomierski <i>et al</i> (2005)	44	MSI	5	12	No	FFPE	Seq	7/44	5/5	7/32	MSP (A/C)	18/20	1/4	15/16
Julié <i>et al</i> (2008)	21	MSI	2	8	Yes	FFPE	Seq	6/21	2/2	6/13		90%	25%	94%
	13	MLH1-	2					29%	100%	46%				
Perez-Carbonell <i>et al</i> (2010)	73	MLH1-	10	10	Yes	FFPE	TaqMan	25/73	10/10	25/63	Methylight	47/73	10/10	47/63
								34%	100%	40%		64%	100%	75%
Bouzourene <i>et al</i> (2010)	27	MSI MLH1-	16	16	Yes	FFPE	Seq	8/27	16/16	8/11	MS-MLPA (C)	49/73	10/10	49/63
This study	122	MSI	57	40	Yes	FFPE	SNuPE	14/122	56/57	13/65		67%	100%	78%
								11%	98%	20%		12/27	15/16	11/11
								14/122 ^a	39/40 ^a	13/65 ^a		44%	94%	100%
	71	MLH1-	24	24				14/71	23/24	13/47	MS-MLPA (C/D)	32/71	23/24	31/47
								20%	96%	28%		42%	96%	66%

Abbreviation: LS, Lynch syndrome.

^a*BRAF* mutation analysis taken into account only *MLH1* germline mutation carriers.

Nagasaka study 27 has been omitted in the table as MLH1- population is not specified.

MLH1-, loss of expression of MLH1.

A, B, C and D, *MLH1* promoter regions according to Deng.³⁶

Sensitivity and specificity have been analyzed based on *MLH1* germline mutation carriers.

The main strengths of our study are: (i) the inclusion of a large series of well-annotated cases with a significant number of LS cases (for a comparison with other studies see Table 3 and Supplementary Data Table 5); (ii) the evaluation of the experience of a Cancer Genetics Unit showing specific prevalence of the alterations; and (iii) the estimation of incremental costs of alternative case-finding methods for detecting *MLH1* mutation carriers combined with one-way sensitivity analysis.

In conclusion, somatic hypermethylation of *MLH1* is an accurate and cost-effective pre-screening method in the selection of patients that are candidates for *MLH1* germline analysis when LS is suspected and *MLH1* protein expression is absent. Analysis of *MLH1* hypermethylation using MS-MLPA has very few false negative results, making this technique a reasonable option in the diagnostic algorithm of LS. In any case, clinicians must be aware that some LS cases may not be identified. The present study adds significant evidence supporting the introduction of the analysis of somatic hypermethylation of *MLH1* as the pre-screening method in the routine diagnostic setting of LS with *MLH1* germline mutation.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

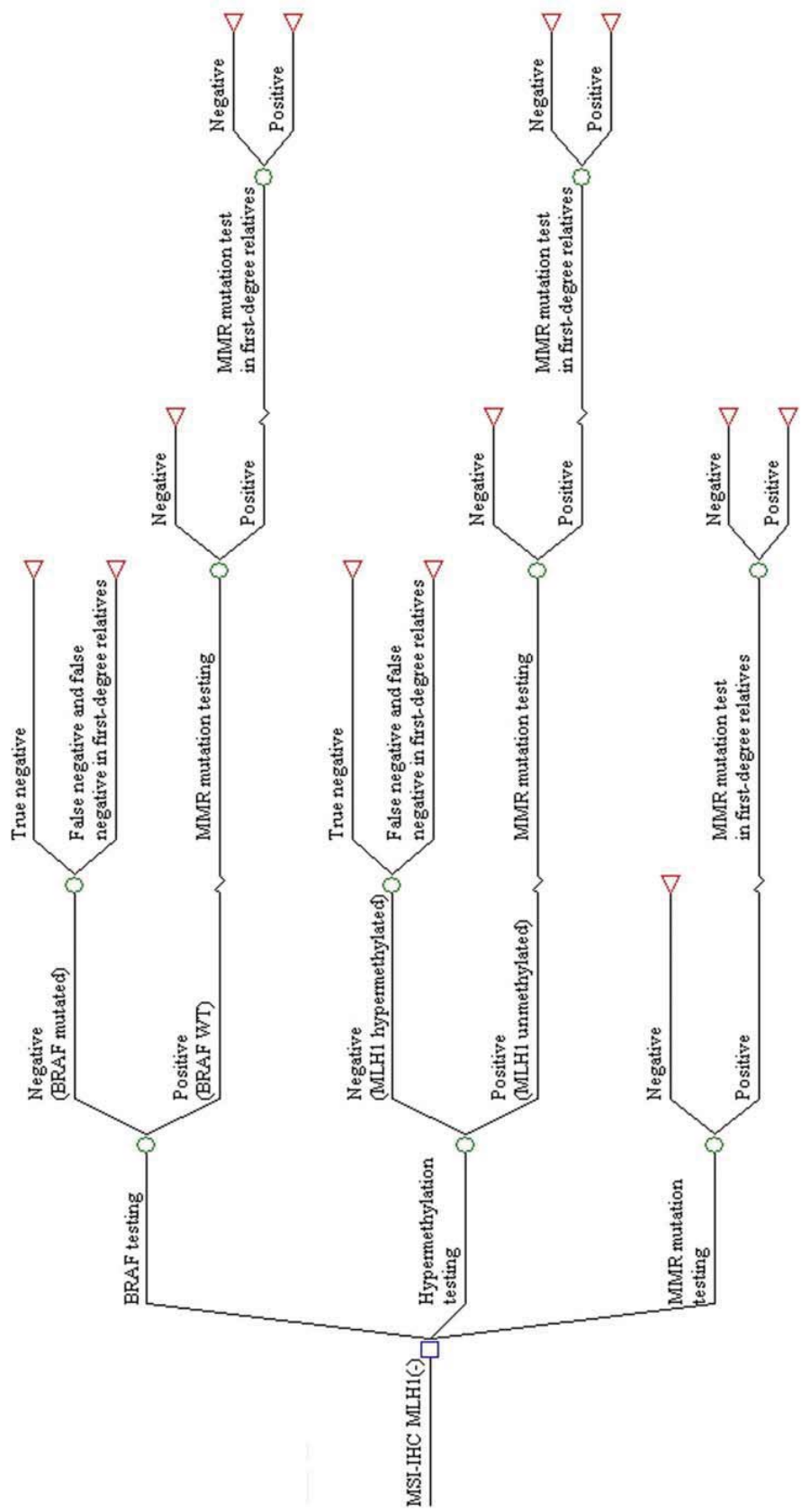
ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by grants from Ministerio de Ciencia e Innovación (SAF 06-06084; 09-07319), Fundació Gastroenterologia Dr Francisco Vilardell (F05-01), Ministerio de Educación y Ciencia Spanish Networks RTICCC (RD06/0020/1050, 1051), Acción en Cáncer (Instituto de Salud Carlos III) and Fundación Científica de la AECC and National Cancer Institute P30 CA46592.

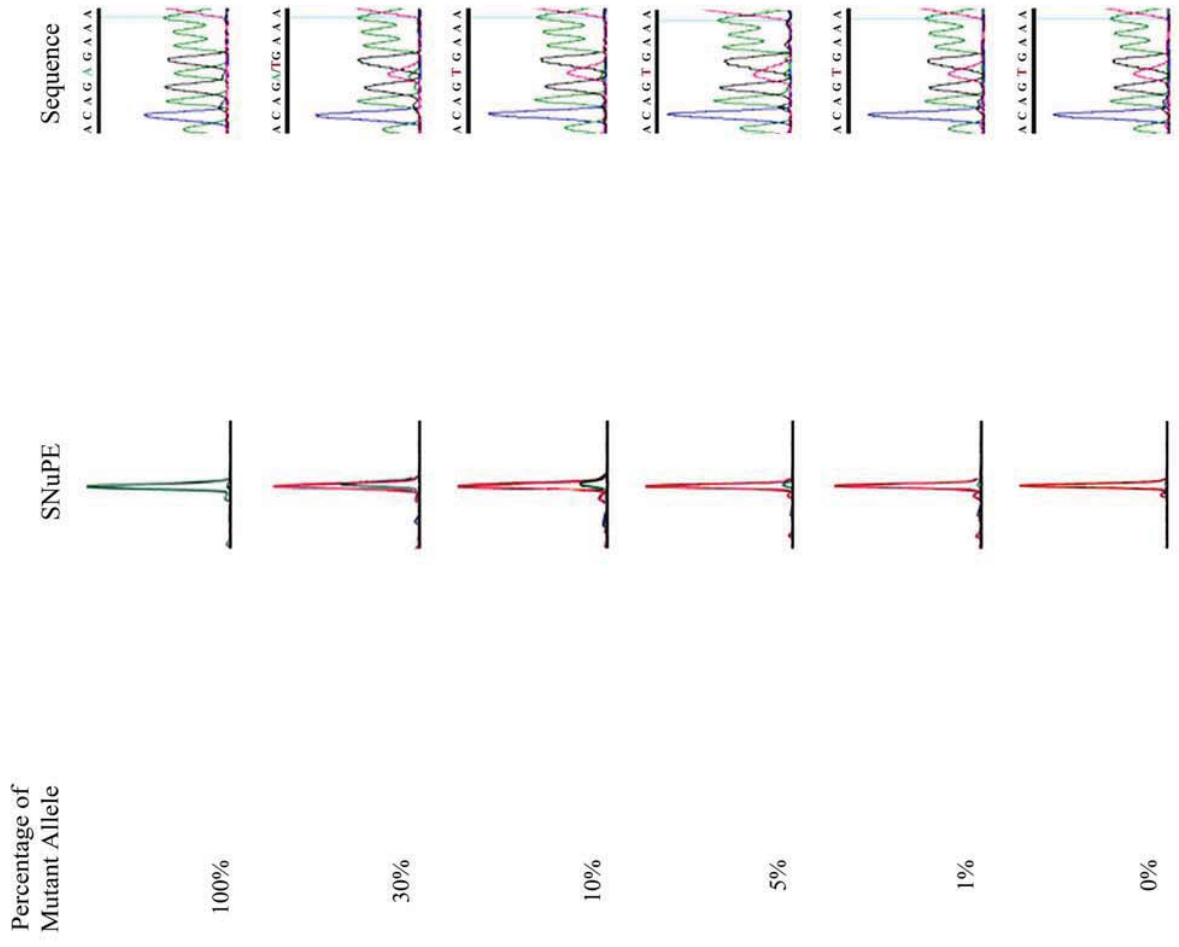
- 1 Lynch HT, Krush AJ: Cancer family 'G' revisited: 1895-1970. *Cancer* 1971; **27**: 1505-1511.
- 2 Mecklin JP, Jarvinen HJ: Tumor spectrum in cancer family syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Cancer* 1991; **68**: 1109-1112.
- 3 Marra G, Boland CR: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. *J Natl Cancer Inst* 1995; **87**: 1114-1125.
- 4 Peltomaki P, Vasen HF: Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer: database and results of a collaborative study. The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 1997; **113**: 1146-1158.
- 5 Wu Y, Berends MJ, Sijmons RH *et al*: A role for *MLH3* in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet* 2001; **29**: 137-138.
- 6 Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P *et al*: Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998; **338**: 1481-1487.
- 7 Loukola A, Eklin K, Laiho P *et al*: Microsatellite marker analysis in screening for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC). *Cancer Res* 2001; **61**: 4545-4549.
- 8 Hampel H, Frankel WL, Martin E *et al*: Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005; **352**: 1851-1860.
- 9 Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O *et al*: Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 1043-1048.
- 10 Deng G, Bell I, Crawley S *et al*: BRAF mutation is frequently present in sporadic colorectal cancer with methylated hMLH1, but not in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004; **10**: 191-195.
- 11 Domingo E, Laiho P, Ollikainen M *et al*: BRAF screening as a low-cost effective strategy for simplifying HNPCC genetic testing. *J Med Genet* 2004; **41**: 664-668.
- 12 Domingo E, Niessen RC, Oliveira C *et al*: BRAF-V600E is not involved in the colorectal tumorigenesis of HNPCC in patients with functional *MLH1* and *MSH2* genes. *Oncogene* 2005; **24**: 3995-3998.
- 13 Lubomierski N, Plotz G, Wormek M *et al*: BRAF mutations in colorectal carcinoma suggest two entities of microsatellite-unstable tumors. *Cancer* 2005; **104**: 952-961.
- 14 McGivern A, Wynter CV, Whitehall VL *et al*: Promoter hypermethylation frequency and BRAF mutations distinguish hereditary non-polyposis colon cancer from sporadic MSI-H colon cancer. *Fam Cancer* 2004; **3**: 101-107.
- 15 Wang L, Cunningham JM, Winters JL *et al*: BRAF mutations in colon cancer are not likely attributable to defective DNA mismatch repair. *Cancer Res* 2003; **63**: 5209-5212.
- 16 Bessa X, Balleste B, Andreu M *et al*: A prospective, multicenter, population-based study of BRAF mutational analysis for Lynch syndrome screening. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; **6**: 206-214.
- 17 Domingo E, Espin E, Armengol M *et al*: Activated BRAF targets proximal colon tumors with mismatch repair deficiency and *MLH1* inactivation. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; **39**: 138-142.
- 18 Julie C, Tresallet C, Brouquet A *et al*: Identification in daily practice of patients with Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer): revised Bethesda guidelines-based approach versus molecular screening. *Am J Gastroenterol* 2008; **103**: 2825-2835, quiz 2836.
- 19 Lagerstedt Robinson K, Liu T, Vandrovova J *et al*: Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) diagnostics. *J Natl Cancer Inst* 2007; **99**: 291-299.
- 20 Loughrey MB, Waring PM, Tan A *et al*: Incorporation of somatic BRAF mutation testing into an algorithm for the investigation of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Fam Cancer* 2007; **6**: 301-310.
- 21 Perez-Carbonell L, Alenda C, Paya A *et al*: Methylation analysis of *MLH1* improves the selection of patients for genetic testing in Lynch syndrome. *J Mol Diagn* 2010; **12**: 498-504.
- 22 Walsh MD, Buchanan DD, Walters R *et al*: Analysis of families with Lynch syndrome complicated by advanced serrated neoplasia: the importance of pathology review and pedigree analysis. *Fam Cancer* 2009; **8**: 313-323.
- 23 Bettstetter M, Dechant S, Ruemmele P *et al*: Distinction of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and sporadic microsatellite-unstable colorectal cancer through quantification of *MLH1* methylation by real-time PCR. *Clin Cancer Res* 2007; **13**: 3221-3228.
- 24 Cunningham JM, Christensen ER, Tester DJ *et al*: Hypermethylation of the hMLH1 promoter in colon cancer with microsatellite instability. *Cancer Res* 1998; **58**: 3455-3460.
- 25 Kuismanen SA, Holmberg MT, Salovaara R, de la Chapelle A, Peltomaki P: Genetic and epigenetic modification of *MLH1* accounts for a major share of microsatellite-unstable colorectal cancers. *Am J Pathol* 2000; **156**: 1773-1779.
- 26 Alemayehu A, Sebova K, Fridrichova I: Redundant DNA methylation in colorectal cancers of Lynch-syndrome patients. *Genes Chromosomes Cancer* 2008; **47**: 906-914.
- 27 Nagasaka T, Sasamoto H, Notohara K *et al*: Colorectal cancer with mutation in BRAF, KRAS, and wild-type with respect to both oncogenes showing different patterns of DNA methylation. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 4584-4594.
- 28 Rahner N, Friedrichs N, Steinke V *et al*: Coexisting somatic promoter hypermethylation and pathogenic *MLH1* germline mutation in Lynch syndrome. *J Pathol* 2008; **214**: 10-16.
- 29 Bonis PA, Trikalinos TA, Chung M *et al*: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: diagnostic strategies and their implications. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007; **1**-180.
- 30 Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genet Med* 2009; **11**: 35-41.
- 31 Motulsky AG: Screening for genetic diseases. *N Engl J Med* 1997; **336**: 1314-1316.
- 32 Landi S, Moreno V, Gioia-Patricola L *et al*: Association of common polymorphisms in inflammatory genes interleukin (IL)6, IL8, tumor necrosis factor alpha, NFKB1, and peroxisome proliferator-activated receptor gamma with colorectal cancer. *Cancer Res* 2003; **63**: 3560-3566.
- 33 Berkhout M, Nagtegaal ID, Cornelissen SJ *et al*: Chromosomal and methylation alterations in sporadic and familial adenomatous polyposis-related duodenal carcinomas. *Mod Pathol* 2007; **20**: 1253-1262.
- 34 Jeuken JW, Cornelissen SJ, Vriezen M *et al*: MS-MLPA: an attractive analytical laboratory assay for robust, reliable, and semiquantitative detection of *MGMT* promoter hypermethylation in gliomas. *Lab Invest* 2007; **87**: 1055-1065.
- 35 Azuara D, Rodriguez-Moranta F, de Oca J *et al*: Novel methylation panel for the early detection of colorectal tumors in stool DNA. *Clin Colorectal Cancer* 2010; **9**: 168-176.
- 36 Deng G, Chen A, Hong J, Chae HS, Kim YS: Methylation of CpG in a small region of the hMLH1 promoter invariably correlates with the absence of gene expression. *Cancer Res* 1999; **59**: 2029-2033.
- 37 Borrás E, Pineda M, Blanco I *et al*: *MLH1* founder mutations with moderate penetrance in Spanish Lynch syndrome families. *Cancer Res* 2010; **70**: 7379-7391.
- 38 Rozek LS, Herron CM, Greenson JK *et al*: Smoking, gender, and ethnicity predict somatic BRAF mutations in colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; **19**: 838-843.
- 39 Bouzourene H, Hutter P, Losi L, Martin P, Benhattar J: Selection of patients with germline *MLH1* mutated Lynch syndrome by determination of *MLH1* methylation and BRAF mutation. *Fam Cancer* 2010; **9**: 167-172.
- 40 Hitchins MP, Ward RL: Constitutional (germline) *MLH1* epimutation as an aetiological mechanism for hereditary non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 2009; **46**: 793-802.
- 41 Dong SM, Lee EJ, Jeon ES, Park CK, Kim KM: Progressive methylation during the serrated neoplasia pathway of the colorectum. *Mod Pathol* 2005; **18**: 170-178.
- 42 Kambara T, Simms LA, Whitehall VL *et al*: BRAF mutation is associated with DNA methylation in serrated polyps and cancers of the colorectum. *Gut* 2004; **53**: 1137-1144.

Supplementary Information accompanies the paper on European Journal of Human Genetics website (<http://www.nature.com/ejhg>)

Supplemental Data Figure 1. Decision tree for the three LS testing strategies (*BRAF* – *MLH1* mutation analysis, Hypermethylation – *MLH1* mutation analysis and *MLH1* mutation analysis) for newly diagnosed patients with CRC and their first-degree relatives.

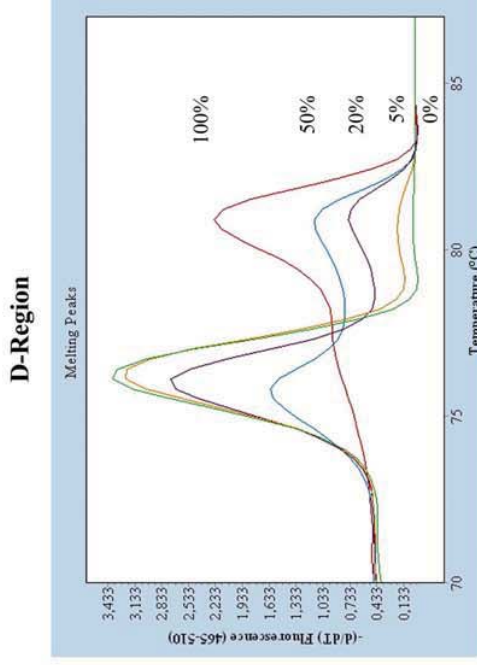
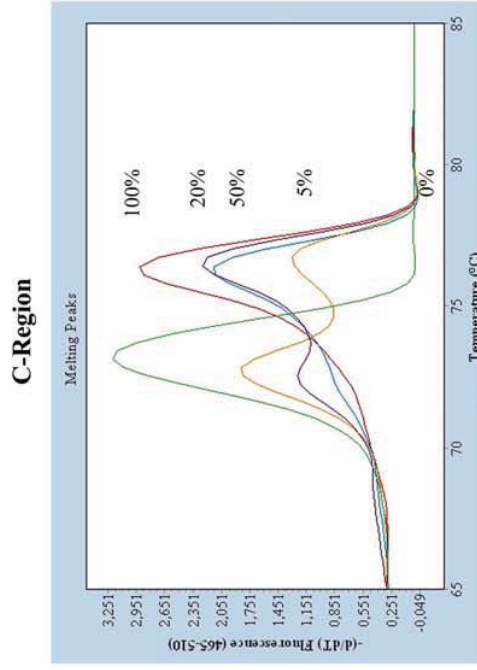


Supplemental Data Figure 2. Analytical sensitivity of *BRAF* V600E mutation detection by SNUPE assay and direct sequencing. Serial dilutions of mutant allele were analyzed (100%, 30%, 10%, 5%, 1% and 0%). The mutant allele A was detected by SNUPE when it represents 5% of all alleles analyzed.

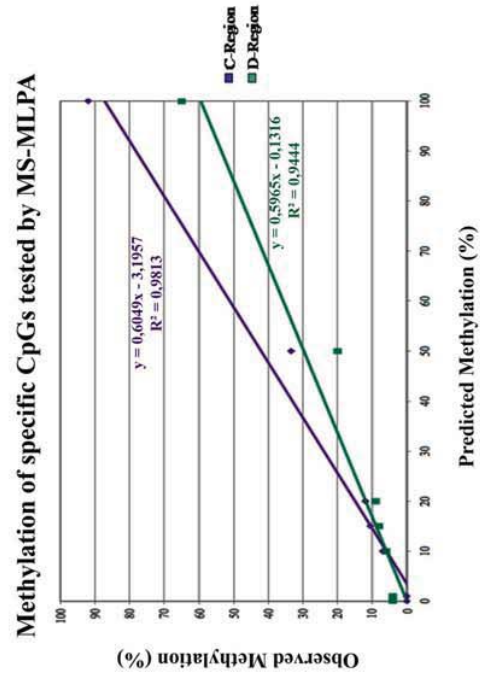
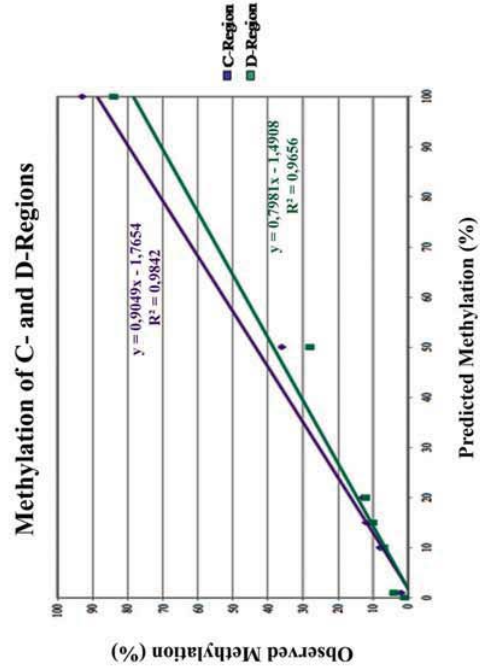


Supplemental Data Figure 3. Analytical sensitivity of MS-MCA and Pyrosequencing for the detection of *MLHI* promoter methylation in C- and D-regions. Panel A. Serial dilutions of the methylated DNA were made with an unmethylated reference DNA (100%, 50%, 20%, 15%, 10%, 5%, 1%, 0%). The MS-MCA assay that analyzes the complete C- and D-region, can detect up to 5% of the methylated alleles. Panel B. Pyrosequencing assays target 5 CpGs for C-region and 8 CpGs for D-region. Each region includes the specific CpGs tested by MS-MLPA. On the left, pyrosequencing shows an excellent linear relationship between observed and predicted methylation percentages for C- (purple) and D- (green) regions. On the right this relationship is not lost when only CpGs targeted by MS-MLPA are considered.

A. Analytical sensitivity of MS-MCA



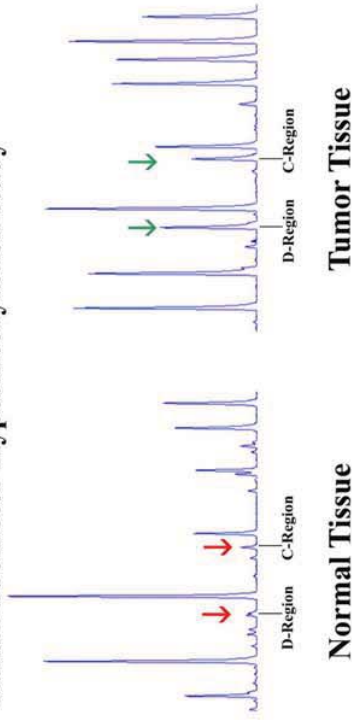
B. Analytical sensitivity of Pyrosequencing



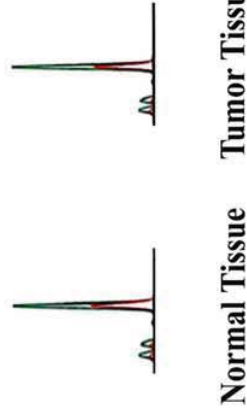
Supplemental Data Figure 4. Somatic genetic analyses of the case with *MLHI* promoter hypermethylation and *BRAF* mutation carrying an *MLHI* pathogenic mutation. Panel A. *MLHI* somatic analysis. On the left, MS-MLPA patterns of paired normal colorectal mucosa and corresponding tumor are shown. Peak heights at C- and D-regions are significantly higher in tumor tissue (green arrows) when compared to normal tissue (red arrows) after enzymatic digestion depicting the presence of methylation in the targeted CpG. On the right, no somatic allelic loss was evidenced either by SNUPE analysis targeting the germline mutation (green: L622H mutant allele; red: wild type allele) or by *MLHI* gene MLPA study of paired normal-tumor samples (green: tumor tissue; red: normal tissue). Panel B. *BRAF* mutation is exclusively detected in tumor tissue (green: V600E mutant allele; red: wild type allele).

A. SECOND HIT *MLHI* GENE ANALYSIS

MLHI Promoter Hypermethylation study

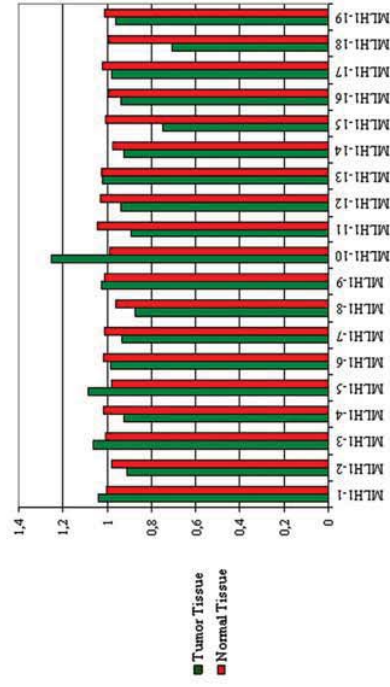


Lack of LOH in *MLHI* germline mutation



Sample	C-Region	D-Region
RKO	97%	100%
Normal Tissue	6%	19%
Tumor Tissue	48%	53%

Copy Number Variation of the *MLHI* gene



B. *BRAF* MUTATION ANALYSIS



Supplemental Data Table 1. Primers PCR

Technique	Fragment name	Forward primer	Reverse primer
BRAF	BRAF_PCR	5' GTAGCGGACGCCAGTTAATGCTTGCTCTGATAGGAAAAT 3'	5' ATAGCCTCAATTCTTACCAT 3'
	BRAF_SNuPE	5' TAAAAAATAGGTGATTTTGGTCTAGCTACA 3'	
MLHI-MS-MCA	MLHIC_ext	5' TATTTTTGTTTTTTAATTGGTTGG 3'	5' TAAATACCAATCAAAATTTCTCAA 3'
	MLHID_ext	5' AGGTATTGAGGTGATTGGTTG 3'	5' CAATTTCTCAATCATCTCTTTAATAACA 3'
	MLHIC_int	5' TGTTTTTAATTGGTTGGATAATTT 3'	5' CCAATCAAAATTTCTCAACTCTATA 3'
	MLHID_int	5' GGTGATTGGTTGAAGGTATTTT 3'	5' ATCATCTCTTTAATAACATTAACATAACC 3'
MLHI-Pyrosequencing	MLHIC	5' GGTATTTTTGTTTTTATTGGTTGGATAT 3'	5' biotin-ACCTCTATAAAATTAATAAAATCTCTT 3'
	MLHID	5' TTGAGAAAATTTGATTGGTATTTAAGTTGT 3'	5' biotin-ACATTAACCTAACCCCTAAATAACTTCCCC 3'
	MLHIC_PyroS	5' AAAAAAGAAATTAATAGGAA 3'	
	MLHID1_PyroS	5' TGAAGGGTGGGGTTG 3'	
	MLHID2_PyroS	5' GATTGGTTGAAGGTATTTT 3'	
	MLHI_Exon16	5' GGATGCTCCGTTAAAGCTTG 3'	5' GAAGTATAAGAAATGGGGCTGTCAC 3'
MLHI-SNuPE	5' TATTGCAAAGTGGACTGTGAAATGTA 3'		

Supplementary Methods

Detection of *BRAF* V600E mutation

BRAF hotspot mutation c.1799T>A (V600E) was amplified by PCR with *BRAF_PCR* primers. PCR reaction was performed in 30µl of 1.5mM MgCl₂, 200µM dNTPs, 20 - 100ng genomic DNA, 0.5µM of each primer and 1U Taq DNA Polymerase (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) for 35 cycles with annealing temperature of 55°C. The PCR products were purified using Illustra™ GFX™ DNA and Gel Band Purification kit (GE

Healthcare, UK). Sequencing analysis of PCR products was performed with BigDye Terminator v.3.1 Kit (Applied Biosystems, Carlsbad, CA, USA) using amplification primers. SNaPshot reactions were carried out in a 10µl final volume containing SNaPshot Multiplex Ready Reaction Mix (5µl), specific primer (0.2µM), and the purified PCR product (1.5µl). The cycling program included 25 cycles of 96°C for 10s, 50°C for 5s, and 60°C for 30s. Extension products were purified with 1U of shrimp alkaline phosphatase (Amersham, UK) for 15min at 37°C and then 15min at 80°C. The purified products were run in an ABI Prism 3130 DNA sequencer and were analyzed by GeneMapper v4.0 (Applied Biosystems).

MS-MCA

Each promoter region was preamplified using *MLH1C_ext* and *MLH1D_ext* primers. Eighty ng of bisulfite modified DNA was added to MegaMix double solution (Microzone Ltd., UK) containing 2µM of each primer. PCR conditions were: 95°C at 10 min followed by 15 cycles of 30s at 95°C, 30s at 50°C, 30s at 72°C and a final elongation step at 72°C for 10min. The nested PCR was carried out in a LightCycler 480 II (Roche) using 1µl of amplified *MLH1* promoter fragments in 9µl of Light Cycler 480 SYBR Green I Master Kit (Roche) containing 0.5µM of *MLH1C_int* and *MLH1D_int* primers. The amplification protocol was: 95°C for 10min, followed by 40 cycles of 95°C for 10s, 50°C for 20s, and 72°C for 25s.

Pyrosequencing

Each promoter region was preamplified using *MLH1C* and *MLH1D* primers. The program used for amplification was: 95°C for 15min, 35 cycles of 94°C for 1min, 1min at the annealing temperature (47°C for C-region and 58°C for D-region), 72°C for 1min and a final extension at 72°C for 10min. Ten µl of PCR product were analyzed by PyroMarkMD pyrosequencer. C-region was sequenced using *MLH1C_PyroS* primers and D-region was sequenced using *MLH1D1_PyroS* and *MLH1D2_PyroS*. Purification and subsequent processing of the biotinylated single-stranded DNA was performed according to the manufacturer's recommendations. Percent methylation was calculated at 5 CpG sites for C-region and 8 CpG sites for D-region. The methylation percentage at individual CpG sites was analyzed using the Pyro Q-CpG software (Biotage, Uppsala, Sweden).

Analysis of *MLH1* loss of heterozygosity (LOH) in the *MLH1* mutation carrier

MLH1 exon 16 was amplified using *MLH1_Exon16* primers. Amplification was carried out for 40 cycles with annealing temperature of 58°C. Ten µl PCR reaction was performed on 100ng genomic DNA, 5µl of Megamix double (Microzone Ltd., UK) and 0.1µM of each primer. The PCR product was purified using Illustra™ GFX™ DNA and Gel Band Purification kit (GE Healthcare). Allelic imbalance was assessed using the ABI PRISM® SNaPshot® Multiplex Kit (Applied Biosystems) using *MLH1_SNuPE* primer that targets the c.1865T>A *MLH1* mutation (see

below following the protocol described above). Copy number variation of *MLH1* gene was evaluated using Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) P003 Kit (MRC-Holland, Amsterdam) as described Taylor et al.¹.

Reference not cited in the main text

- 1 Taylor CF, Charlton RS, Burn J, Sheridan E, Taylor GR: Genomic deletions in MSH2 or MLH1 are a frequent cause of hereditary non-polyposis colorectal cancer: identification of novel and recurrent deletions by MLPA. *Hum Mutat* 2003; **22**: 428-433.

Supplemental Data Table 2. Unit cost for each strategy

	Unit cost (€)
<i>MLHI</i> germline mutation testing	
Specialist technician	700
Material and equipment	400
Total	1 100
<i>BRAF V600E</i> testing	
Specialist technician	86
Material and equipment	23
Total	110
<i>MLHI</i> Hypermethylation testing	
Specialist technician	76
Material and equipment	36
Total	112
<i>MLHI</i> mutation testing in first- and second-degree relatives	
Specialist technician	95
Material and equipment	55
Total	150

Supplemental Data Table 3. Operating characteristics of absence of *BRAF* mutation and lack of *MLH1* promoter hypermethylation in familial cases with MSI and loss of MLH1 expression

	Absence of <i>BRAF</i> mutation		Lack of <i>MLH1</i> hypermethylation (*)			Lack of <i>BRAF</i> and/or <i>MLH1</i> hypermethylation
	122 tumors	71 tumors	10%	15%	20% (**)	
Sensitivity (TP/TP+FN)	98% (56/57)	96% (23/24)	88% (21/24)	91% (22/24)	96% (23/24)	96% (23/24)
Specificity (TN/TN+FP)	20% (13/65)	28% (13/47)	74% (35/47)	72% (34/47)	66% (31/47)	66% (31/47)
PPV (TP/TP+FP)	52% (56/108)	40% (23/57)	63% (21/33)	62% (22/35)	59% (23/39)	59% (23/39)
NPV (TN/TN+FN)	93% (13/14)	93% (13/14)	92% (35/38)	94% (34/36)	97% (31/32)	97% (31/32)
Accuracy (TP+TN/all)	56% (69/122)	51% (36/71)	79% (56/71)	79% (56/71)	76% (54/71)	76% (54/71)

(*) Three cut-off values are considered. (**) In grey operating characteristics of the selected cut-off are shown

TP, True positive; FP, False positive; FN, False negative; TN, True negative; PPV, Positive predictive value; NPV, Negative predictive value

Supplemental Data Table 4. Comparison of methylation percentage obtained by pyrosequencing on C- and D-regions with specific CpGs that are taken into account by MS-MLPA.

Predicted Methylation (%)	C-Region		D-Region	
	Whole Region (%)	Specific CpGs tested by MS-MLPA (%)	Whole Region (%)	Specific CpG tested by MS-MLPA (%)
0	1	0	1	4
1	2	0	4	4
5	5	4	4	4
10	8	7	7	6
15	12	10.5	10	8
20	13	12	12	9
50	36	33.5	28	20
100	93	92	84	65

Supplemental Data Table 5. Performance of *BRAF* and somatic *MLH1* hypermethylation analyses in the identification of LS cases in studies assessing one parameter. Sensitivity and specificity analyses have been performed for *MLH1* germline mutation carriers only.

	Population	N	Inclusion criteria	LS	MLH1 LS	MMR analyzed in non-LS	Tissue	Method	MSI tumors only		MLH1 loss only	
									Preval	Sensit	Specif	Preval
<i>BRAF</i> somatic analysis												
Domingo et al., 2004	Multicenter	317	MSI	111	77	No	Frozen FFPE	Seq	82/317	77/77	82/206	40%
Loughrey et al., 2007	Single center	56	MSI	25	10	No	FFPE	AS - PCR Seq	17/56	10/10	17/29	59%
Lagerstedt et al., 2007	Genetic Counseling Unit	25	MSI	21	14	No	FFPE	Seq	3/25	14/14	3/4	3/4
Bessa et al., 2008	Multicenter	111	MSI	8	3	Yes	FFPE	Seq	20/111	3/3	20/83	2/2
Somatic <i>MLH1</i> hypermethylation analysis												
Cunningham et al., 1998	Multicenter	21	MSI MLH1-	8	8	Yes	Frozen FFPE	Restriction enzyme PCR (A/B)	16/21	5/8	13/13	4/7
Kuismanen et al., 2000	Multicenter	73	MSI	27	26	Yes	FFPE	Restriction enzyme PCR (B)	48/73	14/26	36/46	30/6
Rahner et al., 2008	Multicenter	123	MLH1-	98	60	Yes	FFPE	COBRA SNuPE (A/C)	9/123	56/60	5/25	83%

A, B, C and D. *MLH1* promoter regions according to Deng.³⁶

