

50

ANALISI ECONOMICA DI UN PERCORSO DI SCREENING PER LA SINDROME DI LYNCH

MIRATO AD UNA MIGLIORE PRESA IN CARICO
DEI PAZIENTI CON TUMORI DEL COLON-RETTO
E DEI LORO FAMIGLIARI NEL SETTING
ASSISTENZIALE ITALIANO



COLLANA

I QUADERNI DI **quotidianosanità.it**

Supplemento a
quotidianosanità.it
Quotidiano online
d'informazione sanitaria.

QS Edizioni srl

Sede Legale:
Via Giacomo Peroni, 400 - 00131 Roma
e-mail: info@qsedizioni.it

Ufficio commerciale:
e-mail: commerciale@qsedizioni.it

Ufficio operativo:
Via della Stelletta, 23 - 00186 Roma
e-mail: redazione@qsedizioni.it
iscrizione al ROC n. 23387
iscrizione Tribunale di Roma
n. 115/3013 del 22/05/2013

Direttore responsabile
Luciano Fassari

Direttore editoriale
Francesco Maria Avitto

I diritti di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento totale
o parziale con qualsiasi mezzo sono
riservati per tutti i Paesi.

Stampa • Grafiche Migliorini Milano



www.qsedizioni.it
www.quotidianosanità.it

INDICE

| | |
|--|-----------|
| Sintesi | 4 |
| Background | 4 |
| Obiettivo | 5 |
| Revisione della Letteratura | 6 |
| Metodi | 7 |
| Risultati | 7 |
| Sintesi delle evidenze di letteratura - Analisi economiche | 7 |
| Analisi Economica | 16 |
| Metodi | 17 |
| Model design | 17 |
| Popolazione | 19 |
| Input e parametri di efficacia | 19 |
| Risultati - Analisi di Costo-Utilità | 20 |
| Analisi di Cost of Illness | 21 |
| Conclusioni | 22 |





ANALISI ECONOMICA DI UN PERCORSO DI SCREENING PER LA SINDROME DI LYNCH

MIRATO AD UNA MIGLIORE PRESA IN CARICO
DEI PAZIENTI A RISCHIO DI SVILUPPO
DI CANCRO DEL COLON RETTO NEL SETTING
ASSISTENZIALE ITALIANO

LA PRINCIPALE
SINDROME
EREDITARIA
ASSOCIATA AL
TUMORE DEL
COLON-RETTO

SINTESI

La Sindrome di Lynch (LS) è la principale sindrome ereditaria associata al tumore del colon-retto (CRC). La sua identificazione precoce, tramite percorsi di *screening* e test genetici mirati, consente l'attivazione di percorsi di sorveglianza personalizzati, efficaci nel prevenire o diagnosticare precocemente le neoplasie correlate. Tuttavia, nel contesto sanitario italiano, l'adozione di strategie di *screening* per la LS non è ancora sistematica a livello nazionale.

In questo contesto, l'analisi ha l'obiettivo di valutare l'impatto economico di strategie di *screening* per la LS, dal punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale italiano, attraverso un'analisi di costo-utilità (CUA) e un'analisi di Cost-Of-Illness (COI). I risultati dimostrano come l'adozione di una strategia di *screening* per i pazienti con nuova diagnosi di CRC e dei familiari di tali pazienti, sebbene più costosa, risulta altamente costo-efficace (ICER pari a €478/QALY), ben al di sotto della soglia di €30.000/QALY.

In conclusione, l'adozione di tale strategia di *screening* rappresenta un investimento sostenibile per il SSN, con potenziali vantaggi clinici, economici e sociali significativi.

BACKGROUND

Il tumore del colon-retto (CRC) rappresenta una delle principali sfide di sanità pubblica a livello globale, con il 10% di tutti i tumori diagnosticati nel mondo. In Italia, è il secondo più frequente tra gli uomini dopo il tumore della prostata, e tra le donne dopo il tumore della mammella. In questo contesto, la Sindrome di Lynch (LS) costituisce la più comune sindrome ereditaria associata a un aumentato rischio di sviluppare neoplasie del colon-retto. La LS è una condizione genetica trasmessa con modalità autosomica dominante ed è causata da varianti patogenetiche nei geni del mismatch repair (MMR), ovvero MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, o nel gene EpCAM. Il riconoscimento precoce della LS è fondamentale per attivare strategie preventive e di sorveglianza efficaci, azioni in grado di ridurre l'incidenza e la mortalità tumorale nei soggetti portatori. Il percorso diagnostico inizia con un test di immunoistochimica (IHC) per valutare l'espressione delle 4 proteine codificate dai geni del mismatch repair (MMR). Se l'IHC evidenzia una

perdita di espressione a carico di MLH1, si procede con ulteriori test, come il test BRAF e l'analisi della metilazione del promotore del gene MLH1, seguiti dal sequenziamento dei geni MMR, laddove queste indagini risultino negative.

Se la perdita di espressione interessa le proteine MSH2, MSH6 o PMS2, si passa direttamente al sequenziamento dei geni. La presenza di una variante patogenetica conferma la diagnosi di LS, mentre l'assenza porta a considerare il caso come presumibilmente sporadico.

Nei soggetti con diagnosi di LS, la prevenzione oncologica assume un ruolo centrale: l'obiettivo è individuare precocemente le lesioni pre-neoplastiche, specialmente a livello gastrointestinale e ginecologico, attraverso programmi di sorveglianza personalizzati e regolari.

In questo scenario, risulta essenziale valutare l'impatto economico delle diverse strategie diagnostiche disponibili per la LS.

OBIETTIVO

Obiettivo della presente analisi è quello di valutare l'impatto economico associato all'implementazione di una strategia di *screening* a livello nazionale per una diagnosi precoce per la LS ed una migliore presa in carico del paziente a rischio di sviluppo di CRC nel setting assistenziale italiano.

Coerentemente con gli obiettivi, il progetto ha previsto due fasi:

1. Realizzazione di una revisione della letteratura per individuazione e raccolta delle evidenze utili ad oggi disponibili;
2. Realizzazione di un modello economico per la stima del profilo di costo-utilità (CUA) dell'approccio di *screening*.

La revisione della letteratura è stata sviluppata sulla base del modello PICO, che comprende la popolazione dello studio (P), l'intervento valutato (I), il comparatore (C) e l'esito di interesse (O). Sulla base di quanto emerso dalla letteratura e con il supporto di un panel di esperti in materia, si è provveduto allo sviluppo della CUA, il cui obiettivo è quello di identificare e misurare i costi e la qualità di vita dei soggetti affetti dalla condizione oggetto di analisi.



1

REVISIONE DELLA LETTERATURA



METODI

HEREDITARY NONPOLYPOSIS COLORECTAL NEOPLASMS – HNPCC

Il primo step della revisione di letteratura è consistito nella definizione della popolazione oggetto di indagine, ovvero la popolazione di pazienti con Cancro Colorettale Ereditario Non Poliposico (*Hereditary Nonpolyposis Colorectal Neoplasms – HNPCC*).

Successivamente si è proceduto a definire l'intervento oggetto di indagine, mediante impiego di parole chiave volte all'identificazione di programmi atti alla rilevazione ed alla diagnosi precoce del cancro (es.: programmi di *screening* diagnostici, utilizzo di test genetici predittivi, etc.).

Infine, si è proceduto alla definizione degli *outcome* economico-organizzativi utili per l'obiettivo del progetto, utili a fornire una visione completa dell'onere finanziario delle malattie e delle strategie per mitigarlo attraverso un'accurata gestione dei costi.

RISULTATI

La strategia di ricerca è partita da un'iniziale identificazione di 188 record, per approdare ad un totale di 32 studi inclusi nella revisione finale. Si riporta a seguire una disamina dei più rappresentativi tra quelli aventi come focus le analisi economiche.

SINTESI DELLE EVIDENZE DI LETTERATURA

• ANALISI ECONOMICHE

STUDIO CONDOTTO DA SALIKHANOV ET AL. (2022)

Lo studio condotto da **Salikhanov et al. (2022)**¹ ha analizzato la costo-efficacia dello *screening* genetico universale per la LS tra i pazienti con CRC di nuova diagnosi in Svizzera, seguito dal test genetico a cascata dei parenti. Lo studio ha confrontato una strategia alternativa di *screening* universale basata sul sequenziamento del DNA con l'attuale strategia di *screening*, che prevede test sui tumori (IHC e BRAF V600E) seguiti dal sequenziamento del DNA. Utilizzando modelli decisionali integrati con modelli di Markov, lo studio calcola l'ICER della strategia alternativa rispetto alla strategia attuale.

I risultati dello studio mostrano come la strategia alternativa ha un ICER di CHF 65.058 QALY, risultando quindi costo-efficace secondo gli standard svizzeri e consentendo di identificare correttamente tutti i pazienti con CRC affetti da LS. Lo studio suggerisce quindi che lo *screening* universale per LS tra i pazienti con CRC di nuova diagnosi è economicamente vantaggioso e può fornire importanti informazioni a decisori politici, fornitori di servizi sanitari e compagnie assicurative sui benefici e i costi associati a questa strategia di *screening*.

**STUDIO CONDOTTO DA
KANG ET AL. (2020)**

Lo studio condotto da **Kang et al. (2020)**² ha valutato l'impatto sulla salute e la costo-efficacia del test sistematico per la LS nelle persone con CRC di nuova diagnosi. I pazienti con tumori CRC che mostrano un deficit del mismatch repair (dMMR) e contestuale assenza della mutazione somatica BRAF V600E o ipermetilazione del promotore MLH1, possono essere sottoposti a test genetici germinali per confermare la presenza di LS. In caso di conferma, i test genetici possono essere estesi ai familiari a rischio, ai quali offrire quindi opzioni di gestione del rischio oncologico, tra cui la sorveglianza colonscopica e la chirurgia profilattica. Questo studio rappresenta la prima analisi di costo-efficacia australiana del test sistematico per LS nei pazienti con diagnosi di CRC, considerando tutte le combinazioni possibili di test ed opzioni di triage pertinenti. I risultati dello studio mostrano come le strategie universali di test su tumore per identificare il deficit del mismatch repair (dMMR) siano costo-efficaci rispetto alla strategia di non effettuare alcun test, riportando profili di costo-efficacia che variano da \$28.915 a \$31.904 per anno di vita salvato (LYS). La strategia più costo-efficace è risultata essere l'immunoistochimica seguita dal test BRAF V600E. Tuttavia, il test universale del pannello genetico non è risultato costo-efficace rispetto alle strategie di test dei tumori. Pertanto, limitare i test per LS ai pazienti con diagnosi di CRC sotto una certa età (50, 60 o 70 anni) ed utilizzare diverse frequenze di sorveglianza colonscopica (uno o due anni) ha influenzato l'efficacia dei costi delle strategie di test. In conclusione, le strategie universali di test dei tumori per guidare i test genetici germinali dei pazienti con diagnosi di CRC per LS in Australia sono probabilmente costo-efficaci rispetto a non effettuare alcun test; il test universale del pannello genetico germinale non è attualmente costo-efficace, ma potrebbe diventarlo a fronte di una riduzione del costo di acquisizione del test.

**STUDIO CONDOTTO DA
PASTORINO ET AL.
(2020)**

Lo studio condotto da **Pastorino et al. (2020)**³ ha analizzato la costo-efficacia delle strategie diagnostiche

genetiche per la LS in Italia. Lo studio ha sviluppato un modello analitico decisionale per valutare la costoefficacia dello *screening* per LS dal punto di vista del Sistema Sanitario Nazionale Italiano. Sono state analizzate e confrontate tre strategie di test: il sequenziamento di tutti i geni MMR senza analisi preliminare del tumore (Strategia 1), un'analisi sequenziale di IHC e MS-MLPA (Strategia 2), ed una strategia mirata all'età con una valutazione dei criteri di Bethesda rivisitati prima di IHC e MS-MLPA per pazienti di età superiore ai 70 anni (Strategia 3). Il modello ha stimato i QALY nei parenti dopo colonscopia, profilassi con aspirina e una sorveglianza ginecologica intensiva tramite un modello di Markov. Assumendo un tasso di incidenza di CRC dello 0,09% e una quota di pazienti affetti da LS pari al 2,81%, il numero di varianti patogene rilevate tra i casi di CRC varia, in un dato anno, tra 910 e 1167 a seconda della strategia di test impiegata. Le strategie di test indagate, fornite a tutta la popolazione eleggibile (pazienti con CRC), sono state associate a un costo complessivo che va da €1.753.059,93 a €10.388.000,00. I rapporti incrementali di costo-efficacia del modello di Markov variano da €941,24 /QALY a €1.681,93 /QALY, supportando che lo "screening

universale" rispetto al "non testing" è costo-efficace, ma non necessariamente rispetto alle strategie mirate all'età. Lo studio rappresenta la prima valutazione economica delle diverse strategie di test per LS condotta in Italia, utili a supportare l'introduzione di raccomandazioni per lo *screening* della LS nel contesto sanitario italiano.

In sintesi, lo studio evidenzia che lo *screening* per LS è sempre costo-efficace rispetto a non effettuare alcuno *screening* e che la strategia più costo-efficace è la strategia mirata all'età con i criteri di Bethesda rivisitati, offrendo uno strumento utile per i decisori politici italiani nell'implementazione di programmi di *screening* nazionali.

**STUDIO CONDOTTO
DA PETERSE ET AL.
(2020)**

Lo studio condotto da **Peterse et al. (2020)**⁴ si è focalizzato sull'efficacia dei costi della strategia per l'identificazione attiva e la sorveglianza tramite colonscopia dei casi di LS tra i pazienti con diagnosi di CRC in Ontario, Canada. Il modello decisionale utilizzato nello studio analizza i costi e i benefici dei test IHC per la LS nei casi di CRC e, successivamente, dei test a cascata nei familiari di primo grado (FDR) trovati positivi alla sindrome. Il modello prevede che su 1.000 casi di CRC testati, si identifichino 20 casi indice di CRC con LS e 29 casi FDR con LS, ad un costo complessivo di \$310.274. Dai risultati emerge come, nonostante l'alto costo dei test per la LS, offrire ai FDR con LS una sorveglianza biennale tramite colonscopia risulta essere costo-efficace, con un profilo pari a \$8.785 per anno di vita guadagnato rispetto alla cura abituale, grazie a un sostanziale aumento degli anni di vita guadagnati (122%) e risparmi nei costi delle cure per il CRC.

In conclusione, i risultati dello studio suggeriscono che i test IHC per la LS nei pazienti con diagnosi di CRC sotto i 70 anni e successivamente nei loro FDR, seguiti da una sorveglianza colonscopica biennale, offrono un buon equilibrio tra costi e benefici a lungo termine.

**STUDIO CONDOTTO
DA DI MARCO ET AL.
(2018)**

Lo studio condotto da **Di Marco et al. (2018)**⁵ mirava a identificare i programmi di *screening* per la LS che siano costo-efficaci e implementabili nel contesto italiano *real-world*. Lo studio ha visto lo svolgimento di una revisione sistematica, che ha portato all'inclusione di 20 studi con valutazione economica dei programmi di *screening* genetico per LS in diverse popolazioni target. Gli autori hanno classificato i programmi di *screening* LS in sei categorie di pazienti: pazienti con CRC, pazienti con cancro endometriale, popolazione generale, pazienti riportati nei registri familiari di LS, pazienti che si sono sottoposti a test a cascata e pazienti che afferiscono a cliniche genetiche. Più nel dettaglio, sono stati analizzati i programmi di *screening* basati su CRC, suddividendoli in tre ulteriori sottocategorie: universali, stratificati per età e selettivi.

I risultati hanno mostrato come i programmi di *screening* universali o mirati all'età fino a 70 anni basati sul CRC sono costo-efficaci e dovrebbero essere im-

plementati in un contesto *real-world*. In cinque dei venti studi indagati, i programmi universali basati su IHC, da soli o in combinazione con il test BRAF, sono risultati costo-efficaci rispetto al non condurre alcuna politica di *screening*. Inoltre, due studi hanno evidenziato come i programmi mirati all'età con una soglia di 70 anni erano costo-efficaci rispetto a programmi con soglie di età inferiori. Si è, dunque, evidenziata l'importanza di un approccio di salute pubblica fortemente integrato per implementare con successo i programmi di *screening* LS, che includa una valutazione accurata dell'uso appropriato delle risorse economiche disponibili. Le barriere alla diffusione di questi programmi possono includere variazioni nella competenza locale, disponibilità di servizi di laboratorio e consulenza genetica, accettazione limitata dei test genetici e bassa *compliance* alle raccomandazioni di sorveglianza da parte dei pazienti. Questo studio sottolinea quindi che i programmi di *screening* per la LS, in particolare quelli universali o mirati all'età basati sul CRC, sono costo-efficaci e dovrebbero essere adottati nella pratica sanitaria per ridurre la morbilità e la mortalità correlate al cancro nei portatori di mutazioni. Tuttavia, l'implementazione richiederà l'adattamento dei programmi alle caratteristiche specifiche delle popolazioni target e dei sistemi sanitari per garantire la traduzione delle evidenze di costo-efficacia in un contesto *real-world*.

**STUDIO CONDOTTO DA
CHEN ET AL. (2016)**

Lo studio condotto da **Chen et al. (2016)**⁶ mirava a valutare la costo-efficacia di quattro diverse strategie di test genetici per la LS. Le strategie valutate includevano il test immunoistochimico (IHC) delle proteine MMR, il test della mutazione BRAF, il test dell'instabilità dei microsatelliti (MSI) ed il sequenziamento diretto dei geni MMR. I risultati hanno mostrato che la strategia basata sull'IHC seguita dal test della mutazione BRAF è da considerarsi altamente costo-efficace rispetto all'esecuzione di nessun test. La probabilità di questa strategia di essere costo-efficace è del 93,9%, utilizzando la soglia comunemente accettata di \$50.000 per determinare la costo-efficacia. Le altre strategie indagate, pur aumentando gli anni di vita per persona, erano significativamente più costose. In particolare, la strategia di sequenziamento diretto dei geni MMR è risultata essere la più costosa, essendo nove volte più cara della strategia basata sull'IHC.

**STUDIO CONDOTTO DA
ERTEN ET AL. (2016)**

Lo studio condotto da **Erten et al. (2016)**⁷ ha confrontato due strategie di *screening* per la LS nei pazienti con CRC: lo *screening* mirato (TS) e lo *screening* universale (US). Nello studio, durante il periodo 2010-2011, il TS è stato applicato ai pazienti con CRC che avevano meno di 60 anni o che soddisfacevano i criteri di Bethesda. Dal 2012 al 2014, è stato implementato l'US per tutti i pazienti con CRC. Tutti i campioni di tumori sono stati sottoposti a test IHC per le quattro proteine MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). I campioni con risultati IHC anormali sono stati ulteriormente testati per la mutazione germinale dei geni MMR.

I risultati hanno mostrato come, utilizzando il TS, 51 pazienti sul totale dei 175

pazienti arruolati (29%) dei CRC sono stati testati con IHC, e 15 su 51 (29%) hanno mostrato una perdita sospetta di almeno una proteina MMR. Le mutazioni germinali sono state trovate in 4 dei 4 casi sequenziati. Con l'utilizzo dell'US, 17 pazienti dei 292 pazienti arruolati (5,8%) dei CRC testati hanno mostrato risultati IHC anormali, e mutazioni germinali sono state trovate in 3 dei 10 casi sequenziati. L'analisi dei costi ha rivelato che il costo medio per identificare i casi di LS era di \$23.333 per il TS e di \$175.916 per l'US. Considerando i costi per identificare e monitorare i probandi e i loro parenti, dallo studio è emerso come i costi erano di \$9.798 per caso con il TS e di \$38.452 per caso con l'US. In conclusione, il TS è risultato significativamente meno costoso dell'US e raramente ha mancato di identificare i casi di LS. Tuttavia, la principale barriera alla diagnosi di LS non è dal punto di vista tecnico, ma al contrario riguarda il follow-up clinico incompleto. Lo studio suggerisce che i futuri cambiamenti nei costi dei test potrebbero influenzare l'algoritmo ottimale per lo *screening* della LS.

STUDIO CONDOTTO DA LEENEN ET AL. (2016)

Lo studio condotto **Leenen et al. (2016)**⁸ ha valutato l'efficacia dei costi dello *screening* di routine per la LS nei pazienti con CRC fino a 70 anni. Lo studio ha coinvolto 1.117 pazienti con CRC di età fino a 70 anni, sottoposti a *screening* per LS. Sono stati calcolati gli anni di vita guadagnati (LYG) e gli ICER per diverse soglie di età confrontando lo *screening* mirato per età con le linee guida Bethesda riviste.

Lo *screening* ha identificato 23 pazienti con LS, di cui 7 avevano meno di 50 anni, 7 avevano tra i 51 e i 60 anni e 9 avevano tra i 61 e i 70 anni. Sono stati inoltre identificati 70 portatori di LS tra i parenti. Lo *screening* ha comportato un totale di 205,9 LYG, con ICER di €4.226 per LYG per lo *screening* dei pazienti con CRC fino a 60 anni rispetto a quelli fino a 50 anni, e di €7.051 per LYG per lo *screening* dei pazienti fino a 70 anni rispetto a quelli fino a 60 anni. Le linee guida Bethesda riviste hanno identificato il 75% dei portatori di LS. L'ICER per lo *screening* LS nei pazienti con CRC fino a 70 anni rispetto alle linee guida Bethesda riviste è stato di €7.341 per LYG. In conclusione, lo studio evidenzia come lo *screening* di routine per LS nei pazienti con CRC fino a 70 anni è una strategia costo-efficace, con benefici clinici significativi per i pazienti con CRC ed i loro familiari. Questo approccio può migliorare significativamente l'identificazione dei portatori di mutazioni LS e quindi la sorveglianza preventiva per ridurre l'incidenza e la mortalità del CRC.

STUDIO CONDOTTO DA COLLING ET AL. (2015)

Lo studio condotto da **Colling et al. (2015)**⁹ mirava a valutare l'efficacia ed i costi dello *screening* per la LS nei pazienti con CRC attraverso l'uso di test IHC per le proteine MMR. Lo studio ha analizzato 209 campioni di CRC, sottoponendoli a IHC per rilevare la perdita di espressione delle proteine MMR. Il costo totale per eseguire questi test è stato di £12.540.



I risultati dello studio hanno mostrato come il 21% dei casi (47 su 209) ha presentato una perdita di espressione di almeno una delle proteine MMR. La maggior parte di questi casi ha mostrato una perdita concomitante di MLH1 e PMS2. Ulteriori test per la mutazione BRAF V600E sono stati eseguiti su 28 dei casi con perdita di MLH1, al costo di £5.040. Questi test hanno ridotto ulteriormente il numero di pazienti eleggibili per la consulenza genetica a 21, rispetto ai 209 iniziali, riducendo i costi associati ai riferimenti genetici da £280.060 a £45.720.

Il modello di *screening* utilizzato ha mostrato un significativo potenziale di risparmio, con una riduzione di spesa annuale stimata di £234.340 rispetto al solo riferimento clinico. Questo approccio, sviluppato nei limiti di finanziamento del sistema sanitario britannico (NHS), ha permesso di ottimizzare l'uso delle risorse disponibili, facilitando lo *screening* per LS e limitando le consulenze genetiche non necessarie.

Lo studio conclude che lo *screening* per LS mediante IHC delle proteine MMR, seguito da test della mutazione BRAF, rappresenta una strategia costo-efficace per l'identificazione dei pazienti che necessitano di ulteriori valutazioni genetiche. Questo approccio non solo migliora l'identificazione dei pazienti a rischio di LS, ma consente anche risparmi significativi nei costi sanitari, rendendolo una scelta vantaggiosa per il sistema sanitario.

**STUDIO CONDOTTO DA
GOULD SUAREZ AL.
(2014)**

Lo studio condotto da **Gould Suarez et al (2014)**¹⁰ si è concentrato sull'analisi dell'efficacia diagnostica e della convenienza economica di diverse strategie per l'identificazione della LS nei pazienti con CRC. Il test definitivo per LS, ossia il test del DNA germinale, risulta troppo costoso per essere applicato universalmente. Per tale ragione, gli autori hanno sviluppato un modello decisionale con l'obiettivo di valutare dieci strategie di *screening* per la diagnosi della sindrome di Lynch, considerando vari fattori come l'applicabilità delle Linee Guida di Bethesda (RBG), l'uso dei test di instabilità dei microsatelliti (MSI) e l'IHC.

La ricerca ha mostrato che l'applicabilità delle RBG è limitata e ridotta al 40% dei casi a causa della mancanza di informazioni familiari complete. Le strategie basate su MSI e IHC, utilizzate in parallelo o sequenzialmente, sono risultate più efficaci rispetto alle sole RBG. La strategia di test germinale universale, pur avendo il più alto tasso di rilevamento, è risultata anche la più costosa. Tuttavia, se i costi dei test germinali si riducessero significativamente, questa potrebbe diventare la strategia più conveniente. L'analisi ha inoltre rilevato che le strategie di test parallelo MSI/IHC offrono un equilibrio tra costo ed efficacia diagnostica. Infine, dall'analisi è emerso come l'adozione di test di laboratorio iniziali, anziché l'utilizzo esclusivo sulle RBG, migliora l'efficienza diagnostica complessiva. In conclusione, lo studio suggerisce che una riduzione significativa dei costi dei test del DNA potrebbe rendere il test universale una soluzione economicamente vantaggiosa per la diagnosi della LS.

**STUDIO CONDOTTO DA
WANG AL. (2014)**

Lo studio condotto da **Wang et al. (2014)**¹¹ ha indagato l'influenza delle preferenze dei pazienti sull'efficacia dei costi dello *screening* per la LS tra i pazienti con diagnosi recente di cancro coloretale e i loro familiari. Lo studio ha utilizzato un modello di transizione di stato per confrontare diverse strategie di *screening*, tra cui i criteri clinici, gli algoritmi di previsione del rischio ed i test tumorali, con la strategia di non effettuare alcuno *screening*.

Il modello ha considerato le utilità degli stati di salute degli individui dopo lo *screening*, i test genetici e gli interventi di riduzione del rischio, con utilità persistenti per 12 mesi nel caso base. Gli esiti misurati comprendevano anni di vita aggiustati per la qualità (QALY), costi e costi per QALY guadagnato.

I risultati dello studio evidenziano come l'utilizzo delle diverse strategie di *screening* producono guadagni in

QALY a costi accettabili rispetto all'assenza di *screening*. La strategia preferita, l'immunoistochimica dei tumori seguita dal test della mutazione BRAF (IHC/BRAF), è risultata associata ad un ICER pari a \$59.700/QALY guadagnato nel caso base. La durata e l'entità delle diminuzioni della qualità della vita dopo le decisioni relative ai test genetici e agli interventi chirurgici sono state determinanti chiave dell'efficacia dei costi dello *screening*.

L'utilizzo del test IHC/BRAF ha superato i \$100.000/QALY guadagnato quando le diminuzioni della qualità della vita sono durate 21 mesi. L'analisi ha concluso che lo *screening* per la LS nella popolazione produca un'aspettativa di vita migliore che compensa le diminuzioni nel breve termine della qualità di vita a costi accettabili.

**STUDIO CONDOTTO DA
KILAMBI AL. (2014)**

Lo studio condotto da **Kilambi et al. (2014)**¹² ha esplorato il valore dell'informazione fornita dai test genetici per condizioni trattabili, concentrandosi sul caso dello *screening* per il cancro coloretale associato alla LS. I test genetici consentono interventi sanitari significativi, come una sorveglianza colonscopica più frequente, che riduce il rischio di mortalità. Lo studio utilizza un esperimento di scelta discreta (DCE) per raccogliere le preferenze degli individui riguardo all'informazione fornita dai test genetici. Un campione rappresentativo di residenti negli Stati Uniti, di età pari o superiore ai 50 anni, ha partecipato a un sondaggio web in cui sono state presentate diverse ipotesi di test genetici per la sindrome di Lynch, definite da probabilità di sviluppare il cancro coloretale, probabilità di risultati falsi negativi, privacy dei risultati e costi a carico del paziente. I partecipanti hanno dovuto scegliere tra due test ipotetici o un'opzione di non effettuare il test.

I risultati dello studio mostrano che il valore monetario dell'informazione fornita dai test genetici è di circa \$1.800. Le spese sostenute per le colonscopie per ridurre i rischi di mortalità influenzano le valutazioni ed i partecipanti con reddito più basso o che risultano impiegati tendono a valutare maggiormente i test genetici.

I test genetici possono conferire benefici attraverso l'impatto degli interventi successivi sui singoli individui, anche se il valore e l'efficacia dei test variano in base a diversi fattori, come i costi dei test stessi, il costo ed il disagio delle colonscopie e la risposta psicologica ai risultati del test. Il modello empirico sviluppato nello studio tiene conto delle valutazioni delle interazioni successive per la LS e calcola le valutazioni individuali dell'informazione del test, identificando specifici gruppi di individui con preferenze più forti per i test genetici.

Lo studio conclude che, sebbene i test genetici per la LS possano non essere giustificati per programmi di *screening* su larga scala, specifiche popolazioni target o autorità di rimborso nei sistemi sanitari basati su assicurazione possono trarre benefici dai servizi di test genetici affidabili, nonostante le preoccupazioni etiche e sulla privacy. Questo studio rappresenta il primo tentativo di utilizzare metodi DCE per valutare le preferenze individuali per l'informazione dei test genetici per condizioni gravi ma trattabili come la LS, suggerendo potenziali benefici per individui selezionati e sistemi sanitari basati su assicurazione.

**STUDIO CONDOTTO
DA LADABAUM AL.
(2014)**

Lo studio condotto da **Ladabaum et al. (2014)**¹³ si è concentrato sull'analisi dell'efficacia e dei costi di diverse strategie per identificare la LS tra i pazienti con CRC. L'obiettivo dello studio era quello di stimare l'efficacia e i costi delle strategie per identificare la LS, tenendo conto del sesso, dell'età al momento dello *screening* e degli effetti differenziali per coloro che si sottoponevano al test e i loro familiari. Il modello di analisi decisionale utilizzato incorpora il rischio di cancro coloretale, endometriale e ovarico. Le fonti dei dati provengono dalla letteratura pubblicata e la popolazione target include tutte le persone con diagnosi recente di cancro coloretale ed i loro familiari. L'orizzonte temporale considerato era quello *lifetime* e la prospettiva era quella del terzo pagatore. Le strategie di intervento comprendevano criteri clinici, algoritmi di previsione, test tumorali o test delle mutazioni germinali diretti, seguiti da *screening* personalizzati e interventi chirurgici di riduzione del rischio.

I risultati principali dello studio mostrano che tutte le strategie riducono l'incidenza del cancro e la mortalità ad esso correlata, aumentando gli anni di vita per persona rispetto alla strategia di riferimento. Tra le strategie di test tumorali, l'immunoistochimica seguita dal test della mutazione BRAF è risultata preferita, con un ICER di \$36.200 per anno di vita guadagnato. L'analisi di sensibilità ha evidenziato che il numero di familiari testati per ciascun paziente affetto è un fattore critico sia per l'efficacia che per la sostenibilità del programma, con una soglia minima di 3-4 familiari necessaria da rispettare per la maggior parte delle strategie al fine di raggiungere una soglia di \$50.000 per anno di vita guadagnato. I risultati inoltre suggeriscono che l'applicazione sistematica di strategie per diagnosticare la LS tra i pazienti con diagnosi recente di CRC potrebbe fornire benefici clinici sostanziali a costi accettabili. Questi benefici si manifestano particolarmente per le donne con una mutazione associata alla LS, che iniziano la sorveglianza regolare e si sottopongono ad interventi chirurgici volti alla riduzione del rischio. Tuttavia, l'efficacia dei costi di tali strategie dipende dal tasso di partecipazione tra i familiari a rischio per la LS.

In conclusione, il test genetico predittivo per FAP e HNPCC permette una sorveglianza mirata per i portatori di mutazioni, assicurando un uso efficiente delle risorse e riducendo la morbidità correlata al cancro. Tuttavia, l'efficacia del programma dipende dalla conformità dei pazienti con le raccomandazioni cliniche per la sorveglianza e l'intervento. Lo studio dimostra che il test genetico predittivo per FAP e HNPCC è un approccio costo-efficace nel contesto dell'Australia Occidentale, ma sono necessarie ulteriori ricerche per verificare i risultati a lungo termine e il rispetto delle raccomandazioni cliniche.

STUDIO CONDOTTO DA DINH AL. (2011)

Lo studio condotto da **Dinh et al. (2011)**¹⁴ ha esplorato l'efficacia e la convenienza economica di vari programmi di *screening* genetici primari per la LS nella popolazione generale. Gli autori dello studio hanno sviluppato un modello di simulazione che integra i modelli di carcinoma coloretale ed endometriale con un modello di storia familiare di cinque generazioni per prevedere gli esiti sanitari ed economici di 20 strategie di *screening* primario. Queste strategie variano per età di inizio della valutazione del rischio e soglie di rischio sopra le quali si implementa il test genetico. Lo studio ha considerato una popolazione ipotetica di 100.000 individui, rappresentativi della popolazione degli Stati Uniti, dall'età di 20 anni, confrontando i risultati con la pratica clinica attuale.

I risultati dello studio indicano che iniziare la valutazione del rischio tra i 25 e i 35 anni, mediante test genetico per coloro il cui rischio di mutazione supera il 5%, riduce l'incidenza del cancro coloretale e endometriale nei portatori di mutazioni del 12,4% e 8,8%, rispettivamente. In una popolazione di 100.000 individui contenente 392 portatori di mutazioni, questa strategia aumenta gli anni di vita aggiustati per la qualità (QALY) di circa 135, con un rapporto costo-efficacia medio di \$26.000 per QALY. Questi risultati suggeriscono che lo *screening* primario per le mutazioni dei geni di riparazione del mismatch è comparabile, in termini di costo-efficacia, ad altre attività di *screening* per il cancro accettate nella popolazione generale, come lo *screening* per il carcinoma coloretale, cervicale e mammario.

In conclusione, lo studio evidenzia come lo *screening* primario degli individui per le mutazioni dei geni di riparazione del mismatch, iniziando con la valutazione del rischio tra i 25 e i 35 anni, seguito dal test genetico per coloro il cui rischio supera il 5%, è una strategia che potrebbe migliorare gli esiti sanitari in modo conveniente rispetto alla pratica attuale. Lo studio sottolinea inoltre l'importanza di un'implementazione appropriata di questo approccio di *screening* primario per identificare individui e famiglie a rischio per la LS, consentendo una sorveglianza, profilassi e diagnosi precoce più efficaci.



2 ANALISI ECONOMICA

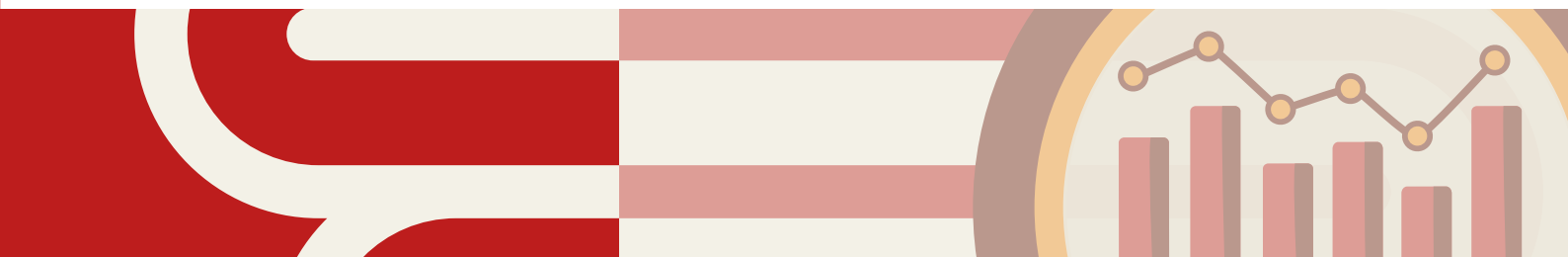


METODI

PANORAMICA COMPLETA DELL'ONERE ECONOMICO DELLA LS E DEL CRC

All'interno della presente analisi sono state sviluppate due differenti valutazioni economiche mirate alla determinazione dell'impatto economico derivante dall'implementazione della strategia di *screening* per la LS, del miglior monitoraggio dei pazienti mutati e della più tempestiva presa in carico dei soggetti con diagnosi di CRC. La prima valutazione condotta è un'analisi di Costo-Utilità (CUA), la quale mira a valutare l'efficacia degli interventi (espressi in termini di *Quality Adjusted Life Years* – QALY) in relazione ai costi. La seconda analisi è un'analisi di *Cost-Of-Illness* (COI) che si concentra sulla quantificazione del carico economico complessivo della malattia.

Queste due analisi forniscono assieme una panoramica completa dell'onere economico della LS e del CRC offrendo importanti evidenze a supporto del processo decisionale in merito alla definizione di politiche sanitarie volte allo *screening* e alla presa in carico precoce della patologia oggetto di indagine.



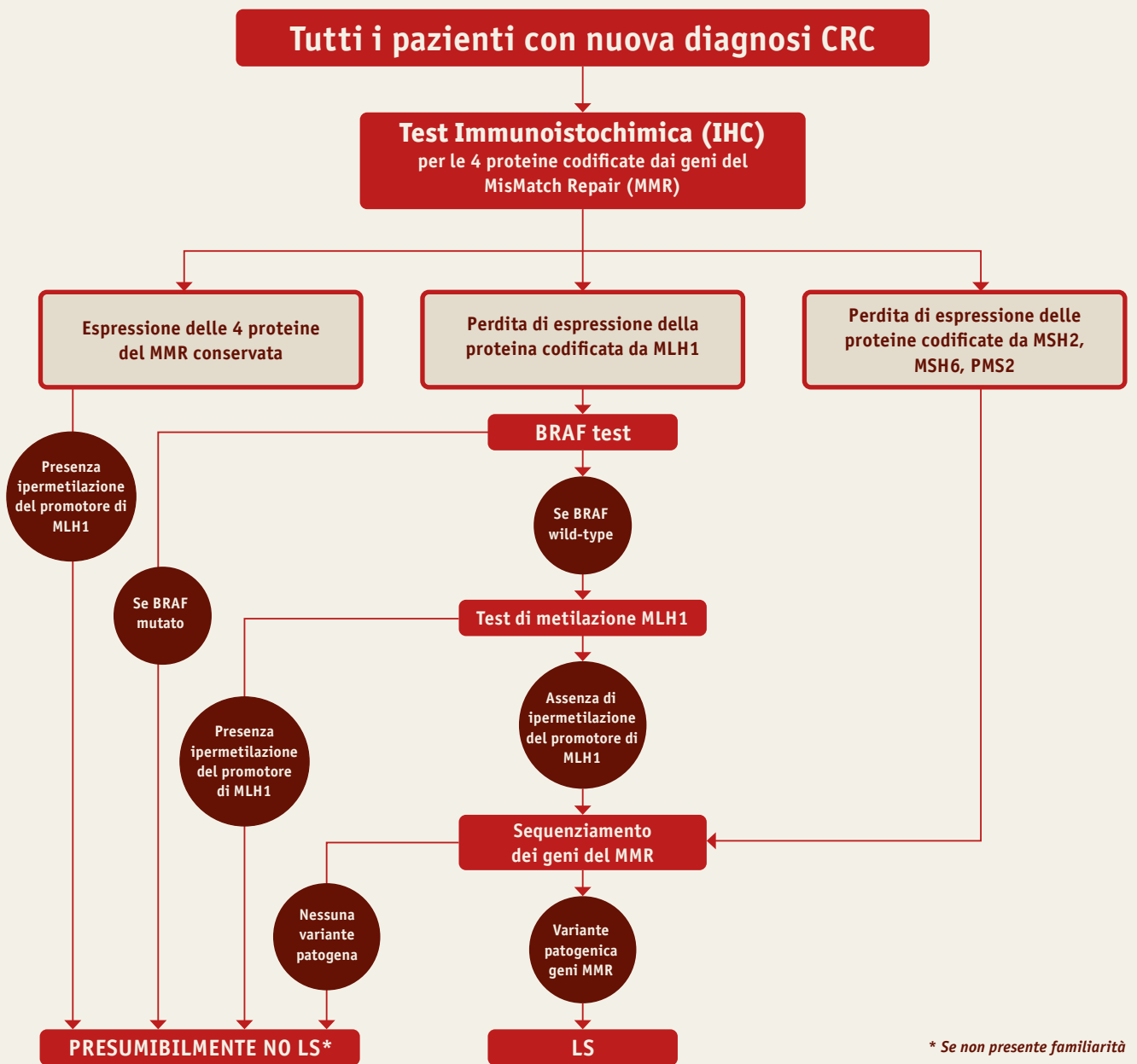
MODEL DESIGN

DUE APPROCCI METODOLOGICI

Per la valutazione del profilo di costo-utilità e il reale *burden* della strategia di *screening* sono stati utilizzati due approcci metodologici:

- un albero decisionale per la comparazione dell'utilizzo o meno del percorso di *screening*, integrando informazioni sui costi, benefici e *outcome* attesi, al fine di identificare la strategia più vantaggiosa con snodi che rappresentano scelte cliniche e rami che illustrano le conseguenze di ciascuna opzione (Figura 1.a);
- un modello di Markov al fine di simulare l'evoluzione della condizione di salute del paziente attraverso la definizione stati di salute (Figura 1.b).

a) Rappresentazione grafica albero decisionale



b) Rappresentazione grafica modello di markov a 5 stadi

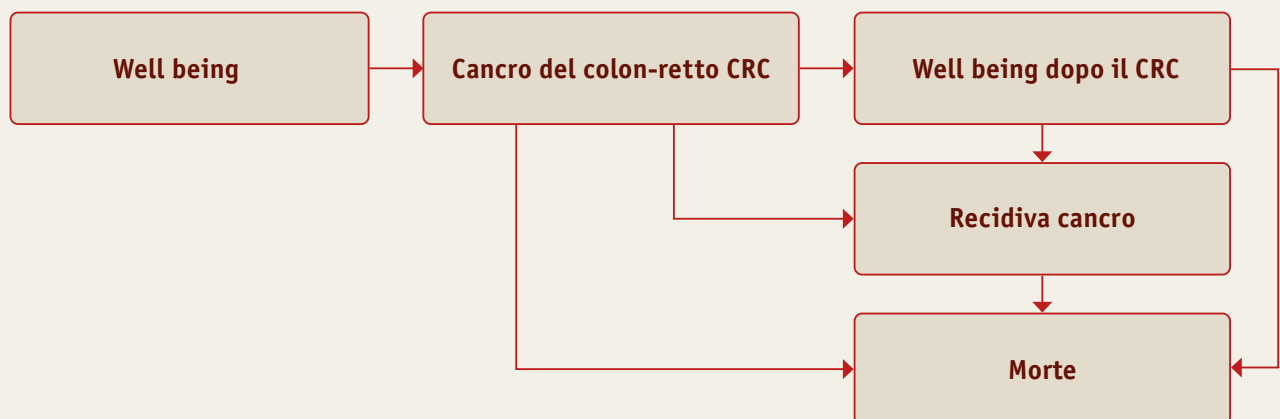


Figura 1 – Rappresentazioni grafiche approcci metodologici

Nella CUA, l'impatto dell'utilizzo della strategia è espresso in termini di Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER), un indice che consente la comparazione tra i benefici clinici ed economici derivanti dal confronto tra gli approcci oggetto di indagine. L'analisi considera la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) ed un orizzonte temporale life-time. Infine, si è definito un threshold di analisi pari a 30.000 €/QALY.

POPOLAZIONE

LA CUA CONSIDERA UNA POPOLAZIONE IPOTETICA DI 1.000 PAZIENTI.

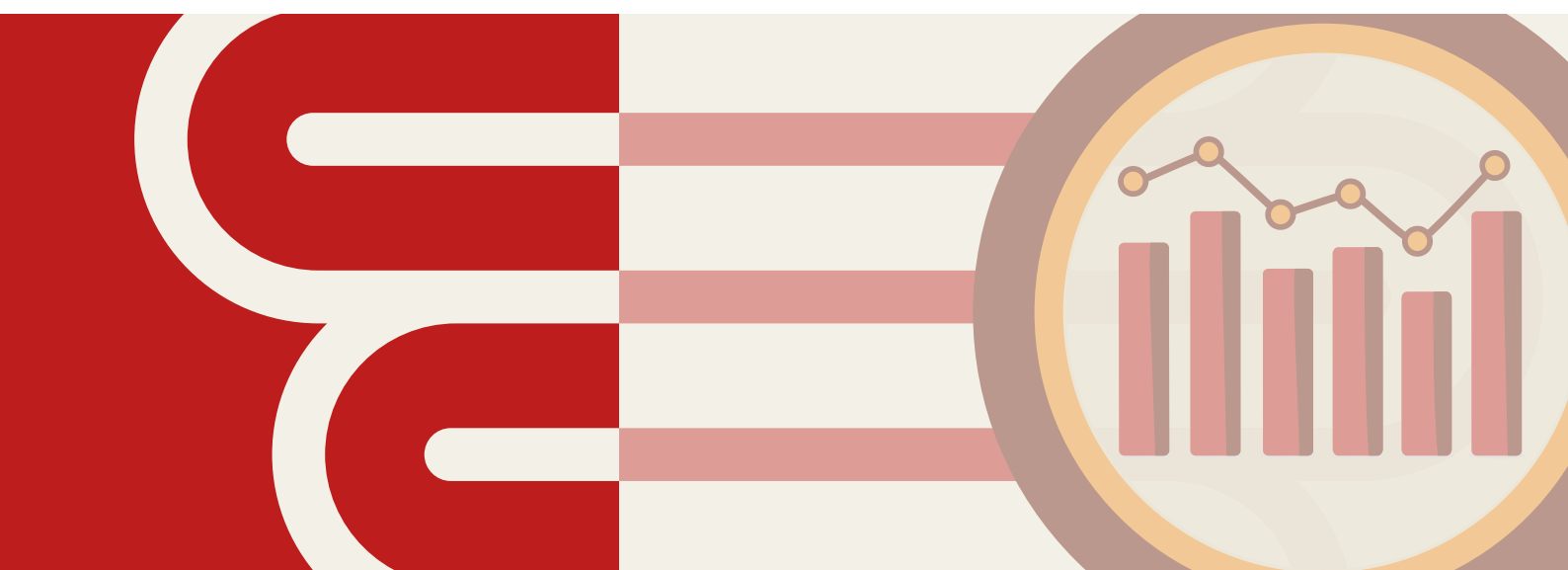
**2023 DIAGNOSI
DI CRC PARI A
50.500
pazienti**

La COI ha stimato la popolazione *target* sulla base delle informazioni attualmente disponibili in letteratura, individuando una coorte di pazienti incidenti nel 2023 con diagnosi di CRC pari a 50.500 pazienti². A partire da tale stima, l'analisi ha valutato l'ampiezza della popolazione costituita dai parenti dei pazienti con nuova diagnosi di CRC, assumendo un numero medio di parenti per singolo paziente pari a 3, e definendo così una popolazione complessiva potenzialmente oggetto di una campagna di *screening* per determinazione della LS pari a 151.500 soggetti.

INPUT E PARAMETRI DI EFFICACIA

**LE RISORSE
DIRETTE SANITARIE**

Le analisi economiche, coerentemente con la prospettiva del SSN, indagano le risorse dirette sanitarie, ovvero tutte le risorse sanitarie legate direttamente all'erogazione degli approcci indagati il cui costo è sostenuto dal SSN. Le risorse considerate riguardano i test utilizzati per la diagnosi della LS, nonché le terapie volte alla gestione e al monitoraggio della condizione oggetto di analisi.



RISULTATI

ANALISI DI COSTO-UTILITÀ

COSTO-UTILITÀ FAVOREVOLE PER L'UTILIZZO AL 100% DEL PERCORSO DI SCREENING

Dall'analisi dei risultati, si definisce come il ricorso all'utilizzo del percorso di *screening*, nonostante sia caratterizzato da costi più alti rispetto al mancato utilizzo dello stesso, presenta un ammontare di utilità più alto rispetto alla strategia alternativa. Di fatto, la combinazione di tali dati comporta la definizione di un profilo di costo-utilità favorevole per l'utilizzo al 100% del percorso di screening, rispetto al mancato utilizzo dello stesso (Tabella 1).

| | Costi totali | Utilità totali | Δ Costi | Δ Utilità | ICER |
|--------------------------|----------------|------------------------|--------------|-----------|----------|
| | | Campione totale | | | |
| Utilizzo del test ideale | € 4.359.170,54 | 19.028,28 | | | |
| Utilizzo del test reale | € 4.225.821,54 | 18.749,30 | € 133.349,00 | 278,97 | € 478,00 |
| | | Per paziente | | | |
| Utilizzo del test ideale | € 4.359,17 | 19,03 | | | |
| Utilizzo del test reale | € 4.225,82 | 18,75 | € 133,35 | 0,28 | € 478,00 |

Tabella 1 - Tabella di sintesi dei risultati dell'Analisi di Costo-Utilità

Anche il grafico del piano costo-efficacia (Figura 2) conferma la validità dello *screening*. La posizione del punto blu (base-case), che rappresenta la strategia di *screening* nel confronto con lo scenario in cui nessun paziente si sottopone a *screening*, si trova ben al di sotto della linea rossa, che indica la soglia di accettabilità della costo-efficacia. Questo significa che, pur con un aumento dei costi, l'incremento di utilità generato dall'intervento è tale da rendere l'investimento non solo sostenibile, ma anche estremamente vantaggioso per il SSN.

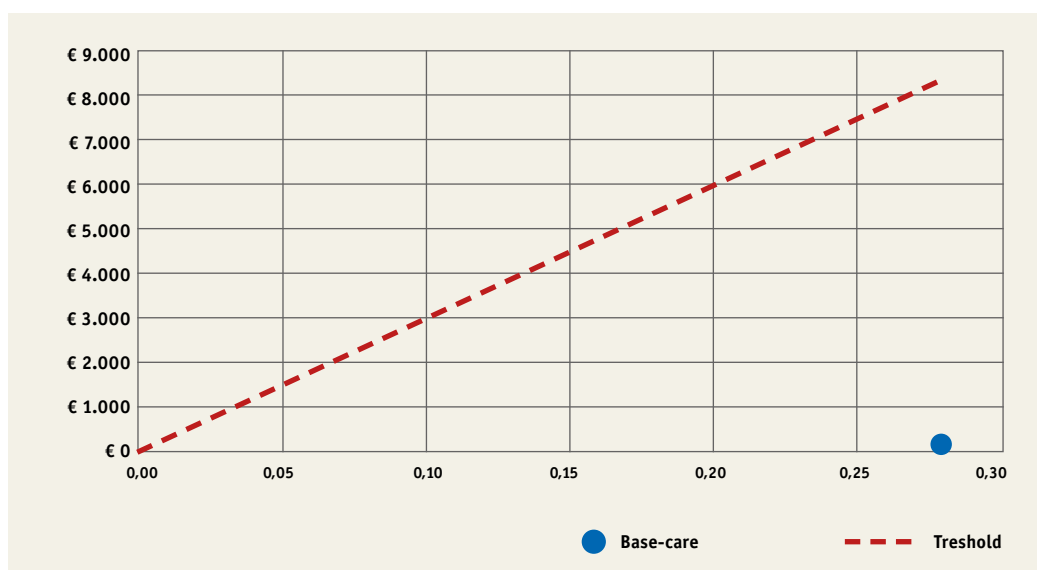


Figura 2 - Piano costo-efficacia e soglia di accettabilità (€30.000/QALY)

ANALISI DI COST OF ILLNESS

Dalla valutazione dei risultati della COI, indagando l'impatto del percorso di *screening* per la LS solo per i pazienti affetti da CRC, si definisce come il maggior ricorso all'utilizzo del percorso di *screening*, sia caratterizzato da costi più alti rispetto al minor utilizzo dello stesso. Simili risultati emergono considerando il percorso di *screening* anche per i parenti dei pazienti con nuova diagnosi di CRC (Tabella 2).

| | Costi totali | Δ Costi |
|--------------------------|---|----------------|
| | Campione totale – Pazienti con nuova diagnosi di CRC | |
| Utilizzo del test ideale | € 219.435.541,94 | |
| Utilizzo del test reale | € 216.214.268,38 | € 3.221.273,56 |
| | Campione totale – Parenti e pazienti con nuova diagnosi di CRC | |
| Utilizzo del test ideale | € 658.306.625,82 | |
| Utilizzo del test reale | € 648.642.805,13 | € 9.663.820,69 |
| | Per paziente | |
| Utilizzo del test ideale | € 4.345,26 | |
| Utilizzo del test reale | € 4.281,47 | € 63,79 |

Tabella 2 - Tabella di sintesi dei risultati dell'Analisi di Cost-of-Illness

CONCLUSIONI

APPROCCIO PRECOCE E PERSONALIZZATO ALLA PREVENZIONE E ALLA GESTIONE CLINICA

In conclusione, l'adozione di una strategia di *screening* mirata all'individuazione della sindrome di Lynch nei parenti dei pazienti con CRC rappresenta un intervento di grande valore sia dal punto di vista clinico che economico. I dati delle analisi condotte dimostrano chiaramente come questa strategia consenta di identificare in modo tempestivo i soggetti portatori della mutazione genetica associata alla LS, permettendo così un approccio precoce e personalizzato alla prevenzione e alla gestione clinica. Questo risultato è particolarmente rilevante nel contesto assistenziale italiano, dove l'ottimizzazione delle risorse del SSN deve essere bilanciata con la necessità di migliorare gli esiti di salute della popolazione.

Dal punto di vista della CUA, il percorso di *screening* (Strategia II) si distingue per un rapporto incrementale costo-efficacia estremamente favorevole, pari a soli €478 euro per QALY guadagnato, ben al di sotto delle soglie comunemente accettate in ambito sanitario (circa €30.000 /QALY). Questo significa che, pur comportando un incremento nei costi totali rispetto al mancato utilizzo dello *screening* (Strategia I), l'intervento genera un guadagno netto in termini di anni di vita aggiustati per qualità (QALY), migliorando significativamente la qualità della vita e la sopravvivenza dei pazienti. L'analisi COI rafforza ulteriormente questa evidenza, dimostrando come il maggior ricorso allo *screening* comporti un incremento dei costi di gestione, ma anche un notevole valore aggiunto in termini di prevenzione e riduzione di complicanze a lungo termine. Considerando i pazienti con diagnosi di CRC e i loro familiari, l'aumento del costo per paziente, pari a circa €63,79, è contenuto rispetto ai benefici potenziali derivanti dalla diagnosi precoce e dalla presa in carico tempestiva dei soggetti portatori della LS. Per il campione totale, il costo aggiuntivo di circa €9,66 milioni (Strategia II rispetto a Strategia I) riflette l'investimento necessario per implementare una politica di *screening* sistematica, che può portare a un significativo risparmio a lungo termine, riducendo i costi associati a interventi tardivi e trattamenti complessi.

Alla luce di questi risultati, emergono importanti implicazioni per i decision maker delle politiche sanitarie italiane. Di fatto, l'implementazione di un programma di *screening* per la sindrome di Lynch nei pazienti e nei parenti dei pazienti con CRC rappresenta un investimento strategico per il SSN, in grado di migliorare l'equità e la qualità delle cure. La tempestiva identificazione dei soggetti a rischio consente di attivare percorsi di sorveglianza personalizzati, prevenendo l'insorgenza di tumori secondari o permettendo una diagnosi precoce, con un impatto positivo sia sugli esiti di salute che sui costi sanitari complessivi. Nel contesto assistenziale italiano, caratterizzato da risorse limitate e da una crescente domanda di interventi preventivi, l'adozione di questa strategia può contribuire a migliorare la sostenibilità del sistema sanitario.

Riferimenti bibliografici

1. Salikhanov I, Heinemann K, Chappuis P, Buerki N, Graffeo R, Heinzelmann V, Rabaglio M, Taborrelli M, Wieser S, Katapodi MC. Swiss cost-effectiveness analysis of universal screening for Lynch syndrome of patients with colorectal cancer followed by cascade genetic testing of relatives. *J Med Genet.* 2022 Sep;59(9):924–30.
2. Kang YJ, Killen J, Caruana M, Simms K, Taylor N, Frayling IM, Snowsill T, Huxley N, Coupe VM, Hughes S, Freeman V, Boussioutas A, Trainer AH, Ward RL, Mitchell G, Macrae FA, Canfell K. The predicted impact and cost-effectiveness of systematic testing of people with incident colorectal cancer for Lynch syndrome. *Med J Aust.* 2020 Feb;212(2):72–81.
3. Pastorino R, Basile M, Tognetto A, Di Marco M, Grossi A, Lucci-Cordisco E, Scadaferri F, De Censi A, Federici A, Villari P, Genuardi M, Ricciardi W, Boccia S. Cost-effectiveness analysis of genetic diagnostic strategies for Lynch syndrome in Italy. *PloS One.* 2020;15(7):e0235038.
4. Peterse EFP, Naber SK, Daly C, Pollett A, Paszat LF, Spaander MCW, Aronson M, Gryfe R, Rabeneck L, Lansdorp-Vogelaar I, Baxter NN. Cost-effectiveness of Active Identification and Subsequent Colonoscopy Surveillance of Lynch Syndrome Cases. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2020 Nov;18(12):2760-2767.e12.
5. Di Marco M, DAndrea E, Panic N, Baccolini V, Migliara G, Marzuillo C, De Vito C, Pastorino R, Boccia S, Villari P. Which Lynch syndrome screening programs could be implemented in the “real world”? A systematic review of economic evaluations. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2018 Oct;20(10):1131–44.
6. Chen YE, Kao SS, Chung RH. Cost-Effectiveness Analysis of Different Genetic Testing Strategies for Lynch Syndrome in Taiwan. *PloS One.* 2016;11(8):e0160599.
7. Erten MZ, Fernandez LP, Ng HK, McKinnon WC, Heald B, Koliba CJ, Greenblatt MS. Universal Versus Targeted Screening for Lynch Syndrome: Comparing Ascertainment and Costs Based on Clinical Experience. *Dig Dis Sci.* 2016 Oct;61(10):2887–95.
8. Leenen CHM, Goverde A, de Bekker-Grob EW, Wagner A, van Lier MGF, Spaander MCW, Bruno MJ, Tops CM, van den Ouweland AMW, Dubbink HJ, Kuipers EJ, Dinjens WNM, van Leerdam ME, Steyerberg EW. Cost-effectiveness of routine screening for Lynch syndrome in colorectal cancer patients up to 70 years of age. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2016 Oct;18(10):966–73.
9. Colling R, Church DN, Carmichael J, Murphy L, East J, Risby P, Kerr R, Chetty R, Wang LM. Screening for Lynch syndrome and referral to clinical genetics by selective mismatch repair protein immunohistochemistry testing: an audit and cost analysis. *J Clin Pathol.* 2015 Dec;68(12):1036–9.
10. Gould-Suarez M, El-Serag HB, Musher B, Franco LM, Chen GJ. Cost-effectiveness and diagnostic effectiveness analyses of multiple algorithms for the diagnosis of Lynch syndrome. *Dig Dis Sci.* 2014 Dec;59(12):2913–26.
11. Wang G, Kuppermann M, Kim B, Phillips KA, Ladabaum U. Influence of patient preferences on the cost-effectiveness of screening for Lynch syndrome. *Am J Manag Care.* 2012 May 1;18(5):e179-185.
12. Kilambi V, Johnson FR, González JM, Mohamed AF. Valuations of genetic test information for treatable conditions: the case of colorectal cancer screening. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2014 Dec;17(8):838–45.
13. Ladabaum U. Identifying persons with Lynch syndrome: why and how? *Dig Dis Sci.* 2014 Dec;59(12):2841–4.
14. Dinh TA, Rosner BI, Atwood JC, Boland CR, Syngal S, Vasen HFA, Gruber SB, Burt RW. Health benefits and cost-effectiveness of primary genetic screening for Lynch syndrome in the general population. *Cancer Prev Res Phila Pa.* 2011 Jan;4(1):9–22.



**SCARICA
LA BIBLIOGRAFIA
COMPLETA**

50

ANALISI ECONOMICA DI UN PERCORSO DI SCREENING PER LA SINDROME DI LYNCH

MIRATO AD UNA MIGLIORE PRESA IN CARICO
DEI PAZIENTI A RISCHIO DI SVILUPPO
DI CANCRO DEL COLON RETTO NEL SETTING
ASSISTENZIALE ITALIANO

Con il contributo
non condizionante di

