

Cost of illness del carcinoma cutaneo a cellule squamose (CSCC)

Andrea Marcellusi^{1,2}, Chiara Bini¹, Ketty Peris^{3,4}, Paolo Antonio Ascierto⁵, Francesco Saverio Mennini^{1,2}

¹Centre for Economics and International Studies-Economic Evaluation and Health Technology Assessment, Faculty of Economics, University "Tor Vergata", Rome - Italy

²Institute for Leadership and Management in Health, Kingston University, London - UK

³Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome - Italy

⁴UOC di Dermatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome - Italy

⁵Melanoma. Cancer Immunotherapy and Development Therapeutics Unit, Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione "G. Pascale", Napoli - Italy

Cost of illness of cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)

Background: Cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) is the second most frequent form of nonmelanoma skin cancer (NMSC) and accounts for 20-25% of skin cancers (AIOM Guidelines 2019).

Objectives: The aim of this study was to estimate the total annual direct costs incurred by the National Health Service for the management and treatment of CSCC and advanced CSCC patients in Italy.

Methods: An incidence-based cost of illness (COI) model was developed to estimate direct costs associated with the treatment and management of CSCC patients in Italy. The identified treatment pathway was validated with a team of clinical experts and was distinguished between resectable CSCC and locally advanced CSCC or metastatic CSCC. Treatments costs were obtained through the analysis of the National Hospital Discharge Database (HDD) for the years 2015-2018; monitoring and terminal care costs were obtained from national tariffs of outpatient care service and from the literature respectively.

Results: Associating the estimated costs for each phase of the treatment pathway with the proportion of patients present in each phase, the COI model estimated an annual economic burden of about € 25.9 million for the management and treatment of patients with CSCC in Italy, € 2.7 million of which were associated to patients with advanced CSCC. The average cost per patient with advanced CSCC was higher compared to that of patient with resectable CSCC (€ 4,490 vs € 2,236 respectively).

Conclusions: Our analysis showed that advanced CSCC patients are associated with a higher average cost than patients with resectable CSCC.

Keywords: Cutaneous squamous cell carcinoma, Disease cost, Economic burden of Disease, Skin cancers

Introduzione

Il carcinoma squamocellulare della cute (Cutaneous Squamous Cell Carcinoma, CSCC) è un tumore epiteliale caratterizzato dalla proliferazione maligna dei cheratinociti (1-4). Il CSCC può essere sostanzialmente classificato in una

forma in situ (malattia di Bowen) e in una forma invasiva. I più noti fattori di rischio includono la fotoesposizione cronica, il sesso maschile, l'età avanzata, il fumo e condizioni di immunodepressione, oltre a genodermatosi (p. es., xeroderma pigmentoso). I dati AIRTUM hanno stimato, per il 2018, circa 83.000 nuovi casi di carcinoma cutaneo non melanoma (5). Il CSCC costituisce la seconda forma più comune di carcinoma cutaneo non melanoma (Non Melanoma Skin Cancer, NMSC) dopo il carcinoma basocellulare (6,7), rappresentando il 20-25% dei tumori cutanei, secondo le Linee Guida AIOM 2019 (3). I dati epidemiologici relativi al CSCC risultano scarsi, in quanto tale neoplasia cutanea maligna non è inclusa in molti registri tumori o, se inclusa, solitamente viene registrato solo il primo caso insorgente, nonostante il frequente verificarsi di lesioni successive per questa tipologia di tumore (8). Inoltre, la sua tracciabilità può risultare incompleta, poiché la gestione di tale neoplasia può essere effettuata sia nel setting ambulatoriale convenzionato sia nel setting privato non convenzionato (8). Uno studio condotto nel 2018 da AIRTUM

Received: July 3, 2020

Accepted: November 23, 2020

Published online: December 28, 2020

Indirizzo per la corrispondenza:

Chiara Bini
Economic Evaluation and HTA (EEHTA), Faculty of Economics
University "Tor Vergata"
Via Columbia 2
00133 Rome - Italy
chiara.stat@gmail.com

su 22 registri tumori appartenenti al distretto del nord, del sud e delle isole (popolazione osservata di oltre 14 milioni di persone) ha stimato un numero di casi di tumore primitivo della cute pari a 127.879; tale numero è stato stimato selezionando i tumori primitivi della cute squamocellulari e basocellulari (M807*, M808* e M809*, secondo la classificazione ICDO3) a morfologia invasiva, diagnosticati in periodi diversi a seconda della disponibilità dei dati dei registri (9).

A differenza del carcinoma basocellulare (Basal Cell Carcinoma, BCC), il quale raramente metastatizza, il CSCC può avere una diffusione metastatica inizialmente a livello dei linfonodi regionali e, successivamente, in siti e organi distanti rispetto al tumore primitivo (1,2). In uno studio prospettico condotto su una popolazione di 615 pazienti con CSCC resecato chirurgicamente, il tasso di metastasi è risultato pari al 4% dopo un follow-up mediano di 43 mesi (10); in un ampio studio di coorte condotto nel Regno Unito su 1122 pazienti con 1495 tumori, il tasso di metastasi è risultato pari all'1,2%, con l'85% delle metastasi localizzato nella regione della testa e del collo (11). I dati europei più recenti sul rischio metastatico provengono dal National Cancer Registration and Analysis Service (NCRAS) del Regno Unito: l'incidenza cumulativa di metastasi locoregionali o distanti dopo un follow-up mediano superiore ai 15,2 mesi è risultata pari al 2,1% (1,1% nelle donne, 2,4% negli uomini) nel periodo 2013-2015. La maggior parte dei CSCC metastatici (85,2%) è stata diagnosticata entro 2 anni dal CSCC primario. Per la maggior parte dei pazienti con CSCC metastatico, i siti della metastasi erano la testa e i linfonodi del collo o parotidi (73,6%) (12).

L'asportazione chirurgica è il trattamento di scelta, in quanto consente di confermare istologicamente il tipo di tumore e di valutare i margini di resezione (4). Tuttavia, in un numero limitato di casi, ossia quando i pazienti non sono candidabili all'intervento chirurgico o lo rifiutano, possono essere utilizzate altre opzioni terapeutiche, come radioterapia, crioterapia, curettage ed elettrocoagulazione, terapia fotodinamica o terapie topiche (4). Nei pazienti con CSCC metastatico le metastasi vengono asportate chirurgicamente solo se il numero, le dimensioni e la sede consentono una rimozione completa dei siti metastatici in assenza di controindicazioni alla chirurgia e qualora questa non fosse demolitiva e/o invalidante. Terapie locali, come la radioterapia o l'elettrochemioterapia, possono essere impiegate come opzioni palliative, quando la chirurgia non è indicata (4); con riferimento alle terapie sistemiche, essendo il CSCC avanzato un evento raro, le evidenze scientifiche risultano scarse e, fino a poco tempo fa, nessuna terapia sistemica era stata formalmente approvata per il trattamento del CSCC avanzato (2). Le attuali Linee Guida AIOM raccomandano, con una forza positiva debole, per via della qualità delle evidenze giudicata molto bassa, la chemioterapia a base di platino come possibile opzione di prima linea nei pazienti con carcinoma squamocellulare della cute in fase recidivata e/o metastatica, non suscettibili di terapia con finalità curativa (3); per contro, dalle stesse Linee Guida, emerge la necessità (con raccomandazione positiva forte) di integrare, in presenza di malattia avanzata/metastatica, cure palliative precoci (3).

Cetuximab (antiEGFR), menzionato nelle Linee Guida AIOM, per quanto in assenza di indicazione all'uso in Italia,

ha ottenuto, in una popolazione non sottoposta a chemioterapia, un tasso di risposta del 28% in un setting recidivo/metastatico (13). Recentemente, cemiplimab, farmaco immunoterapico anti PD-1 autorizzato per l'immissione in commercio dall'European Medicines Agency (EMA) a giugno 2019 (14) e recentemente approvato in Italia per la terapia del CSCC avanzato, ha dimostrato risultati importanti in un gruppo di pazienti con malattia localmente avanzata senza indicazioni chirurgiche e radioterapiche o con malattia metastatica, con una risposta rispettivamente del 50% e del 48% (15); le Linee Guida AIOM 2019 sottolineano come tali dati potrebbero rappresentare una nuova arma terapeutica in questo setting di malattia, così come definito dalle Linee Guida EADO 2020 (2).

Con riferimento alla stima dei costi associati a questa neoplasia, un recente studio condotto dalla Fondazione Ricerca e Salute (ReS) e dal consorzio interuniversitario italiano CINECA su database amministrativi contenenti informazioni per oltre 7 milioni di soggetti ha stimato un costo medio annuo associato a un paziente con CSCC avanzato e non resecabile pari a € 10.281; tale stima si componeva, per il 42%, di costi associati alle ospedalizzazioni, per il 33,7% di costi relativi alle prescrizioni di farmaci e per il 24,3% di costi afferenti a servizi ambulatoriali e visite (8). Sempre recentemente, uno studio condotto su dati real-world negli Stati Uniti su pazienti con CSCC che erano stati sottoposti a dissezione linfonodale, chemioterapia e/o radioterapia ha stimato un costo medio totale CSCC-specifico pari a \$ 18.409,05, con un costo medio mensile per paziente di \$ 7385,82 (16). Tali costi sono stati stimati a partire dalla data indice, ossia dalla prima data per cui ciascun paziente con CSCC risultava soddisfare uno dei seguenti criteri di inclusione: ≥ 1 dissezione linfonodale, ≥ 1 chemioterapia con radioterapia in ≥ 2 campi di trattamento o un codice metastatico secondario in concomitanza con la diagnosi primaria di CSCC. La maggior parte dei pazienti con CSCC inclusi nello studio aveva ricevuto un trattamento di tipo chirurgico, mentre solo un quarto di essi era stato trattato con una terapia sistemica e/o radioterapia. Lo studio ha sottolineato come il trattamento dei pazienti con CSCC avanzato risultasse caratterizzato da costi considerevoli, paragonabili ai costi stimati per altri tumori della pelle (il costo mensile stimato per un paziente con melanoma metastatico nel 2013 è risultato pari a \$ 12.111) (16).

A oggi non risultano presenti in letteratura studi di valutazione economica che abbiano stimato i costi a carico del SSN per il CSCC nella fase resecabile. L'obiettivo di questo studio è stato, pertanto, quello di sviluppare un modello di COI in grado di stimare i costi associati alla gestione e al trattamento dei pazienti con CSCC sia resecabile che in fase avanzata non resecabile, in Italia. In particolare, si è tentato di quantificare il peso economico associato ai nuovi pazienti con diagnosi di CSCC secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Metodi

Il modello è stato sviluppato a partire dalla stima dei pazienti incidenti e considerando un orizzonte temporale pari a un anno. Il costo medio annuo associato ai pazienti incidenti

con CSCC è stato stimato mediante la ricostruzione del percorso terapeutico per i pazienti con CSCC, distinguendo i pazienti con CSCC resecabile chirurgicamente dai pazienti con CSCC localmente avanzato non candidabile a chirurgia curativa e radioterapia curativa o con CSCC metastatico (CSCC avanzato). Al fine di mantenere una prospettiva nazionale dell'analisi e una valutazione della malattia coerente con la pratica clinica attuata dal nostro SSN, è stato costituito un board di esperti con elevata esperienza nell'ambito clinico di analisi: Dr. Ascierto, Direttore dell'Unità Operativa Complessa, Oncologia Sperimentale Melanoma Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative dell'Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione "G. Pascale" di Napoli, e Prof.ssa Peris, Professore ordinario di Dermatologia e Venereologia presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore e Direttore dell'Unità Operativa Complessa di Dermatologia presso la Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS di Roma. Entrambi gli esperti sono panelist di Linee Guida nazionali (3) e internazionali (1,2) e hanno partecipato a 3 expert meeting board per la validazione della metodologia, dei parametri e dei risultati del modello.

In corrispondenza di ciascuna fase del percorso terapeutico è stato stimato il costo medio annuo delle risorse sanitarie impiegate per il trattamento di un paziente con CSCC.

I costi unitari delle visite specialistiche sono stati ottenuti dal nomenclatore tariffario dell'assistenza specialistica ambulatoriale (17), i costi ospedalieri sono stati stimati selezionando dal database delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) i ricoveri di interesse valorizzati sulla base delle tariffe nazionali per la remunerazione dell'assistenza ospedaliera (18), mentre il costo del trattamento di fine vita è stato ottenuto dalla letteratura più recente (19). In particolare, la tipologia delle visite specialistiche erogate nella comune pratica clinica per il trattamento di un paziente con CSCC e la relativa frequenza con la quale il paziente vi si sottopone sono state fornite dal team di clinici esperti coinvolto nello studio.

Struttura del modello

Nella Figura 1 è riportato il percorso terapeutico per i pazienti con CSCC resecabile chirurgicamente con finalità curativa e per i pazienti con CSCC non resecabile.

Per i pazienti con CSCC resecabile, il trattamento chirurgico nel modello si assume sia risolutivo nel 100% dei casi e all'intervento segue una fase di monitoraggio mediante l'impiego di esami strumentali (ecografie, osservazioni dermatologiche in epiluminescenza, esami radiologici, ecc.) e visite di controllo. I pazienti con CSCC non resecabile vengono sottoposti a trattamenti non chirurgici come radioterapia e chemioterapia; al termine della terapia, una quota dei pazienti potrà ottenere una risposta completa al trattamento (alla quale seguirebbe una fase di monitoraggio), passare al trattamento chirurgico, morire a causa della malattia, ripetere il trattamento non chirurgico.

Parametri epidemiologici

Tenendo in considerazione i tumori squamocellulari primitivi cutanei di tipo invasivo, a oggi, in Italia, si stimano

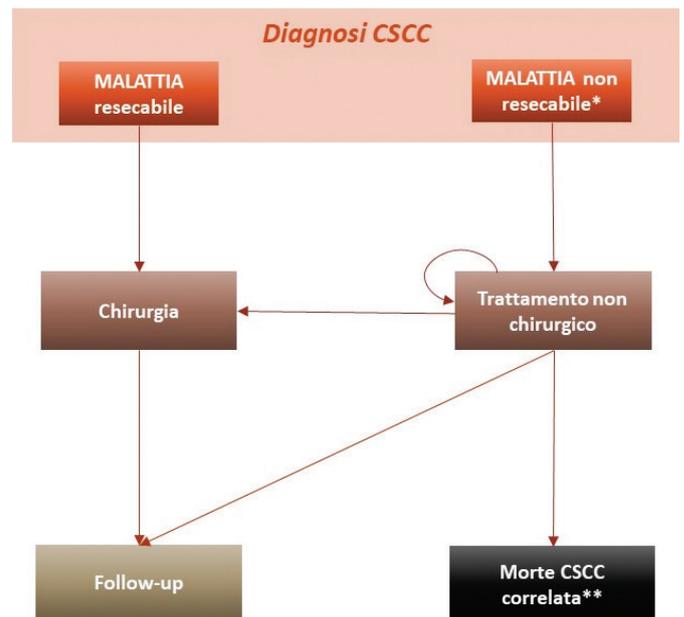


Fig. 1 - Percorso terapeutico di un paziente con CSCC.

*Comprende anche "co-morbidità" e/o altri criteri che renderebbero (a giudizio clinico) la malattia non resecabile (p. es., demolizione eccessiva con impatto su funzionalità e/o QoL...)

**Morte correlata alla malattia e non al trattamento

circa 11.000 pazienti incidenti con CSCC (5,9,20). Assumendo che circa il 5% dei pazienti vada incontro a una forma avanzata (non resecabile), è stato possibile stimare un numero di pazienti con CSCC avanzato pari a circa 600 soggetti (1, 2, opinione fornita dagli esperti clinici coinvolti nello studio).

Il trattamento chirurgico risulta risolutivo per la maggior parte dei pazienti con CSCC resecabile (specialmente se in fase precoce) mentre, tra i pazienti con CSCC non resecabile, il 27% entra in una fase di *follow-up* (pazienti che hanno raggiunto una risposta parziale) (21), il 43% ripete il trattamento non chirurgico (pazienti con malattia stabile) (21), il 17% viene sottoposto al trattamento chirurgico, mentre il restante il 13% muore a causa della malattia (21).

Parametri di costo

I costi relativi al trattamento chirurgico e ai trattamenti non chirurgici sono stati ottenuti mediante la consultazione delle schede di dimissione ospedaliera relativamente agli anni dal 2015 al 2018. Per la stima del costo del trattamento chirurgico, sono stati selezionati tutti i ricoveri con diagnosi principale o prima secondaria di "Altri tumori della pelle" (ICD 9 CM 173.xx indicativo dei tumori non melanoma), per cui risultava associato un DRG chirurgico (Tab. I); per la stima del costo del trattamento non chirurgico, sono stati selezionati tutti i ricoveri con diagnosi principale o prima secondaria con codice ICD 9 CM 173.xx, per cui risultava associato o il DRG 409 (Radioterapia) o il DRG 410 (Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta) (Tab. I). Il costo medio annuo

Tabella I - Voci di costo considerate nel modello

Voce di costo	Costo per paziente/anno	Fonte	Note
Trattamento chirurgico	€ 1872,0	SDO 2015-2018	Criteri di selezione: Diagnosi ICD 9 CM 173.xx "Altri tumori della pelle" AND DRG chirurgico
Trattamento non chirurgico	€ 2739,9	SDO 2015-2018	Criteri di selezione: Diagnosi ICD 9 CM 173.xx "Altri tumori della pelle" AND DRG 409 (Radioterapia) OR DRG 410 (Chemioterapia)
Follow-up	€ 363,8	Tariffario nazionale assistenza specialistica	4 osservazioni dermatologiche (Cod. 89.39.1 Osservazione dermatologica in epiluminescenza) + 4 ecografie dell'addome (Cod. 88.74.1 Ecografia dell'addome superiore) + 1 valutazione per immagini del torace (Cod. 87.41 Tomografia computerizzata (TC) del torace) + 4 visite generali (Cod. 89.7 Visita generale)
Best Supportive Care	€ 1194,4	Johnston et al. 2012 (19)	Attualizzato al 2018 – Italy (100% hospice cost)

per paziente che si sottopone al trattamento chirurgico o non chirurgico è stato ottenuto come valore medio dei costi per paziente stimati in corrispondenza di ciascun anno considerato nell'analisi delle SDO (dal 2015 al 2018).

Con riferimento alla fase di monitoraggio, i clinici coinvolti nello studio si sono trovati d'accordo nell'affermare che il paziente con CSCC nella comune pratica clinica si sottopone a 4 osservazioni dermatologiche (Cod. 89.39.1 – Osservazione dermatologica in epiluminescenza), a 4 ecografie dell'addome (Cod. 88.74.1 – Ecografia dell'addome superiore), a una valutazione per immagini del torace (Cod. 87.41 – Tomografia computerizzata (TC) del torace) e a 4 visite generali (Cod. 89.7 – Visita generale) (Tab. I).

Il costo associato al trattamento di fine vita è stato ottenuto dal lavoro di Johnston et al. pubblicato nel 2012 (19), il quale ha stimato i costi sanitari associati ai pazienti con melanoma arruolati nello studio MELODY in Italia, Francia e Regno Unito.

Risultati

La combinazione delle informazioni epidemiologiche e delle voci di costo associate a ciascuna fase del percorso terapeutico, sia per i pazienti con CSCC resecabile chirurgicamente sia per i pazienti con CSCC non resecabile, ha permesso di stimare una spesa complessiva annua a carico del SSN e associata alla gestione e al trattamento dei pazienti incidenti (circa 11.000) con CSCC in Italia pari a circa € 25,9 milioni; di questi, circa € 2,7 milioni sono risultati attribuibili alla gestione e al trattamento dei soli pazienti con CSCC non resecabile. Nella Figura 2 sono riportati il numero di pazienti, il costo medio per paziente ed il costo totale associati a ciascuna fase di entrambi i percorsi diagnostico-terapeutici. In termini di costi medi annui, il costo medio annuo associato alla gestione e al trattamento di un paziente con CSCC avanzato è risultato più elevato rispetto al costo medio annuo associato a un paziente con CSCC resecabile chirurgicamente (€ 4490 vs € 2236).

Discussione

Sebbene, nella maggior parte dei CSCC, la malattia venga eradicata con successo mediante escissione chirurgica, un sottogruppo di pazienti progredisce a una fase avanzata della malattia. La corretta identificazione dei soggetti con CSCC aggressivo potrebbe portare a una gestione precoce di questi pazienti, con una probabilità di miglioramento della prognosi e della qualità della vita.

L'analisi condotta in questo studio ha permesso di stimare un costo medio annuo per un paziente con CSCC avanzato pari a € 4490 e una spesa complessiva annua associata alla gestione e al trattamento dei pazienti con CSCC non resecabile pari a circa € 2,7 milioni.

Fino ad oggi dalla letteratura non sono emersi studi che abbiano cercato di quantificare a livello nazionale il *burden* economico associato a questi pazienti; l'unico che abbia tentato di valutare i costi diretti associati a questa neoplasia è lo studio condotto di recente dalla Fondazione Ricerca e Salute (ReS) e dal consorzio interuniversitario italiano CINECA, il quale ha stimato un costo medio annuo associato a un paziente con CSCC non resecabile avanzato pari a € 10.281 (8). Tale costo risulta di gran lunga superiore al costo medio annuo per paziente con CSCC non resecabile stimato in questo studio (€ 4490), e questa divergenza risulta attribuibile alla diversa tipologia del disegno dello studio (lo studio ReS-CINECA è uno studio osservazionale) e al fatto che l'analisi condotta da ReS-CINECA ha incluso al suo interno voci di costo che non sono state considerate all'interno di questo studio, come, ad esempio, l'assistenza farmaceutica, la quale, inoltre, risultava pesare per il 33,7% sul costo totale stimato.

Dalla letteratura sono emersi principalmente studi di valutazione economica relativi ai pazienti con melanoma (22-24). In assenza di dati relativi al percorso diagnostico-terapeutico standard dei pazienti con CSCC e data l'affinità di tale percorso con quello dei pazienti con melanoma, l'analisi si è basata sulle evidenze disponibili per i pazienti con melanoma. Tra gli studi di valutazione economica riferiti ai pazienti con

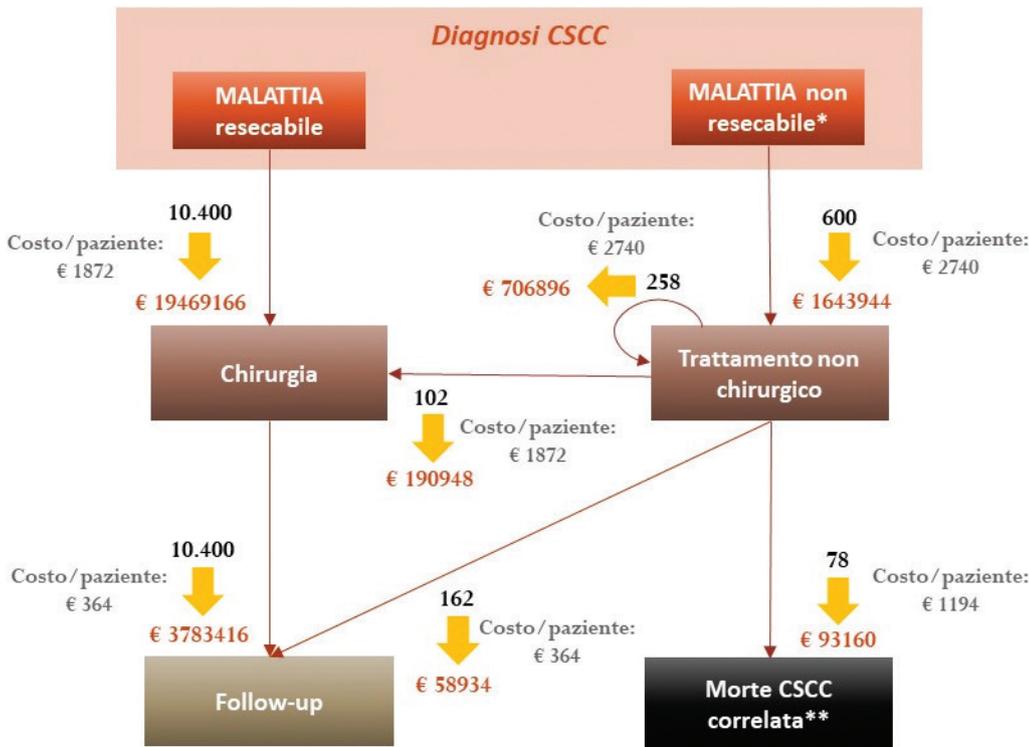


Fig. 2 - Numero di pazienti incidenti, costo medio per paziente e costo totale per tipologia di trattamento e fase del percorso diagnostico-terapeutico.

*Comprende anche "co-morbidity" e/o altri criteri che renderebbero (a giudizio clinico) la malattia non resecabile (p. es., demolizione eccessiva con impatto su funzionalità e/o QoL...)

**Morte correlata alla malattia e non al trattamento

melanoma emersi dalla letteratura, il costo medio annuo per paziente con melanoma in stadio III non resecabile o stadio IV è risultato essere pari a € 3456 (23) e pari a € 3746, rispettivamente (24). Lo studio più recente emerso dalla letteratura in merito alla stima dei costi diretti associati al melanoma è risultato quello di Buja et al. 2018 (22), che ha stimato i costi diretti del melanoma per stadio di malattia e fase di diagnosi e trattamento, facendo riferimento alle Linee Guida elaborate dall'AIOM per il melanoma cutaneo. In questo studio, il costo medio annuo associato all'intero percorso terapeutico di un paziente con melanoma variava da € 149 (per un paziente con malattia in stadio 0) a € 66.950 (per un paziente con malattia in stadio IV).

Le analisi emerse dalla letteratura relative ai pazienti con melanoma hanno considerato voci di costo aggiuntive rispetto a quelle considerate nel presente studio, come il costo delle visite in Pronto Soccorso e il costo di gestione degli eventi avversi. Ulteriori voci di costo che non sono state considerate all'interno di questa analisi, oltre al costo dei farmaci menzionato in precedenza, fanno riferimento al costo per la gestione delle recidive (intese come ripresa di malattia dopo un iniziale intervento terapeutico nell'ambito del percorso del paziente) e al costo dei test diagnostici. Mediante questo studio si è tentato di fornire una stima del costo medio annuo associato ai pazienti incidenti con CSCC in Italia attraverso la conduzione di un'analisi trasversale che ha tenuto conto dei singoli episodi di ricovero osservati dalle SDO, dell'assistenza specialistica osservata nella comune pratica clinica (come confermato dagli esperti coinvolti nello studio) e del trattamento di fine vita valutato mediante le informazioni emerse dalla letteratura. La conduzione di uno studio osservazionale potrebbe fornire un maggiore dettaglio alle stime di costo

effettuate in questo studio e una maggiore esaustività delle risorse sanitarie realmente associate a questa tipologia di pazienti.

Conclusioni

Questa analisi ha cercato, per la prima volta in Italia, di stimare il costo sostenuto dal SSN (costi diretti sanitari) per la gestione e il trattamento dei nuovi pazienti con diagnosi di CSCC. La spesa annua complessiva stimata per la totalità dei pazienti con diagnosi di CSCC resecabile (chirurgicamente) è risultata maggiore rispetto a quella stimata per i pazienti con diagnosi di CSCC avanzato (€ 23,2 milioni e € 2,7 milioni, rispettivamente); considerando i costi medi annui per paziente, il costo medio annuo associato a un paziente con CSCC avanzato è risultato maggiore (€ 4490) rispetto a quello di un paziente con CSCC resecabile chirurgicamente (€ 2236).

Possiamo, dunque, concludere che le stime di costo fornite in questo studio, pur rappresentando una sottostima (dovuta all'impossibilità di accedere a ulteriori voci di costo), possono considerarsi un primo tentativo di fornire una stima della spesa complessiva a carico del SSN per la gestione e il trattamento dei pazienti con CSCC in Italia.

Acknowledgements

AM and FSM contributed equally to this work.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest. Financial support: This study was supported by an unconditional grant from Sanofi Genzyme.

Bibliografia

1. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. Epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer*. 2020;128:60-82. [CrossRef Medline](#)
2. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *Eur J Cancer*. 2020;128:83-102. [CrossRef Medline](#)
3. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee Guida. Tumori cutanei non melanoma – Carcinoma squamocellulare cutaneo. 2019. Available (Accessed July 2020)
4. Peris K. Carcinoma squamocellulare cutaneo – Linee Guida italiane SIDeMaST. 2018.
5. AIRTUM. I numeri del cancro in Italia. 2018. [Online](#) (Accessed July 2020)
6. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):237-247. [CrossRef Medline](#)
7. Seidl-Philipp M, Nguyen VA. Cutaneous squamous cell carcinoma. Risk factors and new systemic treatment options in advanced disease. *Memo*. 2020;13:106-110.
8. Ronconi G, Piccinni C, Dondi L, et al. Identification of cases and estimate of direct costs of unresectable and advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real-world data from a large Italian database. *Br J Dermatol*. 2020;183(1):172-174. [CrossRef Medline](#)
9. AIRTUM. Analisi epidemiologica e caratterizzazione morfologica di pazienti affetti da tumore della cute non melanoma da registro nazionale AIRTUM. [Online](#)
10. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2008;9(8):713-720. [CrossRef Medline](#)
11. Nelson TG, Ashton RE. Low incidence of metastasis and recurrence from cutaneous squamous cell carcinoma found in a UK population: do we need to adjust our thinking on this rare but potentially fatal event? *J Surg Oncol*. 2017;116(6):783-788. [CrossRef Medline](#)
12. Venables ZC, Autier P, Nijsten T, et al. Nationwide Incidence of Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in England. *JAMA Dermatol*. 2019;155(3):298-306. [CrossRef Medline](#)
13. Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyarich I, et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3419-3426. [CrossRef Medline](#)
14. European Medicines Agency (EMA). [Online](#) (Accessed July 2020)
15. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(4):341-351. [CrossRef Medline](#)
16. Ruiz ES. Treatment patterns and costs in cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) patients with nodal dissection, chemotherapy, and/or radiation therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2018. Abstract: e18703.
17. Decreto del Ministero della salute ministeriale 18 ottobre 2012. Tariffe nazionali di assistenza specialistica ambulatoriale. [Online](#) (Accessed July 2020)
18. Decreto del Ministero della Salute 18 ottobre 2012. Tariffario delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti. 2013; [Online](#) (Accessed July 2020)
19. Johnston K, Levy AR, Lorigan P, et al. Economic impact of health-care resource utilisation patterns among patients diagnosed with advanced melanoma in the United Kingdom, Italy, and France: results from a retrospective, longitudinal survey (MELODY study). *Eur J Cancer*. 2012;48(14):2175-2182. [CrossRef Medline](#)
20. Riihilä PM, Nissinen LM, Ala-Aho R, et al. Complement factor H: a biomarker for progression of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2014;134(2):498-506. [CrossRef Medline](#)
21. Hillen U, Leiter U, Haase S, et al. Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur J Cancer*. 2018;96:34-43. [CrossRef Medline](#)
22. Buja A, Sartor G, Scioni M, et al. Estimation of Direct Melanoma-related Costs by Disease Stage and by Phase of Diagnosis and Treatment According to Clinical Guidelines. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(2):218-224. [CrossRef Medline](#)
23. Maio M, Ascierto P, Testori A, et al. The cost of unresectable stage III or stage IV melanoma in Italy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2012;31(1):91. [CrossRef Medline](#)
24. McArthur GA, Mohr P, Ascierto PA, et al. Health Care Resource Utilization and Associated Costs Among Metastatic Cutaneous Melanoma Patients Treated with Ipilimumab (INTUITION Study). *Oncologist*. 2017;22(8):951-962. [CrossRef Medline](#)