



Svenska Sällskapet för Dermatologisk Kirurgi och Onkologi

SDKO:s RIKTLINJER FÖR HANDLÄGGNING AV SKIVEPITELCANCER & BASALCELLSCANCER

- Reviderad version 2016 -



Svenska Sällskapet för
Dermatologi och Venereologi

FÖRORD

Dessa riktlinjer för handläggning av skivepitelcancer och basalcellscancer är framtagna av Svenska Sällskapet för Dermatologisk Kirurgi och Onkologi (SDKO), en sektion inom Svenska Sällskapet för Dermatologi och Venereologi (SSDV). Riktlinjerna bygger till stor del på det material som togs fram i samband med utvecklingen av ett vårdprogram för Stockholm och Gotlandsregionen år 2005.¹ De aktuella riktlinjerna publicerades för första gången på SSDV:s hemsida (www.ssdv.se) den 16 maj 2008 och detta är den senaste uppdateringen. Avsikten är att detta dokument återkommande skall revideras av SDKO. Målet med riktlinjerna är att närma oss en mer evidensbaserad, jämlik och kostnadseffektiv handläggning av det ständigt ökande antalet patienter med dessa cancerformer.

Riktlinjerna baseras på de kända data som fanns tillgängliga då dessa sammanställdes. Framtida studier kan självklart innebära att dessa riktlinjer ändras. Riktlinjerna är generella rekommendationer och skall betraktas som ett stöd för handläggning av patienter med skivepitelcancer & basalcellscancer. Avsteg från riktlinjerna kan och skall göras utifrån särskilda omständigheter hos enskilda patienter.

John Paoli
Docent, överläkare
Hudkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Göteborg, den 16 december 2015

FÖRFATTARE

John Paoli

Docent, överläkare, Hudkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset (sammankallande)

Ingela Ahnlide

Med dr, överläkare, Hudkliniken, Helsingborgs Lasarett

Torbjörn Boman

Specialistläkare, Hudkliniken, Universitetssjukhuset Örebro

Johan Heilborn

Verksamhetschef, Hudcentrum Hagastaden, Stockholm

Kari Nielsen

Med dr, överläkare, Hudkliniken, Helsingborgs lasarett

Bertil Persson

Överläkare, Hudkliniken, Skånes Universitetssjukhus

Carin Sandberg

Med dr, överläkare, Hudkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Mikael Tarstedt

Överläkare, Hudkliniken, Karlskoga Lasarett

Susanne Uddströmer

Överläkare, Hudkliniken, Gävle Sjukhus

Följande arbetsgrupper har medverkat i olika skeden av framtagandet av dessa riktlinjer:

1. Beställare: Spesak för Dermatologi och Venerologi i Stockholm, Peter Lidbrink, Överläkare, Hudkliniken, Huddinge sjukhus. Lokala riktlinjer (konsensusarbetsgrupp) i Stockholmsregionen för skivepitelcancer och basalcellscancer i huden 2002-2003:

Mari-Anne Hedblad, Överläkare, Hudkliniken, Karolinska Sjukhuset
Anders Johanneson, Överläkare, Vällingby Läkarhus Hudklinik/Hudkliniken, Karolinska Sjukhuset
Ingvar Lengstam, Överläkare, Hudkliniken, Karolinska Sjukhuset
Tavi Kaaman, Överläkare, Hudkliniken, Södersjukhuset (Sammankallande)
Toomas Talme, Överläkare, Hudkliniken, Huddinge Sjukhus
Mats Törngren, Överläkare, Danderyds Sjukhus
Peter Wallberg, Överläkare, Hudkliniken, Södersjukhuset

2. Beställare: Stockholms Läns Landsting. Vårdprogramgrupp för Stockholm och Gotland 2003-2005:

Lennart Blomqvist, Överläkare, Plastikkirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
Johan Hansson, Överläkare, Onkologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset
Mari-Anne Hedblad, Överläkare, Hudkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna
Lena Kanter Lewensohn, Överläkare, Klinisk Patologi och Cytologi Solna
Jan Lapins, Hudkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
Mats Lidegran, biträdande Överläkare, ÖNH-Kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna
Anders Ljung, Plastikkirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna
Barbro Lundh-Rozell, Överläkare, Klinisk Patologi och Cytologi, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
Filippa Nyberg, Överläkare, Hudkliniken, Danderyds Sjukhus
Helena Sjödin, Överläkare, Onkologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset (sammankallande)

3. Beställare: SSDV & Sektionen för Dermatologisk Kirurgi och Onkologi (SDKO). SSDV:s arbetsgrupp för riktlinjer för handläggning av skivepitelcancer och basalcellscancer i huden 2003-2006:

Mats Bjellerup, Överläkare, Hudkliniken, Helsingborgs Lasarett
Anders Johanneson, Överläkare, Vällingby Läkarhus Hudklinik & Hudkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset
Jan Lapins, Hudkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge (sammankallande)
Bertil Persson, Överläkare, Hudkliniken, Skånes Universitetssjukhus, Lund
Mikael Tarstedt, Överläkare, Hudkliniken, Karlskoga Lasarett
Susanne Uddströmer, Överläkare, Hudkliniken, Gävle Sjukhus
Ann-Marie Wennberg, Överläkare, Hudkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

4. Beställare: SSDV & SDKO. Arbetsgrupp för en reviderad version och slutgiltig publikation av riktlinjer för handläggning av skivepitelcancer och basalcellscancer 2007-2008 (inklusive uppdateringar 2009 & 2010):

Mats Bjellerup, Överläkare, Hudkliniken, Helsingborgs Lasarett
John Paoli, Specialistläkare, Hudkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset (sammankallande)
Bertil Persson, Överläkare, Hudkliniken, Skånes Universitetssjukhus, Lund
Mikael Tarstedt, Överläkare, Hudkliniken, Karlskoga Lasarett
Susanne Uddströmer, Överläkare, Hudkliniken, Gävle Sjukhus
Ann-Marie Wennberg, Överläkare, Hudkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

SKIVEPITELCANCER I HUDEN

I detta avsnitt beskrivs huvudsakligen skivepitelcancer (SCC = squamous cell carcinoma) som uppstår i solbelyst hud. Fakta och riktlinjer som presenteras bör inte appliceras på liknande tumörer lokaliserade anogenitalt, på eller i anslutning till mamill, i slemhinnor eller på SCC som uppstår i kroniska sår, inflammerad hud, brännskador, o s v.

EPIDEMIOLOGI

SCC i solbelyst hud är en av de snabbast ökande cancerformerna i Sverige och utgör 11 % av alla infiltrativa cancerformer (basalcellscancer exkluderat) hos män och 9 % av all cancer hos kvinnor. Den årliga incidensökningen de senaste 10 åren är 5 % för män och 6,5 % för kvinnor. SCC är efter basalcellscancer (BCC) den vanligaste maligna hudtumören. År 2013 diagnostiserades över 5000 nya fall av invasiv SCC och nästan 8000 fall av skivepitelcancer *in situ* (SCCIS) i Sverige. Incidensen är 76,2/100 000 personår för män och 56,9/100 000 personår för kvinnor.² Den högsta incidensen ses hos personer över 60 år i kroniskt solexponerad hud i huvud-halsområdet. SCC på skalp och öron är mycket vanligare hos män medan kvinnor har något fler tumörer än män på underben³.

ETIOLOGI & RISKGRUPPER

Hög kumulativ dos av ultraviolett ljus är sannolikt den viktigaste riskfaktorn för SCC. Detta visar sig i att 75–85 % är lokaliserade till solexponerade ytor såsom huvud-halsregionen och handryggar. Ljushyade individer med solkänslig hud löper störst risk att utveckla SCC⁴⁻⁶. En klart förhöjd risk har också immunsupprimerade patienter⁷⁻¹², till exempel har njurtransplanterade individer upp till 100 gånger ökad risk¹³. Andra orsaker till SCC i huden är strålbehandling, kroniskt inflammerad hud, kroniska sår eller fistelmynningar, brännskador samt arsenik¹⁴⁻²². Genetiska sjukdomen Xeroderma pigmentosum ökar tydligt risken att utveckla SCC²³. Genital SCC har en stark koppling till infektioner med humant papillomvirus (HPV) och vissa fall är associerade med lichen sclerosus²⁴⁻³¹.

DEFINITION

Primär SCC i huden är en malign tumör som uppstår från de keratiniserande cellerna i epidermis eller hudadnexa. Den växer lokalt invasivt och har potential att sprida sig till regionala lymfkörtlar samt till andra organ i kroppen. Kliniskt uppträder SCC ofta som en infiltrerad, exofytisk tumör, inte sällan med en central ulceration och/eller krusta. Diagnosen och differentieringsgraden (högt, medelhögt eller lågt differentierad) ställs histopatologiskt⁴. En högt differentierad variant av SCC är keratoacanthom som histopatologiskt kan vara svår att skilja från annan högt differentierad SCC. Keratoacanthom har kliniskt en mycket snabbare tillväxt³² och kan beskrivas som en exofytisk, vulkanlik tumör med central hornplugg. Keratoacanthom kan gå i spontan regression efter flera månader men bör handläggas som SCC då de inte går att skilja från en högt differentierad SCC^{33,34}.

FÖRSTADIER TILL SCC

Aktinisk keratos

Aktiniska keratoser (AK) är vanligt förekommande med en prevalens på upp till 38 % i ljushyade, äldre populationer (≥50 år) boende i tempererade klimat^{35,36}. Kliniskt är AK enstaka eller multipla, rodnade, fjällande, ibland kliande, maculae som uppstår på kroniskt solexponerad hud. Histopatologiskt ses intraepidermala proliferationer av atypiska keratinocyter med dysplasi av varierande grad och AK anses därför vara mycket tidiga förstadier till SCC. Man estimerar att ca 0.1% av AK progredierar till invasiv SCC per år^{37,38}. För patienter med mer solskadad hud, utbredda AK, tidigare SCC och/eller immunsuppression är risken att utveckla SCC större^{38,39}. AK som inte progredierar till SCC kan kvarstå eller gå i spontan regress. Av de som går i regress (15-63%) är recidiv vanligt inom 1 år (15-53%)³⁸.

Field cancerization

Begreppet 'field cancerization' användes första gången 1953 för att beskriva atypisk histologi i vävnaden kring oral SCC⁴⁰. Inom dermatologi används begreppet för att beskriva utbredda hudpartier med solskadad hud, förekomst av spridda förstadier till SCC och/eller invasiv SCC⁴¹⁻⁴⁴. Denna kliniska bild ses ofta hos kraftigt solskadade äldre patienter och hos kroniskt immunosupprimerade, oftast organtransplanterade patienter. Vanliga lokaler är skalp (hos tunnhåriga män), ansikte, bröst, övre ryggtafla, underarmar, handryggar och underben.

SCC *in situ*

SCCIS eller Morbus Bowen är en intraepidermal SCC. Kliniskt uppstår det en eller flera långsamt växande, röda, fjällande, maculae eller plaque med oregelbunden men väldefinierad kant. Histopatologiskt motsvarar SCCIS en skivepiteldysplasi som sträcker sig genom hela epidermis.

PROGNOS

Risken för lokala recidiv är beroende av behandlingsmetod. Metastasering av SCC i solbelyst hud (exklusive tumörer på öra eller läpp) uppskattas till 2-5 %, och sker vanligen till regionala lymfkörtlar⁴⁵⁻⁴⁷. SCC på öron, tinningar och skalp kan även metastasera till parotiskörteln⁴⁷. Metastaseringsfrekvensen är beroende av tumörens lokal, storlek, tillväxthastighet, histologisk differentiering, etiologi och grad av immunsuppression. Tumörer större än 2 cm i diameter, lågt differentierade tumörer samt tumörer med växt ned i fettväv och underliggande strukturer har större metastaseringspotential. Snabbväxande (exklusive keratoacanthom) samt lokalt recidiverande tumörer har ökad metastasrisk. SCC på läpp och öra leder till metastaser oftare än tumörer i övrig solbelyst hud. Mukokutana tumörer har ännu större risk, liksom tumörer utgående från kroniskt inflammerad, kroniskt ulcererad eller tidigare strålbehandlad hud. SCC hos immunsupprimerade patienter har oftast ett aggressivare förlopp och utgör en större andel av patienter med metastaserande sjukdom^{4, 46, 48-55}.

HÖGRISKFaktorER FÖR INVASIV SCC

Nedanstående faktorer hos individ respektive tumör innebär ökad risk för att en invasiv SCC i huden skall recidivera, metastasera och/eller att nya tumörer skall uppstå^{49, 55-59}:

Klinisk information	Histopatologisk information
<ul style="list-style-type: none">• Tumörstorlek (diameter) > 2 cm (= T2)• Tumörlokalisering öra / läpp / genitalt• Tumör inom tidigare strålbehandlat område• Tumör i anslutning till kroniskt sår eller fistel• Tumör i ärr, framför allt efter brännskada• Tumörrecidiv• Tumör hos immunsupprimerad patient	<ul style="list-style-type: none">• Bristande radikalitet• Låg differentieringsgrad• Tumörväxt perineuralt• Tumörväxt intravasalt• Tumörväxt i subkutan fettväv och / eller andra underliggande strukturer• Tumörtjocklek > 2 mm

REMITTERINGSVÄGAR

Många patienter kommer primärt att få sin SCC-diagnos i primärvården där excision/biopsi kan utföras. Om patient eller tumör har en eller flera faktorer som återfinns i rutan om "högriskfaktorer för invasiv SCC" (se sida 7) bör remittering ske till hudklinik.

För att patienten vid remissbedömning ska tas om hand på bästa sätt, bör remissen innehålla uppgifter om:

- Tumörens diameter
- Tumörens exakta lokalisation (om möjligt bifogas fotodokumentation)
- Eventuell misstanke om regional metastasering
- Eventuell immunosuppression
- Kopia på eventuella PAD-svar
- Duration och tillväxthastighet
- Eventuell blodförtunnande medicinering
- Eventuella tidigare hudtumörer

Hudläkaren utför, om indikation föreligger, en utvidgad excision. Vid behov tar hudläkaren kontakt med plastikkirurg eller ÖNH-läkare. Palpation av regionala lymfkörtlar skall alltid utföras⁵⁸. Det rekommenderas att även palpera övriga lymfkörtelstationer. Hela hudkostymen skall inspekteras då det är vanligt att dessa patienter har ytterligare hudtumörer, eller förstadier därtill, som kräver åtgärd.

Det finns idag inga kontrollerade studier som visar att sentinel node biopsi kan förbättra bestämning av prognos eller förlänga överlevnaden vid SCC men kan eventuellt komma till användning vid vissa högrisktumörer i framtiden^{60, 61}. Man kan dock remittera patienter med högrisktumör eller med misstänkt metastas för ultraljudsundersökning av regional lymfkörtelstation med eventuell finnålspunktion. I vissa fall krävs röntgenologisk utredning med MR eller DT för att utesluta regional metastasering. Vid tecken till regional metastasering, residualtumör eller lokalt recidiv inom huvudhalsregionen remitterar hudspecialisten till ÖNH-läkare för diskussion vid multidisciplinär ÖNH/onkologkonferens för ställningstagande till vidare handläggning. Vid tecken till regional metastasering utanför ÖNH-området tar hudläkare kontakt med allmänkirurg för vidare handläggning.

BEHANDLING AV PRIMÄR SJUKDOM

Vid lesioner med oklar klinisk diagnos och som inte med lätthet kan excideras rekommenderas stansbiopsi för histopatologisk bedömning för att kunna välja korrekt behandlingsmetod.

AKTINISKA KERATOSER

Syftet med behandling av AK är, utöver symtomreduktion, att minska risken för utveckling av SCC utgående från AK. Än så länge finns dock inga behandlingsstudier som vare sig bevisar eller motsäger att denna sistnämnda effekt uppnås. I dagsläget rekommenderas ändå behandling av AK⁶², särskilt hos patienter med hög risk att utveckla SCC (till exempel tidigare SCC, utbredda AK/field cancerization, immunsuppression samt högrisklokal på öra eller läpp).

Behandlingsalternativen vid AK är många och val av metod beror på läkarens erfarenhet, antalet lesioner, deras lokalisering, utbredning och tjocklek, patientens ålder samt metodens tillgänglighet och kostnad. Exempelvis bör man ta hänsyn till det kosmetiska resultatet när lesionen sitter i ansiktet eller dekolletaget och till läkningsförmågan om lesionen är belägen på ett underben. Hyperkeratoser skall avlägsnas före behandling för att uppnå optimalt resultat. Oavsett val av behandling är det vanligt med kvarstående, recidiverande eller nytillkomna AK³⁷.

För patienter med **enstaka aktiniska keratoser** lämpar sig kryoterapi med flytande kväve⁶³⁻⁶⁵ vid behov kombinerat med föregående curettage av hyperkeratos^{66, 67}. Det finns även ett läkemedel för utvärtes bruk som patienten kan använda i hemmet som innehåller lösning 5-fluorouracil (5-FU) 5% i kombination med salicylsyra (Actikerall[®])⁶⁸.

För patienter med **multipla aktiniska keratoser** eller field cancerization är fotodynamisk terapi (PDT) en välbeprövad klinikbehandling^{67, 69-72}. Två godkända läkemedel för konventionell PDT med rött ljus finns på marknaden: aminolevulinsyra (Ameluz[®]) och metylaminolevulinat (Metvix[®]). Dagsljus-PDT med metylaminolevulinat är effektivt vid AK av mild till måttlig grad och orsakar mindre smärta än konventionell PDT med lampa^{73, 74}. Flera andra välstuderade fältbehandlingar för utvärtes bruk, vilka patienten själv utför i hemmet, finns nu tillgängliga. Imiquimod kräm finns i två styrkor: 5% (Aldara[®])⁷⁵⁻⁷⁷ och 3,75% (Zyclara[®])^{78, 79}. 5-FU kräm 5% (Efudix[®]) är f n licenspreparat i Sverige^{63, 66, 80, 81}. Ingenolmebutat (Picato[®]) är en växtbaserad gel med kort behandlingstid som främsta fördel^{82, 83}. Diklofenak kräm (Solaraze[®]) är måttligt effektiv och har en längre behandlingstid på 3 månader^{84, 85}.

Ett andrahandsval vid AK är curettage och elektrodesiccation (C&E), en ytlig destruktiv behandling som dock kan ge mer ärrbildning^{64, 66, 86}. Andra alternativ är ablativ laserbehandling (med CO₂- eller Erbium-YAG laser), kemisk peeling och dermabrasio men det saknas evidens för att kunna rekommendera dessa metoder^{63, 64}.

Excision av AK är onödigt invasivt och radikaliteten mot sidorna blir dessutom ofta ofullständig^{63, 64}. Strålbehandling av AK är kontraindicerat⁶⁴.

Läkare **inom primärvården** som med hög säkerhet kan ställa diagnosen aktinisk keratos (antingen på den kliniska bilden, med hjälp av biopsi för PAD eller efter teledermatoskopisk hudkonsultation) kan behandla dessa med produkter för utvärtes bruk i hemmet (se sida 9). Finns diagnostisk osäkerhet, eller om otillräcklig effekt konstateras vid behandlingskontroll, rekommenderas remiss till hudläkare.

SKIVEPITELCANCER IN SITU

Morbus Bowen/SCCIS i ansiktet kan med fördel excideras kirurgiskt för att uppnå radikalitet. Andra förstahandsval för SCCIS i ansiktet är curettage följt av MAL-PDT (x2) eller kryoterapi⁸⁷⁻⁸⁹.

För SCCIS lokaliserade till bål och extremiteter (exkl. underben) finns flera bra behandlingsalternativ: excision, C&E och curettage följt av kryoterapi eller MAL-PDT (x2)^{88, 89}. I andra hand kan 5-FU användas⁸⁸⁻⁹⁰. Ablativ laserbehandling kan inte rekommenderas då det endast finns fallrapporter⁹¹ och tveksamma resultat publicerade⁹². Strålbehandling av SCCIS är effektivt men överdrivet aggressivt samt kräver många patientbesök och betraktas därför som ett sistahandsalternativ^{88, 89}.

SCCIS på underben kan behandlas med excision, curettage följt av MAL-PDT (x2), elektrodesiccation eller 5-FU^{88, 89, 93}. Kryoterapi är också effektivt på denna lokal men kan ge upphov till svårläkta sår i större grad jämfört med C&E⁹³. CO₂-laser kan vara effektivt mot SCCIS på underbenen men i en studie noterades progress till invasiv SCC i 3 av 25 fall inom 1 år varför denna metod inte kan rekommenderas⁹⁴.

Vid AK och SCCIS oavsett lokal och orsak beror effekten av destruktiva metoder (kryoterapi, C&E och ALA-/MAL-PDT) på behandlande läkares metodik och erfarenhet medan topikala behandlingar har sämre effekt om patienten har låg ordinationsföljksamhet^{63, 64, 66, 95}.

Om vald behandlingsmetod (oavsett vilket förstadium till SCC) inte har varit effektiv eller vid recidiv bör radikal kirurgisk excision utföras alternativt ny(a) biopsi(er) tas för att säkerställa diagnos, utesluta invasiv SCC och planera nästa behandlingsalternativ.

INVASIV SCC

Syftet med behandling av invasiv SCC är att eliminera tumören samt förhindra recidiv och metastasering. En enkel excision med tillräcklig marginal är i de flesta fall botande. Komplet och histopatologiskt konfirmerad radikalitet skall eftersträvas^{4,96,97}. För högt eller medelhögt differentierade lågrisktumörer (inklusive keratoacanthom) < 2 cm i diameter rekommenderas en kirurgisk marginal på minst 4 mm med frikostigt medtagande av subkutan vävnad som åstadkommer en radikal excision i 95 % av fallen^{4,96-101}. För "högrisktumörer" (se sida 7) skall excision göras med minst 6 mm klinisk marginal för att garantera radikalitet^{4,96,97,99,101,102}. Patienter som har större tumörer lokaliserade inom huvud-halsregionen där man kan förutse tumörväxt i viktiga underliggande mjukdelar och/eller skelett diskuteras med fördel på multidisciplinär terapikonferens före planering av det kirurgiska ingreppet.

Defekter efter excision av SCC där man inte har histopatologisk bekräftelse på radikalitet bör man i första hand låta sekundärläka, sluta primärt eller med hudtransplantat. I dessa fall bör man undvika lambåer som förvränger huden vilket kraftigt försvårar möjligheten att reexcidera eventuella tumörrester som kan kvarstå vid icke-radikal excision¹⁰².

Andrahandsalternativ för behandling av lågrisktumörer är curettage + kryoterapi eller C&E. Dessa metoder är endast effektiva i vana händer och rekommenderas enbart i noggrant utvalda fall: små, välavgränsade, högt differentierade (histopatologiskt verifierat) SCC på bål eller extremiteter (solbelyst hud) hos äldre individer som har avböjt kirurgi^{4,6,56}. C&E och kryoterapi är generellt kontraindicerade vid lokala recidiv av SCC⁶.

Strålbehandling av SCC är endast aktuellt om patienten bedöms vara inoperabel^{4,6,98,100}. Det kan dock i vissa fall krävas adjuvant strålbehandling postoperativt (se kapitel om "Radioterapi vid SCC respektive BCC").

BEHANDLING AV SPRIDD SJUKDOM

Utredning om eventuell regional metastasering bör i första hand innefatta klinisk palpation av ytliga lymfkörtelstationer. Vid misstanke om metastasering bör finnålspunktion, eventuellt med hjälp av ultraljud (FNAC = fine needle aspiration cytology), utföras⁴. Hos patienter med påvisad regional lymfkörtelmetastasering bör multidisciplinär diskussion med specialister inom Patologi, ÖNH, Onkologi, Allmänkirurgi och/eller Plastikkirurgi tas⁶. Terapeutisk lymfkörtelutrymning kan göras och därefter tas ställning till postoperativ radioterapi mot den regionala lymfkörtelstationen samt mot primärtumörområdet.

Fjärrmetastasering är ovanligt⁵⁴ men när sådan föreligger bör patienten remitteras till onkolog för ställningstagande till kemoterapi (t. ex. cisplatin, 5-FU, metotrexat och/eller vinblastin) och/eller strålbehandling. Kemoterapi kan eventuellt komma ifråga även för symtomlindring. Palliativ strålbehandling kan ge lindring av symtomgivande metastaser lokalt⁴.

UPPFÖLJNING

UPPFÖLJNING AV FÖRSTADIER TILL SCC

Alla patienter som har behandlats för förstadier till SCC bör erhålla information om sjukdomen samt instrueras i egenkontroller och prevention (se kapitel om "Egenkontroller och prevention"). Regelbunden uppföljning hos hudspecialist anses inte vara nödvändig för AK och inte heller för SCCIS i de flesta fallen.

UPPFÖLJNING AV INVASIV SCC

Enligt litteraturen diagnostiseras 95 % av recidiven inom 5 år efter primäroperationen (75 % inom 2 år) och man upptäcker 96 % av metastaserna inom 5 år (84 % inom 2 år)⁵⁴.

- Alla patienter som har behandlats för SCC bör erhålla information om sjukdomen samt instrueras i egenkontroller och prevention (se kapitel om "Egenkontroller och prevention").
- Vi rekommenderar att patienter som har en eller flera "högriskfaktorer för invasiv SCC" (se sida 7) erbjuds uppföljning av hudspecialist i 1-2 år.
- Individuella uppföljningsrutiner med kontroller 1-4 gånger per år bör skapas för utvalda immunosupprimerade patienter som löper större risk att utveckla aggressiva former av SCC och ständigt utvecklar nya tumörer¹⁰³.

- Regelbunden uppföljning av "lågriskpatienter" opererade för SCC (patienter/tumörer utan högriskfaktorer enligt ovan) anses inte vara nödvändig.

Kontroller bör innebära inspektion och palpation av tidigare tumörområde samt palpation av ytliga lymfkörtelstationer. Vid misstanke om recidiv bör biopsi för histopatologisk bedömning säkras. Övriga hudkostymen bör inspekteras för att identifiera eventuella förstadier till SCC och nya tumörer.

Avsteg från ovanstående rekommendationer kan givetvis vara nödvändigt att göra då hänsyn i varje fall måste tas till typ av given behandling, patientens övriga hälsotillstånd samt eventuella önskemål från patientens sida.

BASALCELLSCANCER

EPIDEMIOLOGI

Basalcellscancer (BCC) är den vanligaste maligna hudtumören. I Sverige rapporterades 45 590 nya PAD-verifierade fall år 2013.² I jämförelse upptäcktes 31 770 PAD-verifierade BCC år 2004¹⁰⁴. Huvuddelen av dessa tumörer ses hos individer äldre än 50 år. Merparten av tumörerna är lokaliserade till huvudhalsregionen¹⁰⁵. Man har beräknat att 15 % av den svenska befolkningen har utvecklat åtminstone en BCC vid 74 års ålder¹⁰⁴.

I enlighet med nya föreskrifter från Socialstyrelsen under 2003 är BCC rapporteringspliktig till Cancerregistret¹⁰⁶. Till skillnad från övriga rapporteringspliktiga tumörer skall BCC endast rapporteras från diagnostiserande patologlaboratorium. Behandlande kliniker behöver inte rapportera. De senare skall dock till diagnostiserande patolog uppge tumörläge samt om tumören är ny, tidigare biopsrad eller utgör ett lokalrecidiv. I praktiken sker en underrapportering då man inte sällan behandlar BCC med typisk klinisk bild utan att verifiera diagnosen med PAD.

ETIOLOGI & RISKGRUPPER

Intermittent intensivt solande men även hög kumulativ dos av ultraviolett ljus är sannolikt de viktigaste riskfaktorerna för BCC. Ljushyade individer med solkänslig hud löper störst risk att utveckla BCC^{4, 107, 108}. Immunosupprimerade patienter har en 6-10 gånger högre risk att utveckla BCC^{9, 109}. Även genetiska sjukdomar såsom Xeroderma pigmentosum²³ och basalcellsnevussyndrom (Gorlins syndrom)^{110, 111} ökar kraftigt risken att utveckla BCC. Tidigare strålbehandling kan ge upphov till BCC^{108, 112}. Arsenik är också en känd riskfaktor²². BCC kan i sällsynta fall även uppstå i nevus sebaceus¹¹³ och i kroniska sår¹¹⁴.

HEDGEHOG-SIGNALERINGSKASKADEN

Orsaken till Gorlins syndrom är mutationer som ger upphov till abnorm aktivering av den sk hedgehog-signaleringsskaskaden.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Denna signaleringsskaskad har betydelse för embryonal utveckling. Efter embryonalstadiet är förändringar i signaleringsskaskaden förknippat med cancerutveckling. Patienter med Gorlins syndrom utvecklar tidigt multipla basalcellscancer. Man har kunnat visa att även sporadiska BCC har mutationer som ger upphov till aktivering av hedgehog-skaskaden.^{118, 119} Denna kunskap har betydelse

för utvecklingen av olika medicinska terapier för BCC som prövas på avancerad basalcellscancer, där möjligheter till annan behandling är uttömda.¹²⁰⁻¹²²

DEFINITION

Basalcellscancer är en långsamt men destruktivt växande, lokalt invasiv, malign epitelial hudtumör^{108, 123-125}. Den utvecklas från pluripotenta primordialceller huvudsakligen i basalcellslagret, oftast i epidermis men även i hårfolliklar eller svettkörtelutförsgångar^{108, 126}. Till skillnad från SCC, uppstår BCC *de novo* utan några kända prekursorlesioner¹⁰⁸. Tumören är beroende av sitt specialiserade stroma för sin tillväxt vilket begränsar dess förmåga till metastasering^{108, 127}.

BCC uppträder generellt kliniskt som nodulära, superficiella eller morfeiforma (skleroserande) tumörer¹²³. De kan dessutom presenteras som ulcererade, pigmenterade, hyperkeratotiska, eller cystiska lesioner¹²⁴. Hos patienter som fått en BCC är risken att utveckla en eller flera nya BCC i framtiden relativt stor^{128, 129}. I en studie med 1000 patienter hade 33 % fått en ny BCC inom 2 år efter den första lesionen¹²⁹. Nodulära och särskilt morfeiforma BCC förekommer oftare i huvud-halsregionen medan superficiella BCC är vanligare på bålen¹²³. Enligt en rapport från Socialstyrelsen var 57 % av alla BCC belägna i huvud-halsregionen, 31 % på bålen, 7,7 % på nedre extremiteterna och 4,3 % på övre extremiteterna¹³⁰.

Basalcellscancer kan histopatologiskt klassificeras enligt olika principer, dels traditionellt deskriptivt, dels efter förväntad aggressivitet. Vid rapporteringen till Cancerregistret skall varje tumör registreras med avseende på lokal och växtsätt enligt nedanstående klassifikation (Glas)¹³¹.

Nodulär eller noduloulcerativ, lågaggressiv (Glas typ IA):

Nodulära BCC är välavgränsade tumörer med distinkt gränsszon gentemot underliggande vävnad som inte invaderar subkutan vävnad, brosk, muskulatur eller ben¹³¹. Kliniskt börjar det som en glansig knotta som växer till en nodulus med vallartad kant och vidgade slingriga kärl på ytan. Det uppstår ofta ulceration centralt⁴. Den här typen svarar för 50–55 % av alla BCC^{107, 131} och är oftast lokaliserad till ansiktet men även till bålen^{123, 132}.

Superficiell eller ytlig, lågaggressiv (Glas typ IB):

Superficiella BCC är ytligt växande, cellfattiga tumörer som avgränsas tydligt från underliggande

strukturer med perifer palissadering¹³¹. Kliniskt uppstår relativt välavgränsade, brunröda, lätt fjällande och ytligt infiltrerade eksemliknande fläckar⁴. Cirka 20–25 % av alla PAD-verifierade BCC är av den superficiella typen^{107, 131}. De är framför allt lokaliserade till bålen men förekommer även i ansiktet¹²³.

Infiltrativ, medelaggressiv (Glas typ II):

Infiltrativa BCC är intermediära former mellan typ I och III¹³¹ och svarar för 10–20 % av alla BCC^{107, 131}.

Morfealik eller finkolvigt infiltrativ, högaggressiv (Glas typ III):

Högaggressiva BCC kan invadera subkutan vävnad, brosk, muskulatur och ben. Tumörcellsförbanden kan vara 1-2 celler tjocka och uppvisar spetsiga, oregelbundna utlöpare utan perifer palissadering som ger en diffus och otydlig avgränsning mot frisk hud¹³¹. Kliniskt ses oftast en vitaktig, blek och indragen hud som kan likna ärr eller skleros⁴. Den här typen svarar för 4-9 %^{107, 131}. Högaggressiva BCC är oftast lokaliserade till ansiktet^{123, 132}.

Det finns andra typer av BCC som inte beskrivs i denna klassifikation men som också kräver ett omnämnande:

Mikronodulära BCC kan betraktas som högaggressiva BCC på grund av dess tunna tumörcellsförband med djup och utbredd växt. Dessa tumörer är därför mycket svåra att avgränsa kliniskt vilket ofta ger upphov till recidiv efter kirurgi^{133, 134}.

Metatypisk cancer eller **basoskvamös cancer** är en relativt ovanlig men aggressiv form av BCC med differentiering mot skivepitelcancer och potential att metastasera. Den här typen är absolut vanligast i huvud-halsregionen och bör behandlas som en högaggressiv variant av BCC¹³⁵⁻¹³⁷.

PROGNOS

Med kirurgi eller någon av de många icke-kirurgiska behandlingsmetoderna (se avsnitt om behandling nedan) botas idag de allra flesta patienterna. Recidivrisk för primära BCC är 1-10 % medan risken för att behandlingen misslyckas för recidivtumörer är 15-30 %⁴. Störst risk att recidivera har BCC som är lokaliserade till näsa, nasolabialfår, öron och ögonlock, tumörer med diameter > 2 cm, medel- och högaggressiva former (se ovan) samt BCC med perineural växt^{4, 107, 124, 138}. Det är väsentligt att i största möjliga mån behandla BCC radikalt då tumören annars har en tendens att växa mycket destruktivt och ge

upphov till utbredda sår eller defekter i vävnaden¹³⁹. Spridning av BCC till regionala lymfkörtlar är mycket ovanligt och fjärrmetastasering är extremt sällsynt^{4, 107}. Mortaliteten är därför mycket låg men den höga prevalensen innebär stora kostnader och betydande morbiditet¹⁰⁷.

HÖGRISKFAKTORER FÖR BCC

Nedanstående faktorer innebär en ökad risk att utveckla lokala recidiv alternativt multipla BCC^{4, 107, 125, 131, 140-143}.

Klinisk information	Histopatologisk information
<ul style="list-style-type: none">• Tumörstorlek (diameter) > 2 cm• Tumörrecidiv• Tumörer som har opererats med snävare marginal än rekommenderat (t ex kring ögon, näsa, mun och öron).• Patient med immundefekt• Patient som har haft multipla BCC inklusive Gorlins syndrom	<ul style="list-style-type: none">• Högaggressivt växtsätt (t ex morfealik BCC, mikronodulär BCC eller metatypisk cancer)• Bristande radikalitet• Infiltration i subkutan fettväv och/eller andra underliggande strukturer• Tumörväxt perineuralt

REMITTERINGSVÄGAR

Majoriteten av patienter med basalcancers cancer kommer primärt till allmänläkare. Patient/tumör som återfinns bland "högriskfaktorer för basalcancers cancer" (se ovan) eller BCC på kosmetiskt känsliga lokaler bör remitteras till hudklinik för ställningstagande till vidare behandling eller uppföljning.

För att patienten vid remissbedömning ska tas om hand på bästa sätt, bör remissen innehålla uppgifter om:

- Tumörens diameter
- Tumörens exakta lokalisering (om möjligt bifogas fotodokumentation)
- Eventuell immunosuppression eller övriga "högriskfaktorer" (se ovan)
- Kopia på eventuella PAD-svar
- Duration och tillväxthastighet
- Eventuell blodförtunnande medicinering
- Eventuella tidigare hudtumörer

Majoriteten av basalcellscancerfallen handläggs av hudläkare. Hudläkaren bedömer eventuellt behov av konsultation av plastikkirurg, ÖNH-läkare, ögonläkare eller onkolog.

BEHANDLING

Vid lesioner med oklar klinisk diagnos och där tumören inte enkelt kan excideras i sin helhet rekommenderas stansbiopsi för histopatologisk bedömning för att kunna välja korrekt behandlingsmetod.

Syftet med behandling är att bota patienten och förhindra recidiv vilket kan åstadkommas med såväl kirurgiska som icke-kirurgiska metoder. Nedan följer behandlingsrekommendationer i relation till tumörtyp och lokal. Dessa kan behöva modifieras i det enskilda fallet med hänsyn tagen till patientens ålder och övriga hälsotillstånd samt tumörens storlek, växtsätt och invasionsdjup i relation till lokaliseringen, påverkan av ansiktsfunktion, o s v.

Internationell "gold standard" (=rekommenderat förstahandsval) för behandling av BCC är kirurgisk excision med histopatologisk bekräftelse på radikalitet^{4, 107, 125, 139}. Generellt bör den kliniska excisionsmarginalen vara minst 3-4 mm för små (< 2 cm) lågaggressiva BCC (IA och IB)^{4, 101, 107, 143-145}. Något internationellt konsensus angående excisionsmarginalerna för alla BCC har inte uppnåtts men, ju större och mer aggressiv tumören är, desto större marginaler krävs för radikalitet^{107, 124, 138, 145, 146}. Excisionen bör frikostigt inkludera subkutan vävnad för att uppnå radikalitet mot djupet^{4, 124, 138}.

Övriga nedan nämnda behandlingsmetoder bör utföras av läkare med god erfarenhet av vald metod^{4, 124, 138}.

BEHANDLINGSREKOMMENDATIONER

Nodulär eller noduloulcerativ, lågaggressiv (typ IA):

Vid BCC av denna typ i ansiktet rekommenderas i första hand excision^{124, 138, 147}. Curettage + kryoterapi (x2) är också förstahandsval om tumören är belägen på näsa¹⁴⁸, öron¹⁴⁹ eller ögonlock¹⁵⁰.

På övriga kroppsdelar är excision^{124, 138}, curettage + kryoterapi (x2)^{124, 138, 151-153} eller C&E^{124, 138, 154} rekommenderade alternativ. Generellt är curettage + kryoterapi olämpligt på underben p g a risken för utveckling av svårläkta sår¹⁰⁷.

PDT (x2) efter curettage för nodulära BCC har visat sig vara relativt effektivt oavsett lokal men kan inte rekommenderas i första hand. En studie med 5-års uppföljning visade endast 69,3 % recidivfria tumörer efter PDT (n=85) jämfört med 97,7 % efter kirurgi (n=88)¹⁵⁵. Andra studier har visat klinisk läkning i 73-94 % av fallen^{41, 156, 157}.

Superficiell eller ytlig, lågaggressiv (typ IB):

Vid lokalisering i ansiktet finns, såsom vid andra basaliomtyper, högre krav på säkerställande av radikalitet och recidivfrihet vid val av terapi. Därför anses excision vara ett av förstahandsvalen^{4, 124, 138, 147}. Kryoterapi med eller utan curettage är ett alternativ men bör undvikas vid superficiella BCC (sBCC) lokaliserade till ögonbryn och nasolabialfår^{107, 124, 138, 158}.

Oavsett lokal har PDT (x2) visat sig vara effektivt vid sBCC (80-97 % läkta efter 3 månader) med goda kosmetiska resultat^{4, 41, 107, 124, 138, 159-161}. En studie har visat 78 % recidivfrihet efter PDT (x2) av sBCC efter 5 år jämfört med 80 % efter behandling med kryoterapi¹⁶². Topikal behandling med imiquimod kräm 5 % har visat sig vara effektivt i 73-90 % av fallen vid behandling av små sBCC¹⁶³⁻¹⁶⁵ och, i en studie, var 79 % av de patienter som svarade recidivfria efter 2 år¹⁶⁴. Topikal behandling med 5-FU kräm 5 % är godkänd för behandling av sBCC. I en randomiserad kontrollerad studie såg man klinisk utläkning av 80.1% av tumörerna (n=198) 12 månader efter behandling med 5-FU kräm 5% applicerat 2 gånger dagligen i 4 veckor.¹⁶⁶ Ablativ CO₂-laserbehandling av sBCC har visserligen visat sig vara effektivt i vana händer men metoden saknar studier med långtidsuppföljning varför den inte kan rekommenderas i första hand^{107, 124, 138, 167, 168}.

Vid lokalisering utanför huvud-halsregionen kan således flera behandlingsmetoder användas: excision, destruktiva metoder (kryoterapi med eller utan curettage och C&E), PDT (x2) och topikala behandlingar (imiquimod, 5-fluorouracil)^{4, 107, 124, 138, 154}.

Infiltrativ, medelaggressiv (typ II):

Vid BCC av denna typ är excision ett förstahandsval oavsett lokal^{4, 107, 124, 138}. Med noggrann teknik av erfaren läkare kan curettage + kryoterapi vara ett andrahandsalternativ på ögonlock, öron och näsa¹⁴⁸⁻¹⁵⁰,

¹⁶⁹ samt på bål och extremiteter^{4, 107, 124, 138}. Excision med Mohs kirurgi (Mohs Micrographic Surgery = MMS) kan dock övervägas vid BCC av denna typ i ansiktet i utvalda fall (oklara gränser, stora tumörer >2 cm och lokaler där det är viktigt att bevara så mycket frisk hud som möjligt)^{4, 107, 124, 138}.

Morfealik eller finkolvigt infiltrativ, högaggressiv (typ III) samt mikronodulära BCC, metatypisk cancer och recidiv av BCC:

Vid högaggressiva BCC (se sida 16) samt recidiv av BCC i ansiktet (särskilt i den sk "H-zonen", i närhet av eller på öron, ögonlock, ögonbryn, näsa, nasolabialfårar och läppar) anses MMS vara "gold standard" internationellt^{4, 107, 125, 170-175}. MMS är också indicerat vid perineural växt^{4, 107, 124, 138}. I dessa fall är andrahandsalternativet att göra en enkel excision med minst 5 mm marginal. Excision av primära högaggressiva BCC med 5 mm marginal resulterar i radikal excision i 82 % av fallen¹⁴⁶. Defekter efter excision av BCC där man inte har histopatologisk bekräftelse på radikalitet bör man i första hand sluta primärt, vid behov rekonstruera med hudtransplantat eller låta sekundärläka. I dessa fall bör man undvika lambåer som förvränger huden vilket kraftigt försvårar möjligheten att reexcidera eventuella tumörrester som kan kvarstå vid icke-radikal excision^{102, 107}.

På övriga kroppsdelar rekommenderas minst 5 mm excisionsmarginal vid högaggressiva BCC och recidiv^{124, 138, 170}. Mindre, lågaggressiva BCC som recidiverar på övriga kroppsdelar kan i andra hand behandlas med destruktiva eller medicinska behandlingsmetoder^{124, 138}.

Destruktiva (curettage + kryobehandling, C&E och ablativ laser) samt medicinska (imiquimod, 5-FU och PDT) behandlingsmetoder bör betraktas som generellt kontraindicerade vid högaggressiva BCC och recidiv⁴.

Lokalt avancerad och metastaserande BCC

Vid lokalt avancerad och icke-operabel BCC eller vid metastaserande BCC kan dessa behandlas med vismodegib kapslar (Erivedge[®]) 150 mg dagligen.^{120, 121, 176} För lokalt avancerad BCC finns nu även ett europeiskt godkännande för att behandla dessa patienter med sonidegib kapslar (Odomzo[®]) 200 mg dagligen.¹⁷⁷ Såväl vismodegib som sonidegib hämmar hedgehog-signaleringskaskaden. Behandlingen sköts vanligtvis av hudläkare eller onkolog med erfarenhet av denna typ av patienter och medicinering.

Icke-radikal excision:

Vid icke-radikal excision rekommenderas reexcision^{4, 107, 124, 138, 143, 178-180}. Risken för recidiv efter icke-radikal excision inom 5 år är 38-42 % och kan vara över 50 % inom 10 år¹⁷⁹.

UPPFÖLJNING

En tredjedel av alla patienter som har haft BCC får en ny tumör inom 2 år och 36 % har fått en till BCC inom 5 år¹²⁹. När man ser till recidiv av BCC så upptäcks 33 % inom 1 år, 50 % inom 2 år och 66 % inom 3 år¹⁷³.

- Alla patienter som har behandlats för BCC bör erhålla information om sjukdomen samt instrueras i egenkontroller och prevention (se kapitel om "Egenkontroller och prevention").
- Vi rekommenderar att utvalda patienter som har en eller flera "högriskfaktorer för BCC" (se sida 17) erbjuds uppföljning av hudspecialist i åtminstone 2 år.
- Individuella uppföljningsrutiner med kontroller 1-4 gånger per år bör skapas för utvalda immunosupprimerade patienter respektive de med Gorlins syndrom (basalcellsnaevussyndrom) så länge nya tumörer uppstår.
- Regelbunden uppföljning av "lågriskpatienter" opererade för BCC (patienter/tumörer utan högriskfaktorer enligt ovan) anses inte vara nödvändig.

Kontrollerna bör innebära inspektion och palpation av tidigare tumörområde. Vid misstanke om recidiv bör biopsi för histopatologisk bedömning säkras. Övriga hudkostymen bör inspekteras för att identifiera eventuella nya tumörer.

Avsteg från ovanstående rekommendationer kan givetvis vara nödvändigt att göra då hänsyn i varje fall måste tas till typ av given behandling, patientens övriga hälsotillstånd samt eventuella önskemål från patientens sida.

RADIOTERAPI VID SCC RESPEKTIVE BCC

Radioterapi är en effektiv behandling av såväl SCC som BCC men bör betraktas som ett sistahandsalternativ vid primära tumörer. Radioterapi reserveras för icke-operabla tumörer samt när reexcision av icke-radikalt exciderad tumör inte bedöms vara möjlig. Det kan även vara aktuellt vid perineural växt av SCC eller BCC som adjuvant behandling efter kirurgi. Vid metastaserande SCC kan radioterapi också vara aktuellt (se avsnitt ovan om "Behandling av spridd sjukdom")^{4, 6, 98, 100, 107}. Vid lokalt avancerad BCC kan radioterapi övervägas.^{181, 182}

Det finns en stor recidivbenägenhet inom 5 år efter strålbehandling (7,5-16 % för BCC; 7 % för SCC i stadium T1, 15-35 % i stadium T2 och upp till 50 % i stadium T3-T4)^{4, 181-183}. Radioterapi kan leda till akuta stråldermatiter samt sena biverkningar i form av hudatrofi, alopeci, anhidros, hypo- eller hyperpigmentering, kraftig ärrfibros och, i värsta fall nekroser i hud, brosk eller ben⁴. Recidiv efter radioterapi är oftast mycket svåravgränsade vilket försvårar eventuell kirurgi¹⁰⁷. Strålbehandling ges fraktionerat vilket innebär ett stort antal besök för patienten som ofta är åldrad och kan ha svårt att anordna transport till och från sjukhuset 5-30 gånger (plus eventuella kontrollbesök som kan tillkomma)^{4, 182}. En annan uppenbar nackdel med strålbehandling jämfört med kirurgi är att man inte kan utföra en histopatologisk radikalitetsbedömning. Radioterapi är kontraindicerat för behandling av BCC hos patienter med Gorlins syndrom^{4, 108, 112, 184}.

Radioterapi kan ges som extern strålbehandling och/eller som brachyterapi varvid en strålkälla förs in i tumörområdet och verkar lokalt.

EGENKONTROLLER OCH PREVENTION

Följande information kan patienter som har haft hudcancer ta del av för att minska risken och takten för att nya hudtumörer eller förstadier till dem skall uppstå.

SOLFAKTA

- Solljus liksom solarieljus innehåller ultraviolett strålning som är den huvudsakliga orsaken till hudcancer.
- Solen har starkare effekt på höga berg och i länder närmare ekvatorn.
- Snö och sand reflekterar solljusets ultravioletta strålar och ökar risken för solskador.
- Ultraviolett ljus tränger igenom moln och vatten och kan därför orsaka solskador såväl på en mulen dag som när man badar.
- Solande i solarium är inte bara skadligt för huden utan påskyndar dessutom hudens åldrande. Solariebrunhet skyddar inte mot solens skadliga effekter.
- Solen är som starkast mellan klockan 11 och 15.
- Solens UVB-strålning hjälper kroppen att producera D-vitamin men 15-30 minuters exponering av huden mitt på dagen är tillräcklig.

SOLSKYDDSRÅD

- Undvik att vistas oskyddad i solen längre än 15-30 minuter mellan klockan 11 och 15 när solen är som starkast.
- Vistas gärna i skuggan.
- Som solskydd använd hatt och kläder. Tätt vävda kläder skyddar bäst.
- På kroppsdelar som inte täcks av kläder får man komplettera med solkräm som bör ha solskyddsfaktor 30 till 50+, vara märkt med UVA-symbol samt vara behaglig för dig att använda.
- Stryk på riklig mängd och upprepa under dagen samt efter bad.
- Du bör skydda dig extra noggrant i öppna landskap så som på havet, golfbanan, stranden eller fjället.

EGENKONTROLL

Det är viktigt att du regelbundet ser över och känner på din hud. Upptäcker du ett misstänkt återfall av din hudcancer i ett tidigare behandlat område eller nya hudförändringar (exempelvis ett sår som inte vill läka) bör du kontakta läkare.

REFERENSER

1. Sjödin H, Blomqvist L, Hansson J, et al. Vårdprogram anslutande till vårdprogrammet för huvud-hals-cancer. Onkologiskt centrum Stockholm-Gotland 2005. 2005. Available from: <http://www.karolinska.se/upload/Onkologiskt%20centrum/RegionalVardprogram/SkivepitelBasallcellscancer2005.pdf>.
2. Socialstyrelsen. The Swedish Cancer Registry. National Board of Health and Welfare. Cancer incidence in Sweden 2013. 2014. Available from: www.socialstyrelsen.se.
3. Socialstyrelsen. The Swedish Cancer Registry. National Board of Health and Welfare. Cancer incidence in Sweden 2008. 2009. Available from: www.socialstyrelsen.se.
4. National Health & Medical Research Council. Non-Melanoma Skin Cancer: Guidelines for treatment and management in Australia. 2002. Available from: www.nhmrc.gov.au.
5. Lindelof B, Dal H, Wolk K, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients: a study of the Swedish cohort with regard to tumor site. *Arch Dermatol* 2005;**141**:447-51.
6. Motley R, Kersey P, Lawrence C. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2002;**146**:18-25.
7. Blohme I, Larko O. Skin lesions in renal transplant patients after 10-23 years of immunosuppressive therapy. *Acta Derm Venereol* 1990;**70**:491-4.
8. Bordea C, Wojnarowska F, Millard PR, et al. Skin cancers in renal-transplant recipients occur more frequently than previously recognized in a temperate climate. *Transplantation* 2004;**77**:574-9.
9. Espana A, Redondo P, Fernandez AL, et al. Skin cancer in heart transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1995;**32**:458-65.
10. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;**348**:1681-91.
11. Jensen P, Hansen S, Moller B, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999;**40**:177-86.
12. Naldi L, Fortina AB, Lovati S, et al. Risk of nonmelanoma skin cancer in Italian organ transplant recipients. A registry-based study. *Transplantation* 2000;**70**:1479-84.
13. Lindelof B, Sigurgeirsson B, Gabel H, et al. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol* 2000;**143**:513-9.
14. Baldursson B, Sigurgeirsson B, Lindelof B. Leg ulcers and squamous cell carcinoma. An epidemiological study and a review of the literature. *Acta Derm Venereol* 1993;**73**:171-4.
15. Baldursson BT, Hedblad MA, Beitner H, et al. Squamous cell carcinoma complicating chronic venous leg ulceration: a study of the histopathology, course and survival in 25 patients. *Br J Dermatol* 1999;**140**:1148-52.
16. Bosch RJ, Gallardo MA, Ruiz del Portal G, et al. Squamous cell carcinoma secondary to recessive dystrophic epidermolysis bullosa: report of eight tumours in four patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;**13**:198-204.
17. Chowdri NA, Darzi MA. Postburn scar carcinomas in Kashmiris. *Burns* 1996;**22**:477-82.
18. Dabski K, Stoll HL, Jr., Milgrom H. Squamous cell carcinoma complicating late chronic discoid lupus erythematosus. *J Surg Oncol* 1986;**32**:233-7.
19. Fasching MC, Meland NB, Woods JE, et al. Recurrent squamous-cell carcinoma arising in pilonidal sinus tract--multiple flap reconstructions. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1989;**32**:153-8.
20. Karagas MR, Greenberg ER, Spencer SK, et al. Increase in incidence rates of basal cell and squamous cell skin cancer in New Hampshire, USA. New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Int J Cancer* 1999;**81**:555-9.
21. Lister RK, Black MM, Calonje E, et al. Squamous cell carcinoma arising in chronic lymphoedema. *Br J Dermatol* 1997;**136**:384-7.
22. Maloney ME. Arsenic in Dermatology. *Dermatol Surg* 1996;**22**:301-4.
23. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol* 1987;**123**:241-50.
24. Barbagli G, Palminteri E, Mirri F, et al. Penile carcinoma in patients with genital lichen sclerosis: a multicenter survey. *J Urol* 2006;**175**:1359-63.
25. Madsen BS, Jensen HL, van den Brule AJ, et al. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina--population-based case-control study in Denmark. *Int J Cancer* 2008;**122**:2827-34.
26. Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Penile cancer among patients with genital lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;**41**:911-4.

27. Perceau G, Derancourt C, Clavel C, et al. Lichen sclerosus is frequently present in penile squamous cell carcinomas but is not always associated with oncogenic human papillomavirus. *Br J Dermatol* 2003;**148**:934-8.
28. Powell J, Robson A, Cranston D, et al. High incidence of lichen sclerosus in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *Br J Dermatol* 2001;**145**:85-9.
29. Tornesello ML, Duraturo ML, Losito S, et al. Human papillomavirus genotypes and HPV16 variants in penile carcinoma. *Int J Cancer* 2008;**122**:132-7.
30. Velazquez EF, Cubilla AL. Lichen sclerosus in 68 patients with squamous cell carcinoma of the penis: frequent atypias and correlation with special carcinoma variants suggests a precancerous role. *Am J Surg Pathol* 2003;**27**:1448-53.
31. Velazquez EF, Cubilla AL. Penile squamous cell carcinoma: anatomic, pathologic and viral studies in Paraguay (1993-2007). *Anal Quant Cytol Histol* 2007;**29**:185-98.
32. Rinker MH, Fenske NA, Scalf LA, et al. Histologic variants of squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer Control* 2001;**8**:354-63.
33. Hodak E, Jones RE, Ackerman AB. Solitary keratoacanthoma is a squamous-cell carcinoma: three examples with metastases. *Am J Dermatopathol* 1993;**15**:332-42; discussion 43-52.
34. Requena L, Romero E, Sanchez M, et al. Aggressive keratoacanthoma of the eyelid: "malignant" keratoacanthoma or squamous cell carcinoma? *J Dermatol Surg Oncol* 1990;**16**:564-8.
35. Flohil SC, van der Leest RJ, Dowlatshahi EA, et al. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol* 2013;**133**:1971-8.
36. Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, et al. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol* 2000;**142**:1154-9.
37. Marks R, Foley P, Goodman G, et al. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol* 1986;**115**:649-55.
38. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, et al. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2013;**169**:502-18.
39. Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE, et al. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. *Arch Dermatol* 1991;**127**:1029-31.
40. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953;**6**:963-8.
41. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology, 2005. *J Am Acad Dermatol* 2007;**56**:125-43.
42. Paoli J, Halldin C, Ericson MB, et al. Nerve blocks provide effective pain relief during topical photodynamic therapy for extensive facial actinic keratoses. *Clin Exp Dermatol* 2008;**33**:559-64.
43. Ulrich M, Maltusch A, Rowert-Huber J, et al. Actinic keratoses: non-invasive diagnosis for field cancerisation. *Br J Dermatol* 2007;**156 Suppl 3**:13-7.
44. Vatve M, Ortonne JP, Birch-Machin MA, et al. Management of field change in actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2007;**157 Suppl 2**:21-4.
45. Czarnecki D, Staples M, Mar A, et al. Metastases from squamous cell carcinoma of the skin in southern Australia. *Dermatology* 1994;**189**:52-4.
46. Joseph MG, Zulueta WP, Kennedy PJ. Squamous cell carcinoma of the skin of the trunk and limbs: the incidence of metastases and their outcome. *Aust N Z J Surg* 1992;**62**:697-701.
47. Veness MJ, Porceddu S, Palme CE, et al. Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to parotid and cervical lymph nodes. *Head Neck* 2007;**29**:621-31.
48. Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008;**9**:713-20.
49. Cherpelis BS, Marcusen C, Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatol Surg* 2002;**28**:268-73.
50. Dinehart SM, Pollack SV. Metastases from squamous cell carcinoma of the skin and lip. An analysis of twenty-seven cases. *J Am Acad Dermatol* 1989;**21**:241-8.
51. Dzubow LM, Rigel DS, Robins P. Risk factors for local recurrence of primary cutaneous squamous cell carcinomas. Treatment by microscopically controlled excision. *Arch Dermatol* 1982;**118**:900-2.
52. Friedman NR. Prognostic factors for local recurrence, metastases, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. *J Am Acad Dermatol* 1993;**28**:281-2.
53. Lott DG, Manz R, Koch C, et al. Aggressive behavior of nonmelanotic skin cancers in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2010;**90**:683-7.

54. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992;**26**:976-90.
55. Veness MJ. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Biomed Biotechnol* 2007;**2007**:80572.
56. Drake LA, Dinehart SM, Goltz RW, et al. Guidelines of care for Mohs micrographic surgery. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1995;**33**:271-8.
57. Farasat S, Yu SS, Neel VA, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics. *J Am Acad Dermatol* 2011;**64**:1051-9.
58. Lifeso RM, Bull CA. Squamous cell carcinoma of the extremities. *Cancer* 1985;**55**:2862-7.
59. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. Penile carcinoma: a challenge for the developing world. *Lancet Oncol* 2004;**5**:240-7.
60. Ross AS, Schmults CD. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the English literature. *Dermatol Surg* 2006;**32**:1309-21.
61. Wagner JD, Evdokimow DZ, Weisberger E, et al. Sentinel node biopsy for high-risk nonmelanoma cutaneous malignancy. *Arch Dermatol* 2004;**140**:75-9.
62. Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, et al. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis - International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum - Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;**29**:2069-79.
63. de Berker D, McGregor JM, Hughes BR. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol* 2007;**156**:222-30.
64. Stockfleth E, Kerl H. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol* 2006;**16**:599-606.
65. Thai KE, Fergin P, Freeman M, et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2004;**43**:687-92.
66. McIntyre WJ, Downs MR, Bedwell SA. Treatment options for actinic keratoses. *Am Fam Physician* 2007;**76**:667-71.
67. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2002;**47**:258-62.
68. Stockfleth E, Kerl H, Zwingers T, et al. Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratoses: histological and clinical study results. *Br J Dermatol* 2011;**165**:1101-8.
69. Dirschka T, Radny P, Dominicus R, et al. Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a multicentre, randomized, observer-blind phase III study in comparison with a registered methyl-5-aminolevulinate cream and placebo. *Br J Dermatol* 2012;**166**:137-46.
70. Freeman M, Vinciullo C, Francis D, et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat* 2003;**14**:99-106.
71. Morton CA, Brown SB, Collins S, et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2002;**146**:552-67.
72. Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 2003;**48**:227-32.
73. Lacour JP, Ulrich C, Gilaberte Y, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream is effective and nearly painless in treating actinic keratoses: a randomised, investigator-blinded, controlled, phase III study throughout Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015.
74. Rubel DM, Spelman L, Murrell DF, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2014;**171**:1164-71.
75. Korman N, Moy R, Ling M, et al. Dosing with 5% imiquimod cream 3 times per week for the treatment of actinic keratosis: results of two phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, vehicle-controlled trials. *Arch Dermatol* 2005;**141**:467-73.
76. Stockfleth E, Sterry W, Carey-Yard M, et al. Multicentre, open-label study using imiquimod 5% cream in one or two 4-week courses of treatment for multiple actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol* 2007;**157 Suppl 2**:41-6.

77. Szeimies RM, Gerritsen MJ, Gupta G, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from a phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled, clinical trial with histology. *J Am Acad Dermatol* 2004;**51**:547-55.
78. Gupta G, Stockfleth E, Peris K, et al. Long-term sustained lesion clearance from Lmax with imiquimod 3.75%, a new field-directed treatment for actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;**29**:1840-2.
79. Swanson N, Smith CC, Kaur M, et al. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: two phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Drugs Dermatol* 2014;**13**:166-9.
80. Jury CS, Ramraka-Jones VS, Gudi V, et al. A randomized trial of topical 5% 5-fluorouracil (Efudix cream) in the treatment of actinic keratoses comparing daily with weekly treatment. *Br J Dermatol* 2005;**153**:808-10.
81. Kurwa HA, Yong-Gee SA, Seed PT, et al. A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1999;**41**:414-8.
82. Garbe C, Basset-Seguín N, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of follow-up field treatment of actinic keratosis with ingenol mebutate 0.015% gel: a randomised controlled 12-month study. *Br J Dermatol* 2015.
83. Lebwohl M, Shumack S, Stein Gold L, et al. Long-term follow-up study of ingenol mebutate gel for the treatment of actinic keratoses. *JAMA Dermatol* 2013;**149**:666-70.
84. Tarstedt M, Larko O, Molin L, et al. [Increasing number of skin cancer cases--also among the younger]. *Lakartidningen* 2005;**102**:1972-5.
85. Wolf JE, Jr., Taylor JR, Tschen E, et al. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2001;**40**:709-13.
86. Dinehart SM. The treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 2000;**42**:25-8.
87. Cox NH, Eedy DJ, Morton CA. Guidelines for management of Bowen's disease. British Association of Dermatologists. *Br J Dermatol* 1999;**141**:633-41.
88. Cox NH, Eedy DJ, Morton CA. Guidelines for management of Bowen's disease: 2006 update. *Br J Dermatol* 2007;**156**:11-21.
89. Moreno G, Chia AL, Lim A, et al. Therapeutic options for Bowen's disease. *Australas J Dermatol* 2007;**48**:1-8; quiz 9-10.
90. Salim A, Leman JA, McColl JH, et al. Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. *Br J Dermatol* 2003;**148**:539-43.
91. Fader DJ, Lowe L. Concomitant use of a high-energy pulsed CO2 laser and a long-pulsed (810 nm) diode laser for squamous cell carcinoma in situ. *Dermatol Surg* 2002;**28**:97-9; discussion 100.
92. Humphreys TR, Malhotra R, Scharf MJ, et al. Treatment of superficial basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in situ with a high-energy pulsed carbon dioxide laser. *Arch Dermatol* 1998;**134**:1247-52.
93. Ahmed I, Berth-Jones J, Charles-Holmes S, et al. Comparison of cryotherapy with curettage in the treatment of Bowen's disease: a prospective study. *Br J Dermatol* 2000;**143**:759-66.
94. Dave R, Monk B, Mahaffey P. Treatment of Bowen's disease with carbon dioxide laser. *Lasers Surg Med* 2003;**32**:335.
95. Gupta G, Malfet P, Kress DW, et al. Adherence to topical dermatological therapy: lessons from oral drug treatment. *Br J Dermatol* 2009;**161**:221-7.
96. An KP, Ratner D. Surgical management of cutaneous malignancies. *Clin Dermatol* 2001;**19**:305-20.
97. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015;**51**:1989-2007.
98. Albright SD, 3rd. Treatment of skin cancer using multiple modalities. *J Am Acad Dermatol* 1982;**7**:143-71.
99. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;**27**:241-8.
100. Goldman GD. Squamous cell cancer: a practical approach. *Semin Cutan Med Surg* 1998;**17**:80-95.
101. Thomas DJ, King AR, Peat BG. Excision margins for nonmelanotic skin cancer. *Plast Reconstr Surg* 2003;**112**:57-63.
102. Cook J, Goldman G. Random Pattern Cutaneous Flaps. In: *Surgery of the Skin - Procedural Dermatology*. 2005: 311-344.
103. Stasko T, Brown MD, Carucci JA, et al. Guidelines for the management of squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Dermatol Surg* 2004;**30**:642-50.
104. Socialstyrelsen. The Swedish Cancer Registry. National Board of Health and Welfare. Basal Cell Carcinoma in Sweden 2004-2008. 2009. Available from: www.socialstyrelsen.se.
105. Socialstyrelsen. The Swedish Cancer Registry. National Board of Health and Welfare. [Basal Cell Carcinoma - Statistics for 2004-2005]. 2006. Available from: www.socialstyrelsen.se.
106. Socialstyrelsen. Uppgiftsskyldighet till cancerregistret vid Socialstyrelsen. *SOSFS 2003:13 Föreskrifter och allmänna råd* 2003. 2003. Available from: www.socialstyrelsen.se.

107. Kuijpers DI, Thissen MR, Neumann MH. Basal cell carcinoma: treatment options and prognosis, a scientific approach to a common malignancy. *Am J Clin Dermatol* 2002;**3**:247-59.
108. Miller SJ. Etiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. *Clin Dermatol* 1995;**13**:527-36.
109. Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, et al. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation* 1990;**49**:506-9.
110. Diaz-Fernandez JM, Infante-Cossio P, Belmonte-Caro R, et al. Basal cell nevus syndrome. Presentation of six cases and literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;**10 Suppl 1**:E57-66.
111. Gorlin RJ, Goltz RW. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. A syndrome. *N Engl J Med* 1960;**262**:908-12.
112. Evans DG, Birch JM, Ramsden RT, et al. Malignant transformation and new primary tumours after therapeutic radiation for benign disease: substantial risks in certain tumour prone syndromes. *J Med Genet* 2006;**43**:289-94.
113. Idriss MH, Elston DM. Secondary neoplasms associated with nevus sebaceus of Jadassohn: a study of 707 cases. *J Am Acad Dermatol* 2014;**70**:332-7.
114. Combemale P, Bousquet M, Kanitakis J, et al. Malignant transformation of leg ulcers: a retrospective study of 85 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;**21**:935-41.
115. Gailani MR, Bale SJ, Leffell DJ, et al. Developmental defects in Gorlin syndrome related to a putative tumor suppressor gene on chromosome 9. *Cell* 1992;**69**:111-7.
116. Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG, et al. Mutations of the human homolog of Drosophila patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell* 1996;**85**:841-51.
117. Johnson RL, Rothman AL, Xie J, et al. Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science* 1996;**272**:1668-71.
118. Aszterbaum M, Rothman A, Johnson RL, et al. Identification of mutations in the human PATCHED gene in sporadic basal cell carcinomas and in patients with the basal cell nevus syndrome. *J Invest Dermatol* 1998;**110**:885-8.
119. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer* 2008;**8**:743-54.
120. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012;**366**:2171-9.
121. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *N Engl J Med* 2012;**366**:2180-8.
122. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2009;**361**:1164-72.
123. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol* 2002;**147**:41-7.
124. Telfer NR, Colver GB, Bowers PW. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. British Association of Dermatologists. *Br J Dermatol* 1999;**141**:415-23.
125. Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1999;**135**:1177-83.
126. Zackheim HS. Origin of the human basal cell epithelioma. *J Invest Dermatol* 1963;**40**:283-97.
127. Pinkus H. Epithelial and Fibroepithelial Tumors. *Arch Dermatol* 1965;**91**:24-37.
128. Marghoob A, Kopf AW, Bart RS, et al. Risk of another basal cell carcinoma developing after treatment of a basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1993;**28**:22-8.
129. Robinson JK. Risk of developing another basal cell carcinoma. A 5-year prospective study. *Cancer* 1987;**60**:118-20.
130. Socialstyrelsen. The Swedish Cancer Registry. National Board of Health and Welfare. [Basal Cell Carcinoma - Statistics for 2006]. 2008. Available from: www.socialstyrelsen.se.
131. Jernbeck J, Glaumann B, Glas JE. [Basal cell carcinoma. Clinical evaluation of the histological grading of aggressive types of cancer]. *Lakartidningen* 1988;**85**:3467-70.
132. Heckmann M, Zogelmeier F, Konz B. Frequency of facial basal cell carcinoma does not correlate with site-specific UV exposure. *Arch Dermatol* 2002;**138**:1494-7.
133. Hendrix JD, Jr., Parlette HL. Micronodular basal cell carcinoma. A deceptive histologic subtype with frequent clinically undetected tumor extension. *Arch Dermatol* 1996;**132**:295-8.
134. Rippey JJ. Why classify basal cell carcinomas? *Histopathology* 1998;**32**:393-8.
135. Costantino D, Lowe L, Brown DL. Basosquamous carcinoma-an under-recognized, high-risk cutaneous neoplasm: case study and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006;**59**:424-8.
136. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, et al. Basosquamous carcinoma: treatment with Mohs micrographic surgery. *Cancer* 2005;**104**:170-5.

137. Martin RC, 2nd, Edwards MJ, Cawte TG, et al. Basosquamous carcinoma: analysis of prognostic factors influencing recurrence. *Cancer* 2000;**88**:1365-9.
138. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2008;**159**:35-48.
139. Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, et al. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003412.
140. Bogelund FS, Philipsen PA, Gniadecki R. Factors affecting the recurrence rate of basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2007;**87**:330-4.
141. Bumpous JM, Padhya TA, Barnett SN. Basal cell carcinoma of the head and neck: identification of predictors of recurrence. *Ear Nose Throat J* 2000;**79**:200-2, 4.
142. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, et al. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia III. Perineural invasion. *J Am Acad Dermatol* 2005;**53**:458-63.
143. Su SY, Giorlando F, Ek EW, et al. Incomplete excision of basal cell carcinoma: a prospective trial. *Plast Reconstr Surg* 2007;**120**:1240-8.
144. Bisson MA, Dunkin CS, Suvarna SK, et al. Do plastic surgeons resect basal cell carcinomas too widely? A prospective study comparing surgical and histological margins. *Br J Plast Surg* 2002;**55**:293-7.
145. Kumar P, Watson S, Brain AN, et al. Incomplete excision of basal cell carcinoma: a prospective multicentre audit. *Br J Plast Surg* 2002;**55**:616-22.
146. Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;**17**:574-8.
147. Kuijpers DI, Thissen MR, Berretty PJ, et al. Surgical excision versus curettage plus cryosurgery in the treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2007;**33**:579-87.
148. Nordin P, Larko O, Stenquist B. Five-year results of curettage-cryosurgery of selected large primary basal cell carcinomas on the nose: an alternative treatment in a geographical area underserved by Mohs' surgery. *Br J Dermatol* 1997;**136**:180-3.
149. Nordin P, Stenquist B. Five-year results of curettage-cryosurgery for 100 consecutive auricular non-melanoma skin cancers. *J Laryngol Otol* 2002;**116**:893-8.
150. Lindgren G, Larko O. Cryosurgery of eyelid basal cell carcinomas including 781 cases treated over 30 years. *Acta Ophthalmol* 2014;**92**:787-92.
151. Kokoszka A, Scheinfeld N. Evidence-based review of the use of cryosurgery in treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2003;**29**:566-71.
152. Kuflik EG. Cryosurgery for skin cancer: 30-year experience and cure rates. *Dermatol Surg* 2004;**30**:297-300.
153. Kuflik EG, Gage AA. The five-year cure rate achieved by cryosurgery for skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 1991;**24**:1002-4.
154. Sheridan AT, Dawber RP. Curettage, electrosurgery and skin cancer. *Australas J Dermatol* 2000;**41**:19-30.
155. Roozeboom MH, Aardoom MA, Nelemans PJ, et al. Fractionated 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy after partial debulking versus surgical excision for nodular basal cell carcinoma: a randomized controlled trial with at least 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2013;**69**:280-7.
156. Foley P, Freeman M, Menter A, et al. Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for primary nodular basal cell carcinoma: results of two randomized studies. *Int J Dermatol* 2009;**48**:1236-45.
157. Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R, et al. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2007;**143**:1131-6.
158. Zacarian SA. Cryosurgery of cutaneous carcinomas. An 18-year study of 3,022 patients with 4,228 carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 1983;**9**:947-56.
159. Braathen LR, Morton CA, Basset-Seguín N, et al. Photodynamic therapy for skin field cancerization: an international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;**26**:1063-6.
160. Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, et al. European guidelines for topical photodynamic therapy part 2: emerging indications--field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;**27**:672-9.
161. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, et al. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol* 2014;**24**:312-29.
162. Basset-Seguín N, Ibbotson SH, Emtestam L, et al. Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. *Eur J Dermatol* 2008;**18**:547-53.
163. Geisse J, Caro I, Lindholm J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol* 2004;**50**:722-33.

164. Gollnick H, Barona CG, Frank RG, et al. Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following successful treatment with imiquimod 5% cream: interim 2-year results from an ongoing 5-year follow-up study in Europe. *Eur J Dermatol* 2005;**15**:374-81.
165. Schulze HJ, Cribier B, Requena L, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from a randomized vehicle-controlled phase III study in Europe. *Br J Dermatol* 2005;**152**:939-47.
166. Arits AH, Mosterd K, Essers BA, et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;**14**:647-54.
167. Campolmi P, Brazzini B, Urso C, et al. Superpulsed CO2 laser treatment of basal cell carcinoma with intraoperative histopathologic and cytologic examination. *Dermatol Surg* 2002;**28**:909-11; discussion 12.
168. Horlock N, Grobbelaar AO, Gault DT. Can the carbon dioxide laser completely ablate basal cell carcinomas? A histological study. *Br J Plast Surg* 2000;**53**:286-93.
169. Lindemalm-Lundstam B, Dalenback J. Prospective follow-up after curettage-cryosurgery for scalp and face skin cancers. *Br J Dermatol* 2009;**161**:568-76.
170. Burg G, Hirsch RD, Konz B, et al. Histographic surgery: accuracy of visual assessment of the margins of basal-cell epithelioma. *J Dermatol Surg* 1975;**1**:21-4.
171. Paoli J, Daryoni S, Wennberg AM, et al. 5-year recurrence rates of Mohs micrographic surgery for aggressive and recurrent facial basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2011;**91**:689-93.
172. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;**15**:424-31.
173. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;**15**:315-28.
174. van Loo E, Mosterd K, Krekels GA, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur J Cancer* 2014;**50**:3011-20.
175. Wennberg AM, Larko O, Stenquist B. Five-year results of Mohs' micrographic surgery for aggressive facial basal cell carcinoma in Sweden. *Acta Derm Venereol* 1999;**79**:370-2.
176. Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob JJ, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol* 2015;**16**:729-36.
177. Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;**16**:716-28.
178. Berlin J, Katz KH, Helm KF, et al. The significance of tumor persistence after incomplete excision of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;**46**:549-53.
179. Griffiths RW. Audit of histologically incompletely excised basal cell carcinomas: recommendations for management by re-excision. *Br J Plast Surg* 1999;**52**:24-8.
180. Nagore E, Grau C, Molinero J, et al. Positive margins in basal cell carcinoma: relationship to clinical features and recurrence risk. A retrospective study of 248 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;**17**:167-70.
181. Silverman MK, Kopf AW, Gladstein AH, et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 4: X-ray therapy. *J Dermatol Surg Oncol* 1992;**18**:549-54.
182. Zagrodnik B, Kempf W, Seifert B, et al. Superficial radiotherapy for patients with basal cell carcinoma: recurrence rates, histologic subtypes, and expression of p53 and Bcl-2. *Cancer* 2003;**98**:2708-14.
183. Locke J, Karimpour S, Young G, et al. Radiotherapy for epithelial skin cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;**51**:748-55.
184. Howell JB. Nevroid basal cell carcinoma syndrome. Profile of genetic and environmental factors in oncogenesis. *J Am Acad Dermatol* 1984;**11**:98-104.