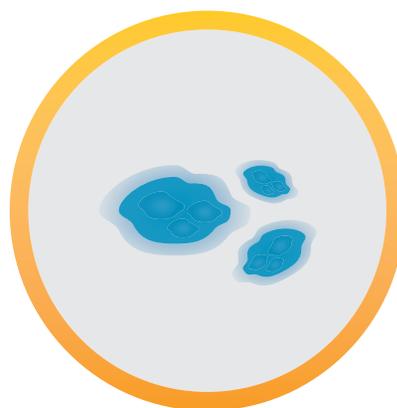
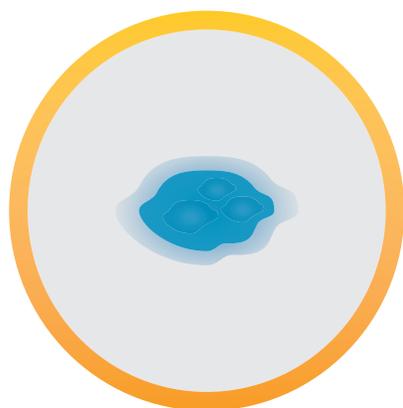


ANNO 2017 / SUPPLEMENTO 1

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Il Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale del
paziente con cheratosi attiniche singole o multiple



STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research



ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

www.clinicoeconomics.info

Direttore Responsabile
Marta Vinci

Project Assistants
Ersilia Miglioli
M. Chiara Valentino

Editor-in-Chief
Giorgio L. Colombo

Editorial Board

Alberto Aronica	Maurizio Manto
Giacomo M. Bruno	Chiara Ottolini
Mauro Caruggi	Martino Recchia
Davide Croce	Edgardo Somigliana
Mauro De Rosa	Enrico Torre
Sergio Di Matteo	Elena Varin
Franco Maggiolo	Pierluigi Viale

Progetto grafico e impaginazione

newattitude comunicazione



www.savestudi.it

© S.A.V.E. S.r.l. 2017

SUPPLEMENTO 1 / 2017 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - www.clinicoeconomics.info

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

Il Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale del paziente con cheratosi attiniche singole o multiple

Carmela Rinaldi^{1,2}, Alessandro Borghi³, Stefano Catrani⁴, Emi Dika⁵, Cristina Magnoni⁶, Davide Melandri⁷, Calogero Pagliarello⁸, Annalisa Patrizi⁹, Antonio Russo⁹, Vito Simonetti¹⁰, Ignazio Stanganelli¹¹, Sabina Vaccari¹², Annarosa Virgili¹³, Massimiliano Panella¹

¹ Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università degli Studi del Piemonte Orientale, Novara, Italia

² A.O.U. Maggiore della Carità, Novara, Italia

³ Dipartimento di Scienze Mediche, Sezione di Dermatologia e Malattie Infettive, Università di Ferrara, Ferrara, Italia

⁴ U.O. di Dermatologia, Ospedale Infermi, Rimini, Italia

⁵ Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale, Dermatologia, Università di Bologna, Bologna, Italia

⁶ Dipartimento di Dermatologia, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia

⁷ Dipartimento chirurgico e dei grandi traumi, Ospedale M. Bufalini, Cesena, Italia

⁸ Dipartimento di medicina e chirurgia, Università degli studi di Parma, Parma, Italia

⁹ Dipartimento di specialistica ambulatoriale, AUSL Romagna, Forlì, Italia

¹⁰ Skin Cancer Unit - ASMN IRCCS, Azienda USL di Modena e Reggio Emilia, Reggio Emilia, Italia

¹¹ Skin Cancer Unit - IRCCS IRST, Istituto Scientifico per lo Studio e la Cura dei Tumori, Meldola, Italia

¹² U.O. di Dermatologia, Policlinico S. Orsola- Malpighi, Bologna, Italia

¹³ Dipartimento di Scienze Mediche, Sezione di Dermatologia e Malattie Infettive, Università di Ferrara, Ferrara, Italia

Autore di riferimento

Dott.ssa Carmela Rinaldi | Università degli Studi del Piemonte Orientale | Dipartimento di Medicina Traslazionale
Via Solaroli 17 - 28100 Novara | Tel. 0321660635(682) | Mobile 3493659018 | cml.rinaldi@gmail.com

ABSTRACT

Actinic keratoses (AK) are intraepithelial skin neoplasms constituted by atypical proliferation of keratinocytes. They develop in photoexposed skin areas; they are considered cutaneous markers of chronic exposure to sunlight. The AK is the most common dysplastic lesions in humans, its incidence is increasing worldwide and is a common condition in the adult population, mainly after 50 years of age.

In the current Italian context healthcare spending is a strong economic pressure. Therefore, is appropriate to reflect on the sustainability of health services provided by the NHS and use effective instruments to ensure standards of care

ABSTRACT

La cheratosi attinica (AK) è una neoformazione cheratinocitaria della cute provocata dall'esposizione al sole a lungo termine. È accertato che l'AK sia la lesione displastica più frequente negli esseri umani e la sua incidenza è in aumento in tutto il mondo, tale incidenza aumenta con l'età ed è una condizione comune nella popolazione adulta di età superiore a 50 anni.

Nell'attuale contesto italiano, caratterizzato dalla crescente pressione economica esercitata dalla spesa sanitaria, è doveroso riflettere circa la sostenibilità dei servizi sanitari erogati da parte del Servizio Sanitario Nazionale

for all patients. The Integrated care pathways (ICPs) could be one of these. ICP is a complex intervention for the mutual decision making and organisation of care processes for a well-defined group of patients during a well-defined period. In order to deliver true integrated care, NHS modernisation techniques, clinical governance principles and acknowledged best practice on AK care have been applied to this project. Any good ICP should continue to evolve in accordance with new evidence and guidelines. This work contains information concerning the current evidence base for the management of AK. It is intended to support the ICP itself by providing easy and fast access to key evidence supporting decisions in the care pathway and supplements a flow chart illustrating the patient pathway and the required forms used in patient management.

KEY WORDS

Actinic keratoses, Integrated Care Pathways

ed utilizzare strumenti efficaci per assicurare standard di assistenza e cura omogenei a tutti i pazienti. Uno di questi strumenti potrebbe essere rappresentato dal Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale (PDTA), strumento che permette di facilitare un percorso integrato e di qualità per la presa in carico di una determinata tipologia di pazienti, in coerenza con le prove di efficacia disponibili.

Questo documento contiene le informazioni riguardanti le attuali conoscenze evidence-based per la gestione del paziente affetto da AK. Ha lo scopo di sostenere il PDTA stesso fornendo un facile e veloce accesso agli interventi chiave del percorso di cura e contiene un diagramma di flusso che illustra il percorso del paziente e gli interventi necessari per la gestione del paziente.

PAROLE CHIAVE

Cheratosi attinica, Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali

INTRODUZIONE

La *cura integrata* è diventata un concetto fondamentale per la gestione del paziente sin dalla fine degli anni '90. Tuttavia, nel modo in cui viene attualmente applicato, il concetto è spesso usato in modo errato. La vera *cura integrata* cerca di integrare checklist, standard, evidenze scientifiche e dati dei pazienti con attività di case-management e dati di outcomes.

Il PDTA è lo strumento che permette di facilitare un percorso integrato e di qualità per la presa in carico di una determinata tipologia di pazienti, in coerenza con le prove di efficacia disponibili.

Il PDTA è un intervento complesso per prendere decisioni ed organizzare in modo condiviso l'assistenza di un ben definito gruppo di pazienti in un intervallo di tempo precisato. Lo scopo di un PDTA è aumentare la qualità delle cure nel continuum dell'assistenza, migliorando gli esiti clinici risk-adjusted, promuovendo la sicurezza e aumentando la soddisfazione dei pazienti, e ottimizzando l'uso delle risorse.¹

I possibili vantaggi apportati dal PDTA sono: la riduzione della durata della degenza ospedaliera (ove previsto), la riduzione dei costi di cura del paziente, migliori outcomes per il paziente, una maggiore soddisfazione dei pazienti, il miglioramento della comunicazione tra il personale sanitario, l'incremento del coinvolgimento del paziente/accompagnatore e la riduzione del tempo speso per lavoro burocratico.

Il tipico PDTA comprende una mappa di processo che illustra il percorso del paziente per una condizione clinica definita, mostra in modo riassuntivo il documento e chiarisce quali sono gli interventi rilevanti basati su evidenze scientifiche in una serie di moduli che forniscono il controllo del processo di cura del paziente giorno per giorno.

Ogni buon PDTA dovrebbe continuare ad evolversi secondo le nuove evidenze scientifiche e le linee guida.

Il PDTA dovrebbe agevolare una regolare verifica del lavoro svolto, in modo da dimostrare un miglioramento

sia metodologico sia sui risultati delle cure. Molti progetti integrati di assistenza non riescono a raggiungere questi obiettivi e, in realtà, non sono altro che linee guida o protocolli con un nome diverso. Al fine di fornire una vera assistenza integrata, i principi di *clinical governance* e le migliori pratiche conosciute sono state applicate a questo progetto.

Questo documento contiene le informazioni riguardanti le attuali conoscenze evidence-based per la gestione del paziente affetto da AK. Ha lo scopo di sostenere il PDTA stesso fornendo un facile e veloce accesso agli interventi chiave del percorso di cura e contiene un diagramma di flusso che illustra il percorso del paziente e gli interventi necessari per la gestione del paziente.

Come mostrato nella mappa di processo, il PDTA comprende otto moduli, che sono progettati per seguire le potenziali fasi del percorso ambulatoriale di un paziente. Alcune sezioni sono comuni a più fasi (Figura 1). Le basi scientifiche saranno esposte prima di dettagliare le aree specifiche per ogni modulo.

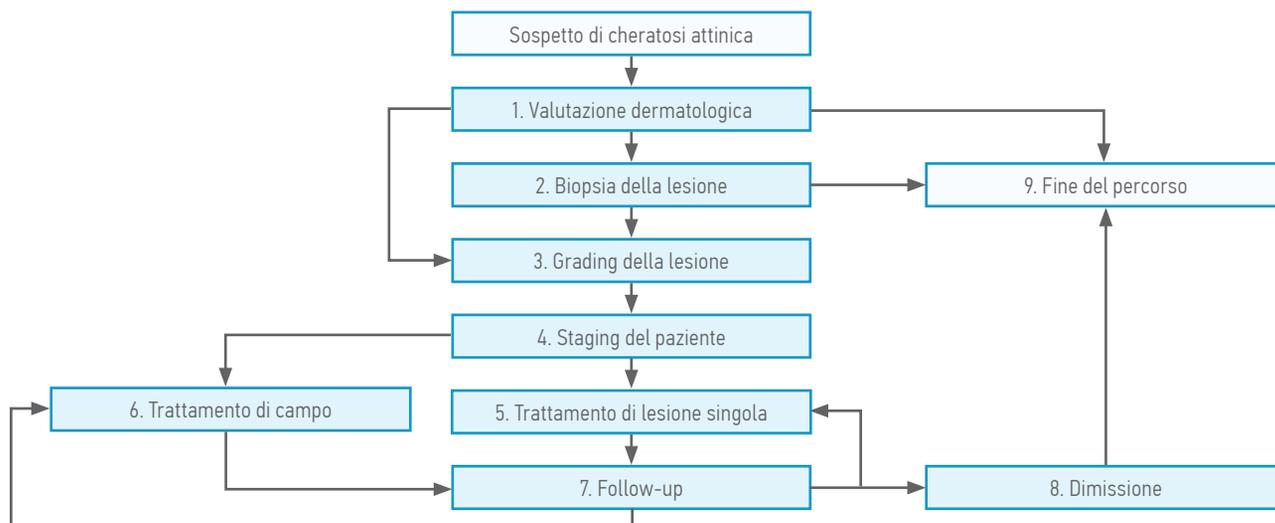
Ogni modulo fa riferimento ad una specifica scheda dalla compilazione semplice e fruibile (Immagini 1-14). Ogni scheda presentata potrà essere utilizzata per il modulo a cui si riferisce, per una corretta compilazione si suggerisce di compilarla in ogni sua parte inserendo il simbolo di spunta "✓" per confermare il campo e inserendo i dettagli relativi nelle caselle di riferimento. Ogni scheda contiene una checklist di processo che permette di spuntare i diversi items di processo così da avere sotto controllo le varie fasi effettuate.

Alla fine di ogni modulo sono riportate in modo sintetico le possibili criticità, le attività specifiche e alcuni possibili indicatori di conformità.

Questo PDTA sarà sottoposto in futuro ad un continuo processo di sviluppo attraverso il feedback degli esperti e la revisione periodica delle linee guida per riflettere sui cambiamenti da apportare.

FIGURA 1

Mapa di processo PDTA



MODULO 1 – VALUTAZIONE DERMATOLOGICA

RAZIONALE

La AK è una neof ormazione cheratinocitaria della cute provocata dall’esposizione al sole a lungo termine.²

In presenza di predisposizione genetica e di particolari fototipi cutanei le AK possono progredire nella forma invasiva del carcinoma squamo cellulare SCC.³

È accertato che la AK sia la lesione displastica più frequente negli esseri umani e la sua incidenza è in aumento in tutto il mondo,^{4,5} tale incidenza aumenta con l’età ed è una condizione comune nella popolazione adulta di età superiore a 50 anni.⁶

Un paziente con AK multiple ha il 10% di possibilità che una delle lesioni evolva in SCC nell’arco di 10 anni⁷ e una possibilità che varia dal 5% al 20% che una delle lesioni evolva in SCC in un tempo compreso tra 10 e 25 anni.⁸

Un concetto ragionevole ed economico per la stratificazione del rischio del paziente con AK è quello di “lesion density”: un cut-off di almeno tre lesioni per 25 cm² di cute dovrebbe far scattare la necessità di terapie dirette al campo.⁹

La AK si manifesta in sedi corporee esposte al sole sotto forma di papule, chiazze o placche squamose di colore variabile dal rosa al rosso al rosso-bruno, spesso circoscritte e con diametro variabile da pochi millimetri ad alcuni centimetri. I pazienti possono presentare una lesione unica e ben definita oppure lesioni multiple meno definite che coprono una vasta area cutanea. La maggior parte delle lesioni sono asintomatiche, ma alcune sono causa di prurito o di una sensazione di bruciore.¹⁰

Ogni singola lesione può evolvere in tre modi: presenterà una remissione spontanea,¹¹ resterà stabile senza ulteriore progressione, o si trasformerà in SCC che può raramente dare metastasi.¹²

La diagnosi si basa sulla valutazione clinica del paziente, sulla valutazione dermatoscopica delle lesioni, dei fattori di rischio ed eventualmente sull’istologia.¹³

Non vi è un solo aspetto istologico della AK. All’esame istopatologico la AK è caratterizzata da una proliferazione di cheratinociti atipici a livello dello strato basale, associata ad un assottigliamento o iperplasia dell’epidermide, rispettivamente nelle forme clinicamente atrofiche e ipertrofiche ed una marcata elastosi solare nel derma papillare e medio, se insorti su cute fotosposta.¹³

Poiché non è possibile prevedere con certezza il rischio di progressione a SCC invasivo, bisogna intervenire sia in senso terapeutico, trattando tutta l'area interessata,¹⁴ sia in senso preventivo, riducendo i fattori di rischio.¹⁵

Dal punto di vista clinico, la AK è diagnosticata clinicamente e tramite la dermatoscopia in presenza delle lesioni ipercheratosiche tipiche su superfici esposte al sole come il viso, il cuoio capelluto calvo, il dorso della mano, l'avambraccio e le gambe. Quando, clinicamente, vi è il sospetto di un SCC, l'esame istopatologico di un campione ottenuto tramite biopsia è necessario al fine di escluderlo.^{16,17}

OBIETTIVI

- » Confermare la diagnosi di AK, escludendo un altro non-melanoma skin cancer (NMSC) o un melanoma maligno (MM), escludere lesioni di altre patologie cutanee benigne e non;
- » Definire l'eventuale bisogno di approfondimento diagnostico con istologia (Modulo 2);
- » Informare il paziente;
- » Definire la sede dell'eventuale prelievo biotico (Reperto fotografico);
- » Programmare l'esame istologico.

IMPLEMENTAZIONE

Questo modulo è stato progettato per essere utilizzato come primo passo nel percorso di cura del paziente. Una volta che si ha il sospetto che un paziente adulto abbia una AK potrà essere utilizzato questo modulo per completare la diagnosi e iniziare qualsiasi trattamento richiesto.

A seguito del completamento di questo modulo si potrà proseguire con il Modulo 2 (nel caso vi sia bisogno di conferma biotica della diagnosi) o direttamente con il Modulo 3 per il grading della lesione. Qualora il sospetto diagnostico non fosse confermato si potrà procedere

alla conclusione del percorso con il Modulo 8.

Saranno inclusi i pazienti con almeno una lesione eritematosa con o senza ipercheratosi, persistente per almeno tre mesi in area foto-esposta, con o senza segni di foto-danneggiamento.

Questa prima fase avrà successo se tutte le parti del modulo, quali anamnesi dettagliata, esame obiettivo e dermatoscopico, eventuale prenotazione della biopsia e definizione della relativa sede, colloquio informativo con il paziente e fotografia della lesione, saranno rispettate e portate a termine. È suggerita la valutazione di eventuali criticità, quali l'eventuale creazione di un opuscolo informativo, la difficoltà di comunicazione con pazienti anziani e i diversi tempi di accesso alla biopsia (lungi in alcuni centri).

INDICATORI

Un potenziale indicatore di conformità del processo di "valutazione dermatologica" è la proporzione di AK riscontrate nell'esame istologico (numeratore del rapporto) rapportate al totale delle lesioni maligne (carcinomi basocellulari, spinocellulari franchi ed infiltranti e melanomi con o senza regressione) biopsiate (denominatore del rapporto). Tale rapporto si approssimerebbe all'unità nel caso il dermatologo stimi correttamente il 100% delle lesioni da sottoporre a biopsia come AK e invece tenderebbe a zero nel caso in cui il dermatologo invii per biopsia lesioni francamente maligne, fornendo un utile indicatore per valutare il processo diagnostico e migliorarlo nel tempo.

Le Immagini 1-3 riportano una miniatura della scheda 1 - Valutazione dermatologica e biopsia della lesione.

MODULO 2 – BIOPSIA DELLA LESIONE

RAZIONALE

La diagnosi di AK si basa sugli aspetti clinici tipici. La conferma istologica è necessaria quando esistano dubbi o quando vengano prese in considerazione forme particolari di trattamento.¹⁸

IMMAGINI 1-3

Miniature della scheda 1:
Valutazione dermatologica e
biopsia della lesione

PDITA del paziente con cheratosi attiniche singole o multiple

Nome del paziente		Data di nascita		Luogo di nascita	
Contatto telefonico		Indirizzo		Codice fiscale	
Struttura di cura		Specialista		Medico di famiglia	

SCHEDA 1
Modulo 1 e 2 - Valutazione dermatologica e biopsia della lesione

Esame obiettivo e valutazione clinica

Storia sociale e circostanze		Segni e sintomi	
Co-morbidità:		Terapia assunta:	
Esami di laboratorio		Pressione arteriosa e frequenza cardiaca	
Presenza di lesioni benigne e non neoplastiche			
Presenza di un NMSC e MM			
Presenza di cheratosi attinica (sede e descrizione)			
La lesione riscontrata non ha bisogno di approfondimento diagnostico con istologia		Bisogno di approfondimento diagnostico con istologia	Pattern clinico-dermatoscopico di cheratosi attinica di grado 3 Lesione resistente e/o recidivante dopo trattamento medico adeguato
Fattori di rischio	Età superiore ai 50 anni Esposizione prolungata agli UV Fototipo 1 o 2 Immunodepressione/Trapianto d'organo Familiarità per NMSC Esposizione a radiazioni ionizzanti e/o fattori chimici Fumo di tabacco	NOTE:	
Firma:	Ruolo:	Data:	Data inizio inserimento dati: Page 2 of 15

PDITA del paziente con cheratosi attiniche singole o multiple

Nome del paziente		Data di nascita		Luogo di nascita	
Contatto telefonico		Indirizzo		Codice fiscale	
Struttura di cura		Specialista		Medico di famiglia	

Informazioni del paziente

Esame obiettivo e valutazione clinica		NOTE:	
Storia sociale e circostanze			
Co-morbidità:			
Esami di laboratorio			
Presenza di lesioni benigne e non neoplastiche			
Presenza di un NMSC e MM			
Presenza di cheratosi attinica (sede e descrizione)			
La lesione riscontrata non ha bisogno di approfondimento diagnostico con istologia		Bisogno di approfondimento diagnostico con istologia	Pattern clinico-dermatoscopico di cheratosi attinica di grado 3 Lesione resistente e/o recidivante dopo trattamento medico adeguato
Fattori di rischio	Età superiore ai 50 anni Esposizione prolungata agli UV Fototipo 1 o 2 Immunodepressione/Trapianto d'organo Familiarità per NMSC Esposizione a radiazioni ionizzanti e/o fattori chimici Fumo di tabacco	NOTE:	
Firma:	Ruolo:	Data:	Data inizio inserimento dati: Page 2 of 15

PDITA del paziente con cheratosi attiniche singole o multiple

Nome del paziente		Data di nascita		Luogo di nascita	
Contatto telefonico		Indirizzo		Codice fiscale	
Struttura di cura		Specialista		Medico di famiglia	

Valutazione e decisione clinica

Storia sociale e circostanze		Segni e sintomi	
Co-morbidità:		Terapia assunta:	
Esami di laboratorio		Pressione arteriosa e frequenza cardiaca	
Presenza di lesioni benigne e non neoplastiche			
Presenza di un NMSC e MM			
Presenza di cheratosi attinica (sede e descrizione)			
La lesione riscontrata non ha bisogno di approfondimento diagnostico con istologia		Bisogno di approfondimento diagnostico con istologia	Pattern clinico-dermatoscopico di cheratosi attinica di grado 3 Lesione resistente e/o recidivante dopo trattamento medico adeguato
Fattori di rischio	Età superiore ai 50 anni Esposizione prolungata agli UV Fototipo 1 o 2 Immunodepressione/Trapianto d'organo Familiarità per NMSC Esposizione a radiazioni ionizzanti e/o fattori chimici Fumo di tabacco	NOTE:	
Firma:	Ruolo:	Data:	Data inizio inserimento dati: Page 2 of 15

Diagnosi differenziale tra AK e le seguenti lesioni: melanoma, cheratosi seborroica, lentigo maligna, altro carcinoma intraepidermico, carcinoma squamocellulare invasivo, carcinoma a cellule basali superficiale o pigmentato.

Classificazione delle AK in base alle caratteristiche istologiche:⁵ iperplastica, atrofica, bowenoide, acantolitica, epidermolitica, lichenoidale, pigmentata.

Caratteristiche istopatologiche delle lesioni della AK: lesioni precoci e lesioni completamente sviluppate. Lesioni precoci: cheratinociti focalmente atipici (grandi nuclei pleomorfi, nuclei ipercromatici) nello strato basale dell'epidermide, affollamento dei nuclei, alternanza di orto- e para-cheratosi, elastosi attinica. Lesioni completamente sviluppate: iperplasia (o talvolta atrofia)

dell'epidermide, creste disposte in colonne, alternanza di orto- e para-cheratosi, cellule neoplastiche con acrosiringia e acrotrichia, cheratinociti epidermici atipici coinvolgono principalmente la metà inferiore dell'epidermide, talvolta con coinvolgimento focale dell'intero spessore dell'epidermide, cheratinociti atipici che si estendono lungo epiteli annessiali, cellule discheratosiche e figure mitotiche, elastosi attinica, infiltrato linfocitario di entità variabile.

Dal punto di vista istologico, la AK è caratterizzata da paracheratosi, con scomparsa del sottostante strato granuloso e variabile ispessimento epidermico con formazione di creste irregolari. Più raramente l'epidermide è assottigliata.

In tutti i casi c'è una perdita della normale disposizione

in strati delle cellule che compongono l'epidermide con colonizzazione degli strati più profondi da parte di cheratinociti atipici con differenziazione squamosa. Queste hanno taglia voluminosa, nuclei irregolari, spesso con nucleolo prominente. Frequenti sono le mitosi. Alcune di queste cellule mostrano segni di discheratosi, con citoplasma intensamente eosinofilo e omogeneo.

Anche le cellule dello strato spinoso sono dismorfiche, talora discheratosiche, con nucleo vescicoloso, nucleolato, ma generalmente non ipercromatico. Caratteristico della AK è l'alternarsi di atrofia e iperplasia dello strato spinoso.

Quadri di iperplasia melanocitaria e/o lentiggini solari possono essere osservati nella cute limitrofa. Le fibre del collagene tendono ad orizzontalizzarsi nel derma e fenomeni di elastosi solari sono frequenti in sedi fotoesposte. Il derma sottostante la lesione è costantemente sede di flogosi cronica a ricca componente plasmacellulare e localizzazione perivascolare.

In qualunque momento della sua storia naturale la neoplasia può superare la membrana basale ed evolvere in un SCC invasivo.¹⁴

OBIETTIVI

- » Informare il paziente;
- » Verificare la sede e l'area della lesione da biopsiare (visionare immagini cliniche);
- » Effettuare il prelievo bioptico;
- » Confermare o escludere NMSC e MM;
- » Seguire la tempestività referto istologico (si raccomanda di non superare 4 settimane);
- » Verificare la consegna del referto al paziente.

IMPLEMENTAZIONE

Questo modulo è stato progettato per essere utilizzato come riferimento per il paziente per cui sia necessa-

ria la conferma istologica della diagnosi. A seguito del completamento di questo modulo si potrà proseguire con il Modulo 3 (Grading della lesione). Qualora il sospetto diagnostico non fosse confermato si potrà procedere alla conclusione del percorso con il Modulo 8.

Dopo aver informato accuratamente il paziente ed aver accertato che quest'ultimo abbia compreso le informazioni ricevute, si potrà procedere con l'effettuazione della biopsia. Al termine della biopsia, dopo aver informato il paziente (o il *caregiver*) sulla modalità di gestione della medicazione, si potrà fissare l'appuntamento successivo per la consegna del referto istologico e per l'eventuale prosecuzione del percorso di cura.

Questa seconda fase avrà successo se tutte le parti del modulo, quali la valutazione dell'area da biopsiare, la corretta esecuzione del prelievo bioptico, il corretto invio del campione prelevato, l'informazione al paziente e la verifica dell'effettivo invio del referto, saranno rispettate e portate a termine. È suggerita la valutazione di eventuali criticità, quali la possibilità che il paziente non porti tutta la documentazione, la variabilità dei tempi di refertazione e la difficoltà di programmazione della fase successiva.

INDICATORI

Potenziati indicatori di conformità del processo di "Biopsia della lesione" sono il numero di pazienti sottoposti a biopsia entro 30 giorni (in caso di sospetto di SCC) dalla richiesta e i tempi di refertazione dell'esame istologico.

MODULO 3 - GRADING DELLA LESIONE

RAZIONALE

Sono stati proposti diversi schemi di classificazione per la suddivisione in categorie delle AK, in qualità di guida alla diagnosi e al trattamento.

Uno dei sistemi di classificazione, proposto da Cockrell, prevede tre gradi di AK e si basa sulle caratteristiche cliniche ed istologiche della patologia:¹⁶

» Grado I

Clinica: macchie o chiazze rosa, leggermente ruvide, non ipercheratosiche in ambito di cute foto-danneggiata.

Istologia: atipia dei cheratinociti localizzati nel terzo inferiore dell'epidermide.

» Grado II

Clinica: papule rosa-rosse con superficie ruvida e desquamante su cute foto-danneggiata.

Istologia: atipia localizzata dei cheratinociti di almeno i due terzi inferiori dell'epidermide; ipercheratosi localizzata.

» Grado III

Clinica: placche rosse, di consistenza dura ed esfolianti su cute fortemente foto-danneggiata. Lesioni a volte pigmentate (di colorito bruno).

Istologia: proliferazione diffusa di cheratinociti atipici che coinvolge tutto lo spessore dell'epidermide. Alcune atipie possono coinvolgere le strutture annessiali (come i follicoli piliferi, le ghiandole sudoripare e quelle sebacee).

La AK può quindi presentarsi come lesione singola o, più frequentemente, come lesioni multiple su cute foto-danneggiata, con diffuse alterazioni neoplastiche dei cheratinociti nell'ambito di un contesto noto come campo di cancerizzazione.

Questo concetto fu sviluppato per la prima volta da Slaughter¹⁹ per spiegare sia l'elevato tasso di recidive locali dopo terapia, sia lo sviluppo di neoplasie primitive multiple in un'area di cellule geneticamente alterate.

Il campo di cancerizzazione è stato descritto in diversi distretti, come la regione testa/collo, i polmoni, la vulva, l'esofago, la cervice uterina, le mammelle, il colon, la vescica e la cute.¹⁴

Il termine è utilizzato, per la cute, per indicare vaste aree di lesioni attiniche dove cellule geneticamente alterate, ma istologicamente senza atipie, precedono lo sviluppo di una neoplasia e si affiancano a cellule maligne già presenti.²⁰

All'interno di un campo di cancerizzazione non è possibile prevedere quale lesione progredirà nella forma invasiva né in quali tempi,^{18,21} quindi il trattamento non deve essere limitato alle singole lesioni, ma deve essere esteso a tutto il campo nel quale si sono sviluppate¹⁴ per prevenire la progressione in SCC.²²

OBIETTIVI

- » Valutare il numero e le sedi delle lesioni;
- » Definire il grading I, II e III e la proporzione correlata (prevalenza di lesioni I, II o III);
- » Valutare l'estensione del campo di cancerizzazione.

IMPLEMENTAZIONE

Questa fase, che potrà essere svolta contestualmente alla prima valutazione dermatologica o anche in seguito all'esecuzione del prelievo bioptico, è strettamente collegata alla fase successiva (Staging del paziente).

Il grading si basa sulla valutazione clinica e/o istopatologica delle lesioni e dell'eventuale campo di cancerizzazione.

Questo modulo è progettato per essere utilizzato come passo successivo alla prima valutazione dermatologica (Modulo 1) e all'eventuale esito dell'esame istopatologico (Modulo 2).

Dopo la conferma di diagnosi di AK potrà essere utilizzato questo modulo per stabilire il grado della lesione in modo da proseguire con lo staging completo del paziente (Modulo 4) e per il successivo trattamento adeguato delle lesioni o del campo di cancerizzazione (Moduli 5 e 6).

Questa terza fase avrà successo se tutte le parti del modulo, quali la valutazione del referto istologico, la

valutazione del campo di cancerizzazione e la valutazione dell'aderenza del paziente, saranno rispettate e portate a termine. È suggerita la valutazione di eventuali criticità, quali la possibilità che il referto conclusivo della visita non sia standardizzato lasciando così dei campi aperti.

INDICATORI

Potenziale indicatore di conformità di stratificazione dei pazienti, per livello di rischio, è l'utilizzo del concetto di "lesion density", un cut-off di almeno tre lesioni per 25 cm² di cute dovrebbe far scattare la necessità di terapie di campo-diretto.⁹

Di seguito le Immagini 4-6 che riportano una miniatura della scheda 2 – Grading della lesione e staging del paziente.

IMMAGINI 4-6
Miniature della **scheda 2:**
Grading della lesione e
staging del paziente

MODULO 4 – STAGING DEL PAZIENTE

RAZIONALE

Le AK insorgono frequentemente su cute fotoesposta e fra i fattori di rischio più studiati annoveriamo i raggi UV, i raggi X e l'esposizione a sostanze chimiche che, in presenza di predisposizione genetica e di particolari fototipi cutanei, possono progredire nella forma invasiva del SCC.^{3,23} Nonostante l'alta prevalenza di AK e il rischio di progressione in SCC, il paziente affetto da AK è generalmente poco consapevole.²⁴

La valutazione dei costi della AK per il paziente e la società è spesso sottovalutata. Per i pazienti, l'onere può essere sia personale sia finanziario. La AK pregiudica la qualità di vita del paziente in termini di segni e sinto-

PDTA del paziente con cheratosi attiniche singole o multiple

Nome del paziente	Data di nascita	Luogo di nascita	
Contatto telefonico	Indirizzo	Codice fiscale	
Struttura di cura	Specialista	Medico di famiglia	

SCHEDA 2
Modulo 3 e 4 - Grading della lesione e Staging del paziente

Valutazione delle lesioni

Lesione 1	Sede:	Forma:	Colore:	Dimensione:	Grading:
Lesione 2	Sede:	Forma:	Colore:	Dimensione:	Grading:
Lesione 3	Sede:	Forma:	Colore:	Dimensione:	Grading:
Lesione 4	Sede:	Forma:	Colore:	Dimensione:	Grading:
Lesione 5	Sede:	Forma:	Colore:	Dimensione:	Grading:

Valutazione eventuale campo di cancerizzazione

Lesione 1	Valutazione eventuale campo di cancerizzazione:
Lesione 2	Valutazione eventuale campo di cancerizzazione:
Lesione 3	Valutazione eventuale campo di cancerizzazione:
Lesione 4	Valutazione eventuale campo di cancerizzazione:
Lesione 5	Valutazione eventuale campo di cancerizzazione:

Valutazione fattori di rischio

Fattori di rischio	Età superiore ai 50 anni
	Esposizione prolungata agli UV
	Fototipo 1 o 2
	Immunodepressione/Traipianto d'organo
	Familiarità per NMSC
	Esposizione a radiazioni ionizzanti e/o fattori chimici
	Fumo di tabacco

Firma: _____ Ruolo: _____ Data: _____ Data inizio inserimento dati: _____

Page 5 of 15

PDTA del paziente con cheratosi attiniche singole o multiple

Nome del paziente	Data di nascita	Luogo di nascita	
Contatto telefonico	Indirizzo	Codice fiscale	
Struttura di cura	Specialista	Medico di famiglia	

Valutazione delle lesioni

Lesione 1	Sede:	Forma:	Colore:	Dimensione:	Grading:
Lesione 2	Sede:	Forma:	Colore:	Dimensione:	Grading:
Lesione 3	Sede:	Forma:	Colore:	Dimensione:	Grading:
Lesione 4	Sede:	Forma:	Colore:	Dimensione:	Grading:
Lesione 5	Sede:	Forma:	Colore:	Dimensione:	Grading:

Valutazione eventuale campo di cancerizzazione

Lesione 1	Valutazione eventuale campo di cancerizzazione:
Lesione 2	Valutazione eventuale campo di cancerizzazione:
Lesione 3	Valutazione eventuale campo di cancerizzazione:
Lesione 4	Valutazione eventuale campo di cancerizzazione:
Lesione 5	Valutazione eventuale campo di cancerizzazione:

Valutazione fattori di rischio

Fattori di rischio	Età superiore ai 50 anni
	Esposizione prolungata agli UV
	Fototipo 1 o 2
	Immunodepressione/Traipianto d'organo
	Familiarità per NMSC
	Esposizione a radiazioni ionizzanti e/o fattori chimici
	Fumo di tabacco

Firma: _____ Ruolo: _____ Data: _____ Data inizio inserimento dati: _____

Page 5 of 15

PDTA del paziente con cheratosi attiniche singole o multiple

Nome del paziente	Data di nascita	Luogo di nascita	
Contatto telefonico	Indirizzo	Codice fiscale	
Struttura di cura	Specialista	Medico di famiglia	

Valutazione e decisione clinica

Indicazione dermatologica	Var di Modulo 1	SCC
Risposta alla terapia	Var di Modulo 2	
Indicazione trattamento di	Aggiorna Modulo 1	
Indicazione trattamento di	Aggiorna Modulo 2	
Indicazione clinica	Var di Modulo 1	
Decisione	Var di Modulo 4	

Checklist di processo

Procedura appropriata prescritta	Paziente informato	Valutazione grading della lesione	Valutazione fattori di rischio effettuata
Paziente informato e consenziente	Esposizione del paziente nelle lesioni sulla paziente effettuata	Valutazione grading della lesione e/o fattori di rischio effettuata	Decisione di processo staging effettuata (trattamenti Modulo 3)

Firma: _____ Ruolo: _____ Data: _____ Data inizio inserimento dati: _____

Page 5 of 15

mi fisici come prurito, bruciore e depigmentazione.^{25,26} Inoltre può intervenire anche un impatto psicologico, infatti può esserci una diminuzione del senso globale di benessere e una perdita di fiducia in se stessi.²⁶

Solitamente per la AK non c'è degenza ospedaliera, tuttavia, i costi di servizi, trattamenti e visite mediche, possono essere costosi se non sono totalmente rimborsabili.²⁵

Affinché il trattamento delle AK abbia successo il colloquio medico-paziente, sul piano del trattamento, è fondamentale. Il medico deve essere consapevole delle aspettative del paziente e garantire che il paziente comprenda quale sarà il trattamento e i suoi possibili effetti collaterali, migliorando di conseguenza l'aderenza complessiva. A causa della natura ricorrente delle AK i pazienti dovrebbero mantenere un costante dialogo con il proprio medico di base o il loro dermatologo.²⁷

OBIETTIVI

- » Valutare i fattori di rischio;
- » Valutare il livello di fotodanneggiamento;
- » Valutare l'impatto delle lesioni sul paziente (sintomatologia);
- » Valutare la risposta a precedenti trattamenti;
- » Informare il paziente e valutare la sua consapevolezza e motivazione;
- » Programmare le visite successive.

IMPLEMENTAZIONE

Questo modulo è stato progettato per essere utilizzato come passo immediatamente successivo al grading della lesione (Modulo 3).

Dopo la conferma di diagnosi di AK e il grading della lesione si potrà procedere con la valutazione dei fattori di rischio e con la valutazione del fotodanneggiamento. In questa fase si cercherà di comprendere qual è l'impatto

delle lesioni sul paziente (sintomatologia), se è già stato precedentemente trattato con terapie per le stesse lesioni; quindi si potrà valutare il grado di aderenza al trattamento.

Si potrà passare alla fase di impostazione vera e propria del piano di trattamento (Modulo 5 o Modulo 6).

Questa quarta fase avrà successo se tutte le parti del modulo, quali la valutazione dei fattori di rischio, del fotodanneggiamento e della risposta ai trattamenti precedenti, saranno rispettate e portate a termine. È suggerita la valutazione di eventuali criticità, quali la possibilità che alcuni farmaci eleggibili non siano in commercio in Italia.

INDICATORI

Potenziati indicatori di conformità del processo di "Staging del paziente" sono la valutazione delle aree fotodanneggiate e il numero di pazienti a cui è stata fatta una valutazione dei fattori di rischio.

MODULO 5 – TRATTAMENTO DI LESIONE SINGOLA

RAZIONALE

Gli interventi su lesione singola e di campo devono essere ottimizzate utilizzando il trattamento più appropriato in base all'estensione e al tipo di AK. La rimozione delle lesioni, la prevenzione della loro ricorrenza insieme alla presentazione di modalità di trattamento evidence-based si propone di ridurre la percentuale di pazienti con progressione di AK a SCC invasivo.^{28,29}

Dunque il trattamento della AK è sempre consigliabile, infatti non ci sono predittori clinici affidabili per distinguere una AK che evolverà in SCC da una che non lo diventerà.^{8,30}

Studi clinici e di laboratorio dimostrano l'importanza della prevenzione nei tumori cutanei. Pertanto, un primo passo importante è l'informazione della popolazione circa l'uso di filtri solari, che hanno dimostrato di ridurre la AK e il SCC.^{30,31} Tuttavia, l'attuale prevalenza

di AK dimostra che la prevenzione primaria da sola può non essere sufficiente.

L'aderenza al piano terapeutico è un elemento fondamentale per il successo del trattamento. La conoscenza circa gli interventi proposti, compresi gli effetti prevedibili, gli effetti avversi, la durata e le possibili alternative è indispensabile nella comunicazione con i pazienti. L'utilizzo di linee guida evidence-based può aiutare i pazienti a prendere decisioni consapevoli e, di conseguenza, migliorare l'aderenza del paziente al proprio piano terapeutico.²⁹

Di seguito una panoramica delle raccomandazioni evidence-based recentemente pubblicate (Figura 2) e la recente nota dell'Aifa n. 95³² che riguarda la rimborsabilità dei farmaci indicati per il trattamento topico della AK (Figura 3).

OBIETTIVI

- » Valutare la corretta indicazione al trattamento;
- » Definire la strategia terapeutica appropriata;
- » Valutare la possibile aderenza del paziente per la terapia proposta;
- » Valutare la possibile aderenza del paziente al trattamento;
- » Presentare i metodi di trattamento utilizzabili e la loro raccomandazione secondo recenti linee guida europee;
- » Controllare la corretta esecuzione del trattamento;
- » Informare il paziente;
- » Procedere alla documentazione fotografica;
- » Programmare le visite successive.

IMPLEMENTAZIONE

Dopo la conferma di diagnosi di AK, il successivo *grading* della lesione e lo *staging* del paziente si potrà

procedere con l'impostazione del trattamento della lesione.

Questo modulo è stato progettato per essere utilizzato come passo immediatamente successivo allo *staging* del paziente (Modulo 4). Potrà essere completato nel caso in cui il paziente presenti meno di tre lesioni palpabili o visibili per 25 cm² di cute. Nel caso in cui le lesioni fossero almeno tre per 25 cm² di cute con aree contigue di ipercheratosi e danno attinico cronico, si potrà compilare il piano di trattamento di campo di cancerizzazione (Modulo 6).

Il modulo permette di valutare l'opportunità dell'indicazione al trattamento, inoltre consente la valutazione dell'adeguatezza del paziente ad eseguire/sottoporsi al trattamento e di avere una sintesi dei trattamenti raccomandati, suggeriti o non raccomandati dalla recente letteratura.

Terminato questo modulo si potrà procedere con la fase di follow up (Modulo 7).

Questa quinta fase avrà successo se tutte le parti del modulo, quali la valutazione dell'idoneità del paziente al trattamento, l'impatto economico della terapia sul paziente e l'informazione dettagliata del paziente, saranno rispettate e portate a termine. È suggerita la valutazione di eventuali criticità, quale la possibilità che il paziente non riesca ad effettuare correttamente la terapia.

INDICATORI

Un potenziale indicatore di conformità di processo di "trattamento di lesione singola" potrebbe essere misurare il numero di pazienti che hanno effettuato il trattamento sul numero di pazienti individuati candidati al trattamento. Tale rapporto valuterà in che misura si riesce ad educare il paziente ad effettuare la cura a casa e a superare le difficoltà ad eseguire il trattamento.

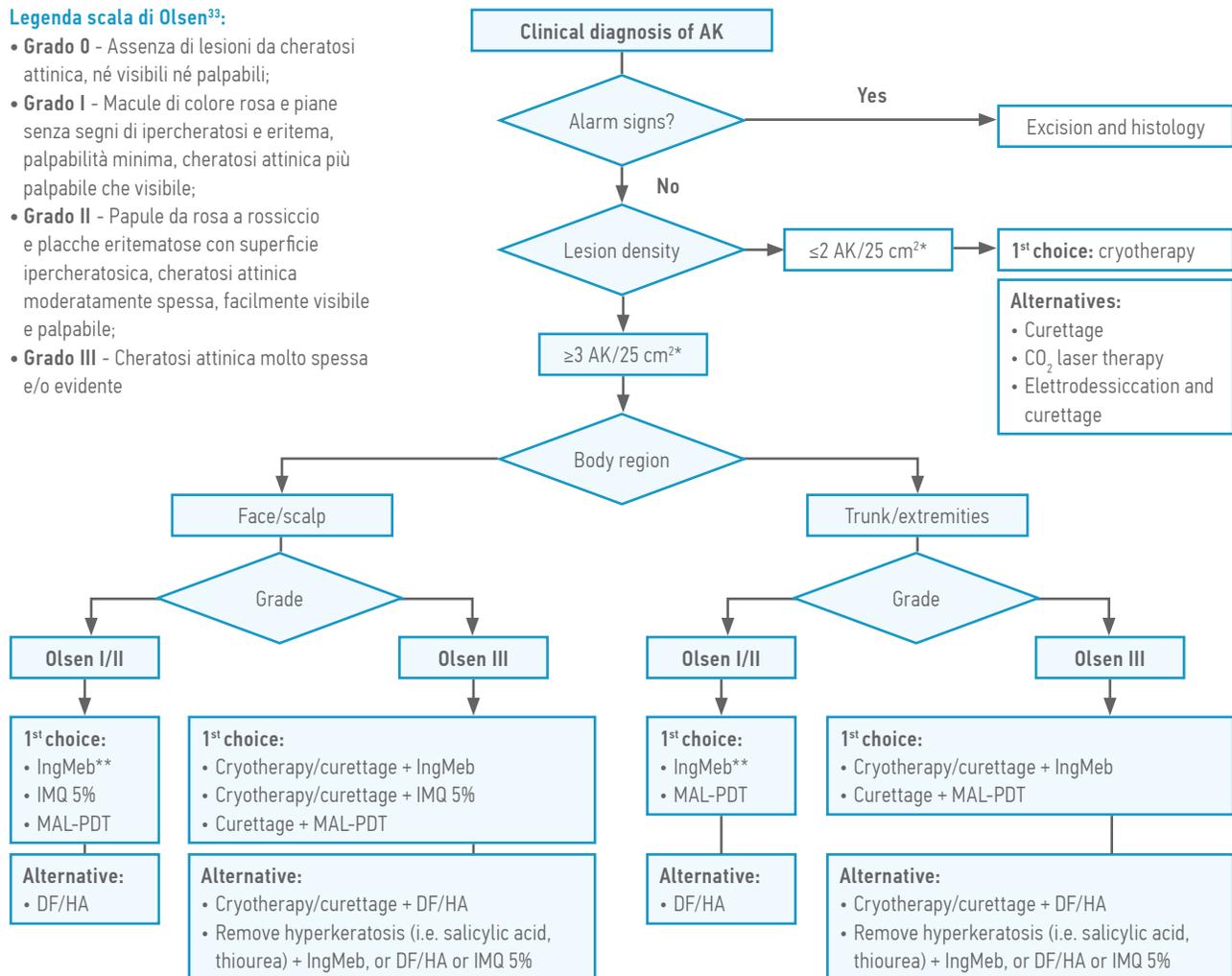
Le immagini 7-10 riportano una miniatura della scheda 3 – Trattamento di lesione singola o trattamento di campo.

FIGURA 2

Raccomandazioni per il trattamento di AK⁹

Legenda scala di Olsen³³:

- **Grado 0** - Assenza di lesioni da cheratosi attinica, né visibili né palpabili;
- **Grado I** - Macule di colore rosa e piane senza segni di ipercheratosi e eritema, palpabilità minima, cheratosi attinica più palpabile che visibile;
- **Grado II** - Papule da rosa a rossiccio e placche eritematose con superficie ipercheratosica, cheratosi attinica moderatamente spessa, facilmente visibile e palpabile;
- **Grado III** - Cheratosi attinica molto spessa e/o evidente



* Field-directed therapies may also be considered for a large single lesion when its borders cannot be delimited accurately or in patients who faded previous treatments with cryotherapy (i.e. recurrence in the same area within 12 months). ** Single or multiple cycles depending on the extent of the affected area. **NOTA:** secondo il parere degli esperti a questa figura sarebbe doveroso aggiungere anche Imiquimod 3.75% per localizzazioni al viso e/o cuoio capelluto.

MODULO 6 – TRATTAMENTO DEL CAMPO DI CANCERIZZAZIONE

RAZIONALE

Il concetto di campo di cancerizzazione fu proposto da Slaughter nello studio sui carcinomi squamosi orali. Le conclusioni sulle chiazze multifocali delle malattie precancerose, sui tessuti anomali circostanti i tumori, sulle molteplici localizzazioni dei tumori primari e sulla recidiva del tumore dopo resezione chirurgica, sug-

gerivano che vi fosse un campo di cellule displastiche potenzialmente maligne.¹⁹ Da allora, moderne tecniche molecolari sono state utilizzate per stabilire un modello su base genetica per questo e molti altri tipi di cancro, tra cui i tumori cutanei maligni.³⁴⁻³⁶

Il campo di cancerizzazione inizia da una singola cellula epiteliale, che subisce una o più mutazioni genetiche che le consentono un vantaggio di crescita rispetto alle cellule circostanti. La cellula si divide poi, formando una chiazza di cellule figlie che si spostano nell'epitelio nor-

FIGURA 3

Nota Aifa n. 95 riguardo la rimborsabilità dei farmaci indicati per il trattamento topico della AK³²

Farmaci per:

- **la cheratosi attinica:**
 - diclofenac 3% in ialuronato di sodio
- **la cheratosi attinica non ipercheratosica non ipertrofica:**
 - Imiquimod crema 3,75%
 - Ingenolo mebutato gel

La prescrizione a carico del SSN dei farmaci topici per la cheratosi attinica è limitata ai pazienti adulti immunocompetenti con lesioni multiple in numero ≥ 6 .

Per localizzazioni al viso e/o al cuoio capelluto:

- Diclofenac 3% in ialuronato di sodio[#]
- Imiquimod 3,75%
- Ingenolo mebutato*

Per localizzazioni al tronco e/o alle estremità:

- Diclofenac 3% in ialuronato di sodio[#]
- Ingenolo mebutato*

[#] non devono essere applicati più di 8 g al giorno

* ogni singolo trattamento può interessare al massimo 2 superfici non contigue ognuna di dimensioni fino a 25 cm²

La scelta di iniziare un trattamento farmacologico in alternativa ad un trattamento fisico (crioterapia e curettage) dovrà tener conto della possibilità di una corretta somministrazione e gestione degli eventi avversi. Non sono attualmente disponibili confronti diretti tra i trattamenti farmacologici topici che consentano di definire la superiorità di un farmaco rispetto all'altro; la scelta del trattamento dovrà considerare le caratteristiche dei pazienti in rapporto ai criteri di reclutamento degli studi clinici, i dati di sicurezza disponibili, le criticità e i tempi della somministrazione in termini di modalità di utilizzo e in rapporto all'obiettivo clinico.

I Pazienti per ogni trattamento scelto dovranno essere edotti dei benefici e dei rischi.

IMMAGINI 7-10

Miniature della **scheda 3:**
Trattamento di lesione singola o trattamento di campo

PDTA del paziente con cheratosi attiniche singole o multiple

Nome del paziente	Data di nascita	Luogo di nascita	
Contatto telefonico	Indirizzo	Codice fiscale	
Struttura di cura	Specialista	Medico di famiglia	

SCHEDA 3
Modulo 5 e 6 - Trattamento di lesione singola o trattamento di campo (Come da raccomandazioni Peris K, 2016; Werner RN, 2015)

Valutazione della possibilità di aderenza alla terapia

Il paziente vive da solo?	NOTE:
Ha un caregiver a domicilio?	
È in grado di eseguire il trattamento da solo?	
Qual è il suo stato cognitivo?	
Può sostenere la terapia a livello economico?	
C'è il rischio di esiti permanenti?	
Qual è l'invasività e l'aggressività della terapia a breve termine?	

Definizione scelta terapeutica appropriata

Valutazione rischi e benefici	NOTE:
Valutazione costo-efficacia	
Assenza di controindicazioni	
Paziente informato, consapevole e motivato	

Co-morbidità:

Ricovero o trattamento ambulatoriale:	Necessità di ricovero?	NOTE
---------------------------------------	------------------------	------

Rinnovo medicazione

Lesione 1	Data:	Modalità:
Lesione 2	Data:	Modalità:

Firma: _____ Ruolo: _____ Data: _____ Data inizio inserimento dati: _____

Page 8 of 15

male circostante. La crescita di questa chiazza alla fine porta a un campo displastico di cellule monoclonali, che non mostra ancora una crescita invasiva o un comportamento metastatico. Nel corso del tempo, se continuano i comportamenti di esposizione a fattori cancerogeni vi possono essere ulteriori eventi genetici tra le diverse cellule nel campo, che portano a nuove proliferazioni subclonali, ma presentano mutazioni genetiche uniche. Infine, possono verificarsi eventi di trasformazione che portano alla formazione di un carcinoma.³⁷

All'interno di un campo di cancerizzazione non è possibile prevedere quale lesione progredirà nella forma invasiva né in quali tempi,¹⁵ quindi il trattamento non deve essere limitato alle singole lesioni, ma deve essere esteso a tutto il campo nel quale si sono sviluppate³⁸ per prevenire l'invasione della membrana basale, le metastasi e abbattere quindi la mortalità.³⁹

Per avere una panoramica delle raccomandazioni evidence-based recentemente pubblicate e per ciò che riguarda la rimborsabilità dei farmaci indicati per il trattamento topico della AK si vedano la Tabella 1 e la Figura 2 presenti nel Modulo 5.

OBIETTIVI

- » Valutare la corretta indicazione al trattamento;
- » Definire la strategia terapeutica appropriata;
- » Valutare la possibile aderenza del paziente per la terapia proposta;
- » Valutare la possibile aderenza del paziente al trattamento;
- » Presentare i metodi di trattamento utilizzabili e la loro raccomandazione secondo recenti linee guida europee;
- » Controllare la corretta esecuzione del trattamento;
- » Informare il paziente;
- » Procedere alla documentazione fotografica;
- » Programmare le visite successive.

IMPLEMENTAZIONE

Dopo la conferma della diagnosi di AK, il successivo *grading* della lesione e lo *staging* del paziente si potrà procedere con l'impostazione del trattamento del campo di cancerizzazione.

Questo modulo, unitamente al precedente, è stato progettato per essere utilizzato come passo immediatamente successivo allo *staging* del paziente (Modulo 4). Potrà essere completato nel caso in cui il paziente presenti almeno tre lesioni per 25 cm² di cute con aree contigue di ipercheratosi e danno attinico cronico.

Questa parte contiene anche le raccomandazioni recenti sul trattamento del paziente immunodepresso affetto da AK.

Il modulo permette di valutare l'opportunità dell'indicazione al trattamento, inoltre consente la rivalutazione dell'adeguatezza del paziente ad eseguire/sottoporsi al trattamento e di avere una sintesi dei trattamenti raccomandati, suggeriti o non raccomandati dalla recente letteratura.

Terminato questo modulo si potrà procedere con la fase di follow-up (Modulo 7).

Questa sesta fase avrà successo se tutte le parti del modulo, che restano sostanzialmente invariate rispetto a quelle del modulo precedente, saranno rispettate e portate a termine. È suggerita la valutazione di eventuali criticità, quale la possibilità che il paziente non riesca ad effettuare correttamente la terapia.

INDICATORI

Potenziati indicatori di conformità del processo di "trattamento del campo di cancerizzazione" sono il tasso di clearance totale delle lesioni da AK (definita come assenza di lesioni da AK clinicamente visibili nell'area di trattamento selezionata) e il tasso di clearance parziale delle lesioni da AK (definita come una riduzione di almeno il 75% del numero di lesioni da AK clinicamente visibili rispetto alle lesioni rilevate in partenza nell'area di trattamento selezionata).

MODULO 7 – FOLLOW-UP

RAZIONALE

Il paziente affetto da AK richiede un adeguato controllo nel tempo (follow-up), poiché può presentare una recidiva locale della stessa lesione, nuove AK o NMSC e MM. I pazienti a cui è stata già diagnosticata una AK sono inclini a sviluppare delle AK aggiuntive nell'anno successivo.⁴⁰ Una revisione della letteratura riporta tassi di recidiva per lesione singola, a più di un anno, che vanno dal 15 al 53%.²⁹

Gli endpoints di sicurezza devono includere l'incidenza di eventi avversi, degli eventi avversi gravi e il cambiamento nella risposta della cute a livello locale durante il trattamento e tra i vari cicli di trattamento così come riportato in letteratura.⁴¹

OBIETTIVI

- » Valutare la remissione di malattia o eventuali recidive;
- » Valutare l'aderenza al trattamento;
- » Valutare gli effetti collaterali;
- » Valutare la tollerabilità e sicurezza;
- » Valutare gli outcome estetici;
- » Valutare la soddisfazione del paziente;
- » Informare il paziente;
- » Inserire l'eventuale programma di follow-up (controllo periodico).

IMPLEMENTAZIONE

Dopo la conferma di avere effettuato il trattamento della lesione singola, multipla o del campo di cancerizzazione (Modulo 5 e Modulo 6) si potrà procedere con il follow-up del paziente.

Il modulo permette di valutare e verificare l'efficacia del

trattamento eseguito (remissione o eventuali recidive), in modo da valutare se vi è stata la risoluzione e/o riduzione clinica e/o dermatoscopica delle lesioni, oppure una mancata risposta.

Oltre agli outcomes di efficacia possono essere valutati gli outcomes di tollerabilità e sicurezza, gli outcomes estetici e quelli di soddisfazione del paziente.

A seguito della valutazione, in caso sia necessario un ulteriore trattamento, si potrà tornare ad espletare le fasi di trattamento di lesione singola o di campo (Moduli 5 e 6). Nel caso fossero necessari ulteriori controlli si potrà ripetere la fase di follow-up (Modulo 7) oppure si potrà procedere alla conclusione del percorso di cura con la dimissione del paziente (Modulo 8).

Questa settima fase avrà successo se tutte le parti del modulo, quali la corretta valutazione dell'esecuzione del trattamento e la valutazione di tutti gli outcomes (di efficacia, tollerabilità sicurezza, estetici e di soddisfazione), saranno rispettate e portate a termine. È suggerita la valutazione di eventuali criticità, quali la possibilità che il paziente abbia problemi nel riportare i sintomi dovuti al trattamento, oppure la difficoltà di comunicazione con pazienti anziani e anche la difficoltà di programmare un follow-up a scadenza regolare.

INDICATORI

Potenziati indicatori di conformità del processo di follow-up possono essere: il numero di pazienti che hanno completato correttamente il trattamento sul numero totale dei pazienti a cui è stato prescritto il trattamento; il numero dei pazienti che si è presentato alle visite di controllo sul totale dei pazienti programmati, in modo da verificare l'aderenza del paziente alle visite di controllo; il numero di eventi avversi sul totale dei pazienti trattati; il numero degli interventi chirurgici a causa di NMSC insorti e inattesi sul numero totale di pazienti trattati.

Di seguito le Immagini 11 - 13 che riportano una miniatura della scheda 4 – Follow-up.

IMMAGINI 11-13
Miniature della scheda 4:
Follow-up

PDTA del paziente con cheratosi attiniche singole o multiple

Nome del paziente	Data di nascita	Luogo di nascita	
Contatto telefonico	Indirizzo	Codice fiscale	
Struttura di cura	Specialista	Medico di famiglia	

SCHEDA 4

Modulo 7 – Follow up

Valutazione del paziente

Eventuali cambiamenti	Variazioni fisiche o psicologiche		
Eventi avversi correlati al trattamento			
Segni e sintomi	Prurito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Dolore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Brucciore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Eritema	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Gonfiore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Desquamazione	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Ulcerazione	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stato del paziente	Migliora	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Stabile	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Altri segni e sintomi			

Outcome efficacia del trattamento

Risoluzione completa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Riduzione media del numero delle lesioni	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Risoluzione parziale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mancata risposta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Firma: _____ Ruolo: _____ Data: _____ Data inizio inserimento dati: _____

Page 12 of 15

PDTA del paziente con cheratosi attiniche singole o multiple

Nome del paziente	Data di nascita	Luogo di nascita	
Contatto telefonico	Indirizzo	Codice fiscale	
Struttura di cura	Specialista	Medico di famiglia	

Outcome tollerabilità e sicurezza

Tolleranza ben tollerata	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Non tollerata per effetti collaterali	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intolleranza sintomatica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intolleranza sintomatica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intolleranza sintomatica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intolleranza sintomatica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intolleranza sintomatica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intolleranza sintomatica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intolleranza sintomatica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intolleranza sintomatica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Outcome estetici

Miglioramento nella risposta globale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Miglioramento nella qualità della vita	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Miglioramento della partecipazione	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Outcome soddisfazione del paziente

Soddisfatto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Non soddisfatto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Non ha risposto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Informazione del paziente

Paziente informato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paziente ha compreso e accettato il trattamento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paziente ha compreso come continuare il trattamento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Capacità di aderire al trattamento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Firma: _____ Ruolo: _____ Data: _____ Data inizio inserimento dati: _____

Page 13 of 15

PDTA del paziente con cheratosi attiniche singole o multiple

Nome del paziente	Data di nascita	Luogo di nascita	
Contatto telefonico	Indirizzo	Codice fiscale	
Struttura di cura	Specialista	Medico di famiglia	

Valutazione e decisione clinica

Risoluzione dermatologica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NOTE
Risoluzione sintomatica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Intolleranza sintomatica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Intolleranza sintomatica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Intolleranza sintomatica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Intolleranza sintomatica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Intolleranza sintomatica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Intolleranza sintomatica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Intolleranza sintomatica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Intolleranza sintomatica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Qualità di processo

Procedura appropriata praticata	<input type="checkbox"/>	Paziente informato e consapevole	<input type="checkbox"/>	Valutazione del paziente	<input type="checkbox"/>	Valutazione outcome efficace del trattamento effettuato	<input type="checkbox"/>
Valutazione outcome tollerabilità e sicurezza	<input type="checkbox"/>	Valutazione outcome estetico	<input type="checkbox"/>	Aspetto fotografico aspetto	<input type="checkbox"/>	Dimensione - Modulo 8	<input type="checkbox"/>

Firma: _____ Ruolo: _____ Data: _____ Data inizio inserimento dati: _____

Page 14 of 15

MODULO 8 – DIMISSIONE

OBIETTIVI

- » Descrivere il motivo della dimissione;
- » Descrivere eventuali cause di morte del paziente.

IMPLEMENTAZIONE

Dopo aver effettuato il follow-up necessario per il paziente, si potrà procedere con la dimissione dello stesso. Il modulo permette di indicare quale sia il motivo della dimissione e di inserire eventuali eventi impreveduti sopravvenuti per il paziente.

Si potrà accedere a questo modulo qualora la diagnosi di AK non fosse confermata (da Modulo 1 e 2), oppure

in caso di trattamento efficace (da Modulo 5 e 6), infine si potrà procedere con la dimissione a seguito di un follow-up (Modulo 7) in cui si decida la dimissione del paziente. Una copia di questa scheda dovrebbe essere consegnata al paziente.

Di seguito l'Immagine 14 che riporta una miniatura della scheda 5 – Dimissione del paziente.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia la John Wiley & Sons, Inc. per il permesso di pubblicare la Figura 2 da:

Peris K, Calzavara-Pinton PG, Neri L et al. Italian expert consensus for the management of actinic keratosis in immunocompetent patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30:1077-84. doi: 10.1111/jdv.13648

IMMAGINE 14
Miniatura della **scheda 5:**
Dimissione del paziente

PDTA del paziente con cheratosi attiniche singole o multiple

Nome del paziente		Data di nascita		Luogo di nascita	
Contatto telefonico		Indirizzo		Codice fiscale	
Struttura di cura		Specialista		Medico di famiglia	

SCHEDA 5

Modulo 8 – Dimissione

Motivo della dimissione

Successo del trattamento (Risposta completa/parziale/non risposta)	√	NOTE: anche in caso di risposta parziale/non risposta precisare il tipo di terapia adottata in modo da poterne tenere conto nel successivo trattamento
Paziente non collaborante	√	
Diagnosi alternativa	√	
Paziente trasferito in altra area di cura	√	
Il paziente non si è presentato al follow up	√	
Morte del paziente	√	
Il paziente ha avuto un serio impedimento	√	Descrizione:
Altro	√	Descrizione:

Checklist di processo

Paziente informato	√	Altri enti informati	√	Documentazione clinica compilata	√	Copia della lettera di dimissione per il medico curante	√
--------------------	---	----------------------	---	----------------------------------	---	---	---

Firma: _____ Ruolo: _____ Data: _____ Data inizio inserimento dati: _____

Page 15 of 15

CONFLITTO DI INTERESSI

Questo lavoro è stato condotto grazie al contributo economico di LEO Pharma Italia S.p.A.. Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse relativi al contenuto del presente PDTA.

BIBLIOGRAFIA

1. European Pathway Association E-P-A. Available from: <http://e-p-a.org/sito-internet-e-p-a/percorsi-diagnostici-terapeutici-e-assistenziali-pdta/>. Last accessed Feb 20, 2017.
2. Uhlenhake EE. Optimal treatment of actinic keratoses. *Clin Interv Aging*. 2013; 8:29–35.
3. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42:4-7
4. Rigel DS, Stein Gold LF. The importance of early diagnosis and treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(Suppl 1):S20–7.
5. Rosen T, Lebwohl MG. Prevalence and awareness of actinic keratosis: barriers and opportunities. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:S2–9.
6. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol*. 2012;87:425–34.
7. Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE, Clark DP. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1029–1031.
8. de Berker D, McGregor JM, Hughes BR. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol* 2007; 156: 222–230.
9. Peris K, Calzavara-Pinton PG, Neri L et al. Italian expert consensus for the management of actinic keratosis in immunocompetent patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1077-84. doi: 10.1111/jdv.13648.
10. McIntyre WJ, Downs MR, Bedwell SA. Treatment options for actinic keratoses. *Am Fam Physician* 2007;76:667-71.
11. Marks R, Foley P, Goodman G, Hage BH, Selwood TS. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol*. 1986; 115:649-55.
12. Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis—an update. *Br J Dermatol*. 2007;157(Suppl 2):18–20.
13. Bonerandi JJ, Beauvillain C, Caquant L, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Dec;25 Suppl 5:1-51. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04296.x.
14. Rossi R, Calzavara P, Giannetti A et al. Italian guidelines and therapeutic algorithm for actinic keratoses. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale Societa italiana di dermatologia e sifilografia* 2009;144(6):713-723.
15. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med*. 1993;329:1147–51.
16. Cockerell CJ, Wharton JR. New histopathological classification of actinic keratosis (incipient intraepidermal squamous cell carcinoma). *J Drugs Dermatol* 2005;4:462–467.
17. Berman B, Bienstock L, Kuritzky L, et al. Actinic keratoses: sequelae and treatments. Recommendations from a consensus panel. *J Fam Pract* 2006;55(Suppl 5):1–8.
18. Stockfleth E, Kerl H. Guidelines for the management of actinic keratosis. *Eur J Dermatol* 2006;16:599-606.
19. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 1953;6:963-968.
20. Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H. Development of a treatment algo-

- rithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol* 2008;18:651-9.
21. Feldman S, Fleisher A. Progression of Actinic Keratosis to Squamous Cell Carcinoma Revisited: Clinical Implications. *Cutis* 2011;87:201-7.
 22. Roewert H, Patel MJ, Forschner T, et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: A proposal for reclassification. *Br J Dermatol* 2007 (A);156(Suppl):8-12.
 23. Marks R. Solar keratoses. *Br J Dermatol* 1990; 122(suppl) 35: 49-60.
 24. Karia PS, Han J, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:957-66.
 25. The Lewin Group Inc. for The Society for Investigative Dermatology and The American Academy of Dermatology Association. The burden of skin diseases. Available from: http://www.lewin.com/*/media/Lewin/Site_Sections/Publications/april2005_skin-disease.pdf. Last accessed Jul 22, 2016.
 26. Ceilley RI, Jorizzo JL. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(Suppl 1):S28-38.
 27. Chetty P, Choi F, Mitchell T. Primary care review of actinic keratosis and its therapeutic options: a global perspective. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2015;5:19-35. doi: 10.1007/s13555-015-0070-9. Epub 2015 Feb 3.
 28. NCCN Guidelines, version 1.2017, Squamous Cell Skin Cancer. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp Last accessed Jan 07, 2017.
 29. Werner RN, Jacobs A, Rosumeck S, Erdmann R, Spörbeck B, Nast A. Methods and Results Report - Evidence and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis -International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Nov;29:e1-66. doi: 10.1111/jdv.13179.
 30. van der Pols JC, Williams GM, Pandeya N, Logan V, Green AC. Prolonged prevention of squamous cell carcinoma of the skin by regular sunscreen use. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2006;15:2546-8.
 31. Naylor MF, Boyd A, Smith DW, Cameron GS, Hubbard D, Neldner KH. High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasia. *Arch Dermatol*. 1995;131:170-5.
 32. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Agenzia italiana del farmaco. Determina 25 Novembre 2016. Istituzione della nota Aifa n.95 (Determina n.1466/2016).
 33. Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C et al. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses of the head and neck. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24:738-743.
 34. Braakhuis B, Tabor M, Kummer J, et al. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res*. 2003;63:1727-1730.
 35. Stern R, Bolshakov S, Nataraj A, et al. Mutation in nonmelanoma skin cancers occurring in psoralen ultraviolet A-treated patients: evidence for heterogeneity and field cancerization. *J Invest Dermatol*. 2002;119:522-526.
 36. Tabor M, Brakenhoff R, van Houten VM, et al. Persistence of genetically altered fields in head and neck cancer patients: biological and clinical implications. *Clin Cancer Res*. 2001;7:1523-1532.
 37. Torezan L. Cutaneous field cancerization: clinical,

- histopathological and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2013;88:775-786.
38. Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalom D, Nolan-Farrell M. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses II analytical results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer.* 1996;74:1308-12.
39. Jenerowicz D, Jabubowicz O, Polanska A, Sadowska A, Danczak-Pazdrowska A, Zaba R. Photosensitivity to selected topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs preparations—a review of literature data and author's own experience. *Cent Eur J Immunol.* 2013;36:197-203.
40. Frost C, Williams G, Green A. High incidence and regression rates of solar keratoses in a queenland community. *J Invest Dermatol* 2000; 115:273-7.
41. Rosen R, Marmur E, Anderson L et al. A new, objective, quantitative scale for measuring local skin responses following topical actinic keratosis therapy with ingenol mebutate. *Dermatol Ther* 2014; 4:207-19.



STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.info | www.savestudi.it | www.savedigital.it