

S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut

Kurzversion 1.0 - Juni 2019
AWMF-Registernummer: 032/022OL

Leitlinie (Kurzversion)

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. | Informationen zu dieser Leitlinie..... | 6 |
| 1.1. | Herausgeber | 6 |
| 1.2. | Federführende Fachgesellschaft(en) | 6 |
| 1.3. | Finanzierung der Leitlinie | 6 |
| 1.4. | Kontakt | 6 |
| 1.5. | Zitierweise | 6 |
| 1.6. | Besonderer Hinweis | 7 |
| 1.7. | Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie | 7 |
| 1.8. | Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie | 8 |
| 1.9. | Zusammensetzung der Leitliniengruppe | 9 |
| 1.10. | Verwendete Abkürzungen..... | 9 |
| 2. | Einführung | 12 |
| 2.1. | Geltungsbereich und Zweck..... | 12 |
| 2.1.1. | Zielsetzung und Fragestellung | 12 |
| 2.1.2. | Adressaten | 14 |
| 2.1.3. | Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren | 14 |
| 2.2. | Grundlagen der Methodik | 15 |
| 2.2.1. | Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte..... | 15 |
| 3. | Epidemiologie und Ätiologie..... | 16 |
| 3.1. | Prognostische Faktoren beim Übergang von aktinischer Keratose in ein Plattenepithelkarzinom..... | 17 |
| 3.2. | Prognostische Faktoren für die Metastasierung beim Plattenepithelkarzinom..... | 17 |
| 4. | Diagnostik..... | 18 |
| 4.1. | Klassifikation, Definition und Nomenklatur der aktinischen Keratose..... | 18 |
| 4.2. | Klassifikation, Definition und Nomenklatur des Plattenepithelkarzinoms | 18 |
| 4.2.1. | Definition und Nomenklatur | 18 |
| 4.2.2. | Klassifikation | 19 |

| | | |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.3. | Feldkanzerisierung | 19 |
| 4.4. | Stellenwert nicht-invasiver diagnostischer Verfahren in der Diagnose von aktinischer Keratose und Plattenepithelkarzinom | 20 |
| 4.5. | Gewinnung der Histologie | 20 |
| 4.6. | Parameter des histologischen Befundberichtes bei aktinischen Keratosen und Plattenepithelkarzinomen | 21 |
| 4.7. | Ausbreitungsdiagnostik bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom | 22 |
| 4.7.1. | LK-Sonographie | 22 |
| 4.7.2. | Röntgen-Thorax | 22 |
| 4.7.3. | Abdomen-Sonographie | 22 |
| 4.7.4. | Schnittbilddiagnostik | 22 |
| 5. | Therapie der aktinischen Keratose | 23 |
| 5.1. | Literaturrecherche und Studienselektion | 23 |
| 5.2. | Indikationsstellung und natürlicher Krankheitsverlauf | 23 |
| 5.3. | Grundlagen der Therapie | 23 |
| 5.4. | Kombinationstherapien | 24 |
| 5.5. | Ablative Verfahren | 24 |
| 5.5.1. | Kryochirurgie | 24 |
| 5.5.2. | Chirurgische Verfahren | 24 |
| 5.5.3. | Chemische Peelings | 24 |
| 5.5.4. | Dermabrasio | 25 |
| 5.5.5. | Lasertherapie | 25 |
| 5.6. | Topische Arzneimittel-gestützte Verfahren | 25 |
| 5.6.1. | Diclofenac-Natrium 3% in Hyaluronsäure 2,5% Gel | 25 |
| 5.6.2. | 5-Fluorouracil | 26 |
| 5.6.3. | Ingenolmebutat | 26 |
| 5.6.4. | Imiquimod | 27 |
| 5.6.5. | Photodynamische Therapie | 27 |
| 5.6.6. | Andere Topika | 28 |
| 5.7. | Retinoide | 28 |
| 5.8. | Therapie bei Immunsuppression bzw. Organtransplantation | 29 |
| 5.8.1. | MAL-PDT | 29 |
| 5.8.2. | Imiquimod 5% Creme | 29 |
| 5.8.3. | Diclofenac-Natrium 3% in Hyaluronsäure 2,5% Gel | 29 |

| | | |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 5.9. | Zusammenfassende und balancierende Darstellung der zugelassenen Therapieoptionen (Balance Sheet) | 30 |
| 5.10. | Präventive Therapiemaßnahmen | 33 |
| 6. | Therapie des Plattenepithelkarzinoms | 34 |
| 6.1. | Chirurgische Therapie des Primärtumors | 34 |
| 6.1.1. | Risikofaktoren für den loko-regionalen Progress und tumorspezifisches Überleben | 34 |
| 6.1.2. | Chirurgische Therapie und histologische Schnitttrandkontrolle | 35 |
| 6.2. | Wächterlymphknotenbiopsie..... | 35 |
| 6.3. | Prophylaktische und therapeutische Lymphadenektomie | 35 |
| 6.4. | Lymphadenektomie im Kopf-Hals-Bereich | 35 |
| 6.5. | Strahlentherapie und postoperative Radiatio | 36 |
| 6.6. | Therapie des lokalen bzw. loko-regionären Rezidivs..... | 36 |
| 6.7. | Therapie im fernmetastasierten Stadium | 37 |
| 7. | Nachsorge und Prävention..... | 38 |
| 7.1. | Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge..... | 38 |
| 7.1.1. | Untersuchungsmethoden in der Nachsorge des Plattenepithelkarzinoms | 38 |
| 7.2. | Maßnahmen zur Primärprävention von Plattenepithelkarzinomen und aktinischen Keratosen..... | 39 |
| 7.3. | Präventive Maßnahmen für spezielle Risikogruppen | 39 |
| 8. | Berufsbedingte Erkrankung an Plattenepithelkarzinom oder/und aktinischer Keratose | 40 |
| 8.1. | Diagnostik und Meldung bei Verdacht auf einen berufsbedingten Hautkrebs | 40 |
| 8.2. | Prävention bei beruflichem Hautkrebs durch UV-Strahlung | 42 |
| 9. | Versorgungsstrukturen | 43 |
| 9.1. | Hauttumorzentren..... | 43 |
| 9.2. | Qualitätsindikatoren..... | 44 |
| 10. | Anlagen | 45 |

| | | |
|------------|----------------------------------------------------------------|-----------|
| 10.1. | Zusammensetzung der Leitliniengruppe | 45 |
| 10.1.1. | Koordination und Redaktion..... | 45 |
| 10.1.2. | Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen..... | 45 |
| 10.1.3. | Patientenbeteiligung | 49 |
| 10.1.4. | Methodische Begleitung | 49 |
| 10.2. | Methodische Erläuterungen | 49 |
| 10.2.1. | Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011) | 49 |
| 10.2.2. | Schema der Empfehlungsgraduierung | 51 |
| 10.2.3. | Statements | 51 |
| 10.2.4. | Expertenkonsens (EK)..... | 52 |
| 11. | Tabellenverzeichnis | 52 |
| 12. | Literaturverzeichnis | 53 |

1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH).

1.2. Federführende Fachgesellschaft(en)

Deutsche
Dermatologische
Gesellschaft (DDG)



Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) vertreten durch die
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)
von DKG und DGG



Arbeitsgemeinschaft
Dermatologische Onkologie
ADO

1.3. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut, Kurzversion 1.0, 2019, AWMF Registernummer: 032/022OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/aktinische-keratosen-und-plattenepithelkarzinom-der-haut/> (abgerufen am: TT.MM.JJJJ)

1.6. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe e.V. haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz

finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organumorzentren.

1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut. Neben der Langversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Langversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/aktinische-keratosen-und-plattenepithelkarzinom-der-haut/>)
- AWMF (<https://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>)
- Homepages der beteiligten Fachgesellschaften (www.derma.de; www.ado-homepage.de)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Im Kapitel [10.1](#) sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen, deren mandatierte Vertreter/innen sowie beteiligte Patientenvertreterinnen, die Zusammensetzung der Arbeitsgruppen und die beteiligten methodischen Berater/innen aufgeführt.

1.10. Verwendete Abkürzungen

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis.

| Abkürzung | Erläuterung |
|-----------|----------------------------------------|
| 5-FU | 5-Fluorouracil |
| AFXL | Ablative fractional laser |
| AIN | Anale intraepitheliale Neoplasie |
| AJCC | American Joint Committee on Cancer |
| AK | Aktinische Keratose |
| (5-) ALA | Aminolävulinat |
| ArbMedVV | Arbeitsmedizinische Vorsorgeverordnung |
| ArbSchG | Arbeitsschutzgesetz |
| BZK | Basalzellkarzinom |
| BK | Berufskrankheit |
| BKV | Berufskrankheitenverordnung |
| CI | Konfidenzintervall |
| CLNS | Cumulative lesion number score |
| CPA | Canola-Phenolsäure |
| CT | Computertomographie |
| DFMO | Difluormethylornithin |
| DPD | Dihydropyrimidin-Dehydrogenase |
| DNS | Desoxyribonukleinsäure |
| EDF | European Dermatology Forum |

| Abkürzung | Erläuterung |
|-----------|--------------------------------------------------|
| FDG | Fluorodesoxyglukose |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| HNSCC | Head and neck squamous cell carcinoma |
| HPV | Humanes Papillomavirus |
| i.d.R. | In der Regel |
| IGII | Investigator Global Improvement Index |
| ILDS | International League of Dermatological Societies |
| IPL | Intense pulsed light |
| IMB | Ingenolmebutat |
| KIN | Keratinozytäre intraepidermale Neoplasie |
| LED | Light-emitting diode |
| LK | Lymphknoten |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| NMSC | Nicht-melanozytärer Hautkrebs |
| MAL | Methyl-Aminolävulinat |
| Mio. | Millionen |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| mSV | Millisievert |
| pAIN | Perianale intraepitheliale Neoplasie |
| PDT | Photodynamische Therapie |
| PEK | Plattenepithelkarzinom |
| PET | Positronenemissionstomographie |
| PGII | Patient Global Improvement Index |
| PIN | Penile intraepitheliale Neoplasie |

| Abkürzung | Erläuterung |
|-----------|--------------------------------------------------------------|
| PUVA | Psoralen plus UV-A |
| RCM | Reflectance confocal microscopy |
| RCT | Randomized controlled trial |
| ROS | Reaktive Sauerstoffspezies |
| SA | Salicylsäure |
| SED | Standard-Erythemdosis |
| SUV | Standardized uptake value |
| Syn. | Synonym |
| TCA | Trichloressigsäure |
| TLNS | Target lesion number score |
| TLR | Toll-like-Rezeptor |
| US | Ultraschall |
| u.U. | Unter Umständen |
| UV | Ultraviolett |
| VAKCC | Veteran Affairs Keratinocyte Carcinoma Chemoprevention Trial |
| VAS | Visuelle Analogskala |
| VIN | Vulväre intraepitheliale Neoplasie |
| WHO | World Health Organization |
| UICC | Union internationale contre le cancer |

2. Einführung

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung

Das Plattenepithelkarzinom der Haut (PEK) ist nach dem Basalzellkarzinom der häufigste maligne Hauttumor und nimmt mit einer Inzidenzrate von 80-100 pro 100.000 Einwohner zu, in den Jahren 1970-2012 sind die altersstandardisierten Inzidenzraten (europäischer Altersstandard) um das 10-fache angestiegen. Um ein Vielfaches häufiger sind die Vorstufen des PEK, aktinische Keratosen (AK), die gesehen werden. Eine Aktualisierung und ein Upgrade der beiden bestehenden deutschen Leitlinien zu AK und PEK werden aus den folgenden Gründen als dringend notwendig angesehen:

- Zunahme der Inzidenz und insgesamt sehr hohe Prävalenz mit vielen Millionen Betroffenen mit AK deutschlandweit
- Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (z. B. neu publizierte Ergebnisse klinischer Studien mit mehreren Neuzulassungen von Therapien)
- Bedarf einer systematischen Aufarbeitung der klinischen Studien bezüglich Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Nachhaltigkeit einer Vielzahl von in der Praxis verwendeten therapeutischen Methoden mit Einordnung nach den Regeln der Evidenz-basierten Medizin
- Einbindung bislang nicht berücksichtigter Themengebiete:
 - Nicht-invasive Diagnostik (z. B. optische Kohärenztomographie (OCT), konfokale Laserscanmikroskopie (CLSM))
 - UV-induzierter Hautkrebs als Berufskrankheit (Anerkennung BK Nr. 5103 seit 01.01.2015)
- Vereinheitlichung der Klassifizierung (Definition In-Situ-Carcinom)

Ziel der S3-Leitlinie „Aktinische Keratosen und Plattenepithelkarzinom der Haut“ ist es, den Ärzten in Praxis und Klinik eine akzeptierte, evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung von geeigneten Maßnahmen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge dieser Formen des hellen Hautkrebses zur Verfügung zu stellen. Die systematische Darstellung von Studienergebnissen hinsichtlich Nutzen und Risiken soll Ärzte wie auch Patienten in der Entscheidungsfindung unterstützen. Die Leitlinie soll Qualitätsstandards setzen und damit langfristig die Versorgung von Hautkrebspatienten verbessern.

Dabei nimmt die Leitlinie unter anderem zu folgenden Fragen Stellung:

Epidemiologie und Ätiologie

- Welche prognostischen Faktoren sind bei der AK für den Übergang in ein PEK von Bedeutung?
- Welche prognostischen Faktoren sind für die Metastasierung beim PEK von Bedeutung?

Diagnostik

- Welche Klassifikation, Definition und Nomenklatur soll für die Einteilung des Plattenepithelkarzinoms angewendet werden? (klinisch und histologisch)
- Welche Klassifikation, Definition und Nomenklatur soll für die Einteilung der aktinischen Keratose angewendet werden? (klinisch und histologisch)
- Wie definiert sich die Feldkanzerisierung (Definition der Begrifflichkeiten)?
- Welche nicht-invasiven diagnostischen Verfahren sind geeignet, die Diagnose von aktinischer Keratose und Plattenepithelkarzinom zu stellen?
- Wann, bei welchen Kriterien und wie soll die Gewinnung der Histologie erfolgen?
- Welche Parameter sollten Bestandteile des histologischen Befundberichtes bei aktinischen Keratosen und Plattenepithelkarzinom sein?
- Welche Ausbreitungsdiagnostik ist bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom in welchem Stadium indiziert?

Therapie der aktinischen Keratose

- Welche Therapieformen sind für die Behandlung der aktinischen Keratose nach Schweregrad und klinischem Kontext geeignet?
- Für welche Patienten sind welche präventiven Therapiemaßnahmen geeignet?

Therapie des Plattenepithelkarzinoms

- Welche Therapie des Primärtumors wird empfohlen?
- Ist die Entfernung des Wächterlymphknotens indiziert? (In welchen Fällen?)
- Für welche Patienten ist welche Lymphknotendissektion zu empfehlen?
- Für welche Patienten wird eine adjuvante Strahlentherapie bzw. eine postoperative Radiatio (R1;R2) empfohlen?
- Welche Therapie des lokalen bzw. loko-regionären Rezidivs wird empfohlen?
- Welche Therapie wird für Patienten im fernmetastasierten Stadium (First- und Second Line) empfohlen?

Prävention und Nachsorge

- Welche Untersuchungen sind im Rahmen der Nachsorge nach Stadien und in welchen Intervallen indiziert?
- Welche Maßnahmen sind zur Primärprävention von Plattenepithelkarzinomen und aktinischen Keratosen geeignet?
- Welche präventiven Maßnahmen sind speziell für Risikogruppen indiziert?

Berufsbedingte Erkrankungen an Plattenepithelkarzinom oder/und aktinischen Keratosen

- Diagnostik bei Patienten mit berufsbedingter erhöhter UV-Exposition
- Meldung bei Verdacht auf einen berufsbedingten Hautkrebs

2.1.2. Adressaten

Die S3-Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ richtet sich an Dermatologen, Hausärzte (hausärztlich tätige Fachärzte für Allgemeinmedizin, Internisten, praktische Ärzte und Ärzte ohne Gebietsbezeichnung), HNO-Ärzte, Chirurgen (Allgemeinchirurgen, MKG-Chirurgen, plastische Chirurgen), internistische Onkologen, Radiologen und Strahlentherapeuten in Klinik und Praxis und andere medizinische Fachrichtungen, die an der Diagnostik und Therapie von Patienten mit hellem Hautkrebs beteiligt sind.

Die Leitlinie richtet sich außerdem an betroffene Patienten sowie deren Angehörige. Des Weiteren soll sie Kostenträgern und politischen Entscheidungsträgern zur Orientierung dienen. Die Leitliniengruppe setzt sich zusammen aus Experten, vorwiegend aus dem Bereich der Dermato-Onkologie, Vertretern verschiedener Fachgesellschaften sowie Mitgliedern des Koordinationsteams, Patienten(-vertretern) und Methodikern.

Die Leitlinie richtet sich an Patienten mit AK und/oder PEK der Haut sowie an Patienten, die gefährdet sind, diese Tumoren zu entwickeln, wie ältere Patienten mit hellem Hauttyp, Patienten mit UV-belasteter Haut, Patienten mit berufsbedingt hoher UV-Belastung, immunsupprimierte Patienten (z. B. Organtransplantierte, HIV-Infizierte, schwer chronisch-entzündlich Erkrankte). Zur Prävention von Hautkrebs gibt es eine gesonderte Leitlinie, auf die im Folgenden an entsprechender Stelle verwiesen wird.

2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre geschätzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen, bei dringendem Änderungsbedarf werden diese als neue Versionen der Leitlinie publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an die folgende Adresse Leitliniensekretariat adressiert werden:

aktinische-keratose@leitlinienprogramm-onkologie.de

2.2. Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/aktinische-keratosen-und-plattenepithelkarzinom-der-haut/>) und den Seiten der AWMF (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/032-022OL.html>) frei verfügbar.

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad) sowie weitere methodische Erläuterungen sind in Kapitel [10.2](#) dargelegt.

2.2.1. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation.

Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Die mit dem AWMF-Formblatt offengelegten Interessenkonflikte sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/aktinische-keratosen-und-plattenepithelkarzinom-der-haut/>) aufgeführt. Sie wurden durch die Koordinatoren gesichtet, bewertet und anschließend das Vorgehen in der Leitliniengruppe einvernehmlich beschlossen. Bei relevanten Interessenskonflikten (bezahlte Beratertätigkeit/ Advisory Boards) erfolgte ein Ausschluss aus der Abstimmung während der Konsensuskonferenz innerhalb des jeweiligen Themenkomplexes.

An dieser Stelle möchten wir allen Mitarbeitern für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

3. Epidemiologie und Ätiologie

Zur Epidemiologie von aktinischen Keratosen (AK) gibt es kaum belastbare Daten. Es gibt nur wenige Angaben zur Prävalenz der AK, in Deutschland wurde 2014 die Prävalenz bei 90.800 Arbeitnehmern basierend auf Daten der gesetzlichen Krankenkassen berechnet. Die Prävalenz aller Altersgruppen betrug 2,7% und stieg mit zunehmendem Alter an (11,5% in der Altersgruppe der 60-70-Jährigen). Männer waren mit 3,9% häufiger betroffen als Frauen (1,5%) [1].

Das kutane Plattenepithelkarzinom (PEK) ist nach dem Basalzellkarzinom (BZK) der zweithäufigste Hauttumor und stellt 20% aller nicht-melanozytären Hauttumoren (NMSC) dar [2]. Nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts sind im Jahr 2014 in Deutschland etwa 29.300 Männer und 20.100 Frauen erstmalig an einem PEK erkrankt [3]. Die Inzidenz des PEK stieg in den letzten 30 Jahren in Deutschland schätzungsweise um das 4-fache an [2, 4, 5].

Tabelle 2: Altersstandardisierte Inzidenzraten des PEK der Haut nach Bundesländern bzw. Regionen im Zeitraum von 2005-2014 (beide Geschlechter).

| Inzidenz – DMDR (Europa alt, Alter gesamt) | | | |
|--------------------------------------------|--------------|--------------|-------------|
| | 2005-2009 | 2010-2014 | Veränderung |
| Schleswig-Holstein | 24,71 | 29,69 | 20% |
| Hamburg | 18,99 | 24,07 | 27% |
| Niedersachsen | 19,95 | 27,40 | 37% |
| Bremen | 21,59 | 21,67 | 0% |
| Rheinland-Pfalz | 26,41 | 32,09 | 22% |
| Mecklenburg-Vorpommern | 15,39 | 21,63 | 41% |
| RB Münster | 16,15 | 24,45 | 51% |
| Niederbayern | 17,74 | 23,39 | 32% |
| Oberpfalz | 17,66 | 20,91 | 18% |
| 9 Regionen gesamt | 20,70 | 26,90 | 30% |

Weiterführende Informationen zur Inzidenz, Prävalenz, Mortalität, Ätiologie und Pathogenese sowie Risikofaktoren sind in der Langversion der Leitlinie zu finden.

3.1. Prognostische Faktoren beim Übergang von aktinischer Keratose in ein Plattenepithelkarzinom

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 3.1. | Die Datenlage für prognostische Faktoren des Übergangs AK → PEK ist nicht ausreichend. Im Augenblick können keine belastbaren Werte für die Wahrscheinlichkeit des Übergangs AK → PEK angegeben werden. | | | EK |
| 3.2. | Weil bestehende klinische und histologische Systeme (z. B. Klassifikation nach Olsen oder KIN 1-3) nicht ausreichend prognostisch validiert sind, sollten neue Einteilungen entwickelt werden. | | | EK |

3.2. Prognostische Faktoren für die Metastasierung beim Plattenepithelkarzinom

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 3.3. | Als prognostische Faktoren für die Metastasierung bzw. des krankheits-spezifischen Überlebens gelten histopathologische Faktoren (vertikal zu bestimmende Tumordinfiltrationstiefe, Desmoplasie, Differenzierungsgrad, perineurales Wachstum) und klinische Faktoren (Lokalisation, horizontaler Tumordurchmesser, Komorbiditäten wie Immunsuppression). | 0 | 4 | [6-17] |

Als prognostische Faktoren für die Metastasierung bzw. des krankheits-spezifischen Überlebens beim kutanen PEK werden folgende Faktoren angesehen:

- vertikale Tumordicke (>6 mm)
- horizontaler Tumordurchmesser (≥ 2 cm)
- histologische Differenzierung (> Grad 3)
- Desmoplasie
- perineurales Wachstum
- Lokalisation (Unterlippe, Ohr)
- Immunsuppression (iatrogen oder erkrankungsbedingt)

Diese gelten im Folgenden für die AG II (Diagnostik), AG IV (operative und systemische Therapie des PEK) und AG V (Nachsorge).

4. Diagnostik

4.1. Klassifikation, Definition und Nomenklatur der aktinischen Keratose

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 4.1. | Die Bezeichnung aktinische Keratose soll benutzt werden. | | | EK |
| 4.2. | Folgende histomorphologische Varianten sollten bei Vorliegen benannt werden: atrophe, hypertrophe, akantholytische, pigmentierte, lichenoide sowie bowenoide AK. | | | EK |

4.2. Klassifikation, Definition und Nomenklatur des Plattenepithelkarzinoms

4.2.1. Definition und Nomenklatur

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 4.3. | Unter einem PEK der Haut versteht man eine maligne Neoplasie der Keratinozyten der Epidermis. Die Tumoren können unterschiedliche Differenzierungsgrade entwickeln (siehe auch WHO/UICC Klassifikation). | | | EK |
| 4.4. | Das PEK der Haut geht in den meisten Fällen, aber nicht notwendigerweise aus einer intraepidermalen Proliferation atypischer Keratinozyten hervor. | | | EK |
| 4.5. | Von einem invasiven PEK wird gesprochen, wenn histomorphologisch nachweisbar die Basalmembran unterhalb einer intraepithelialen keratinozytären Proliferation in nicht traumatisierter Haut durchbrochen ist. | | | EK |
| 4.6. | Der Morbus Bowen ist definiert als eine intraepidermale Proliferation hochgradiger atypischer und polymorpher Keratinozyten, welche die gesamte Breite der Epidermis einnimmt. Der Morbus Bowen stellt insofern eine besondere Variante dar, welcher in ein invasives, dann meist in ein bowenoid differenziertes (pleomorphes gering differenziertes) PEK (Bowenkarzinom) übergehen kann. | | | EK |

4.2.2. Klassifikation

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 4.7. | <p>Folgende Varianten des PEK der Haut können histomorphologisch unterschieden werden (teilweise finden sich diese in der WHO/ UICC Klassifikation wieder):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adenosquamöses PEK • Akantholytisches PEK (Syn. adenoides oder pseudoglanduläres) • Bowen-Karzinom/ bowenoid differenziertes PEK • Desmoplastisches PEK • Keratoakanthom-artiges PEK/ Keratoakanthom • Lymphoepitheliom-artiges PEK • Pseudovaskuläres PEK (Syn. pseudoangiosarkomatöses, pseudoangiomatöses) • Spindelzelliges PEK (Syn. sarkomatoides) • Verruköses PEK (Syn. Epithelioma cuniculatum) | | | EK |
| 4.8. | Die Klassifikation des PEK der Haut sollte anhand von histologischen und klinischen Parametern entsprechend den derzeit gültigen TNM-Systemen der UICC oder der AJCC erfolgen. | | | EK |

Eine ausführliche Beschreibung der Klassifikationssysteme für PEK befindet sich in der Langversion der Leitlinie.

4.3. Feldkanzerisierung

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 4.9. | Eine allgemein anerkannte Definition von Feldkanzerisierung existiert nicht. Feldkanzerisierung umfasst ein Hautareal mit mehreren AK umgeben von sichtbaren UV-bedingten Hautschäden. | | | EK |

4.4. Stellenwert nicht-invasiver diagnostischer Verfahren in der Diagnose von aktinischer Keratose und Plattenepithelkarzinom

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 4.10. | Die Diagnosestellung erfolgt durch klinische Untersuchung und Inspektion. | | | EK |
| 4.11. | Dermatoskopie, konfokale Lasermikroskopie und optische Kohärenztomographie können zur Diagnostik von AK und PEK bei klinisch unklaren Befunden eingesetzt werden. | | | EK |

4.5. Gewinnung der Histologie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 4.12. | AK bedürfen keiner histologischen Diagnostik, wenn ein typischer klinischer Befund vorliegt. | | | EK |
| 4.13. | Bei Therapieresistenz und klinisch unklarem Befund soll eine Gewebeprobe gewonnen werden. | | | EK |
| 4.14. | Bei klinischem Verdacht auf ein PEK oder M. Bowen soll die Gewinnung einer Histologie auch zur Abgrenzung einer anderen benignen oder malignen Neoplasie erfolgen. Präoperativ sollte der maximale Durchmesser der Neoplasie dokumentiert werden. | | | EK |
| 4.15. | Je nach klinischer Situation sind Stanzbiopsien, flache Abtragungen („Shave“-Exzisionen) oder Exzisionsbiopsien geeignet. | | | EK |
| 4.16. | Ist das klinische Bild für ein PEK eindeutig, kann eine komplette Resektion ohne vorherige probebiopsische Abklärung erfolgen. | | | EK |

4.6. Parameter des histologischen Befundberichtes bei aktinischen Keratosen und Plattenepithelkarzinomen

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 4.17. | <p>Der histologische Befund eines PEK soll neben der Diagnose zusätzlich Folgendes enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologischer Tumortyp (bei speziellen Subtypen des PEK) • Beschreibung der histologischen Tiefenausdehnung in Bezug auf die anatomische Schichtung (insbesondere ab Clark-Level V, entsprechend Infiltration der Subcutis) • Messung der Tiefenausdehnung ab einer Invasionstiefe von 2 mm (entspricht etwa Durchmesser eines 10x Sichtfelds) • im positiven Fall Angabe zum Vorhandensein einer perineuralen Ausbreitung, eines Gefäßeinbruchs oder einer geringen Differenzierung • Vollständigkeit der Resektion des invasiven Tumoranteils | | | EK |

4.7. Ausbreitungsdiagnostik bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 4.18. | <ul style="list-style-type: none"> Bei Verdacht auf das Vorliegen eines PEK der Haut soll die Erstuntersuchung die Inspektion des gesamten Hautorgans umfassen. | | | EK |

4.7.1. LK-Sonographie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 4.19. | <p>Die lokoregionäre Lymphknoten-Sonographie soll bei Verdacht auf lokoregionäre Metastasen durchgeführt werden.</p> <p>Die lokoregionäre Lymphknoten-Sonographie sollte bei Vorliegen von Risikofaktoren durchgeführt werden.</p> | | | EK |

4.7.2. Röntgen-Thorax

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 4.20. | Die Röntgen-Thorax-Untersuchung soll bei Verdacht auf oder Nachweis von lokoregionaler oder Fernmetastasierung eines PEK nicht als Standard durchgeführt werden. | | | EK |

4.7.3. Abdomen-Sonographie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 4.21. | Die Abdomen-Sonographie soll bei Verdacht auf oder Nachweis von lokoregionaler oder Fernmetastasierung eines PEK nicht als Standard durchgeführt werden. | | | EK |

4.7.4. Schnittbilddiagnostik

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 4.22. | Bei Verdacht auf eine Metastasierung soll eine Schnittbilddiagnostik durchgeführt werden. | | | EK |

5. Therapie der aktinischen Keratose

5.1. Literaturrecherche und Studienselektion

Als Grundlage für die evidenzbasierten Empfehlungen und Statements wurden ausschließlich prospektive, randomisierte und kontrollierte Studien (randomized controlled trials, RCT) einbezogen oder systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen von RCT, die mindestens einen der vorab definierten kritischen Effektivitätspunkte berichteten. Hierzu zählten

- (1) komplettes Ansprechen
- (2) Teilansprechen
- (3) mittlere Läsionsreduktion pro Patient oder randomisierten Behandlungsfeld
- (4) Verbesserung des „Investigator Global Improvement Index“ (IGII) und
- (5) Verbesserung des „Participant Global Improvement Index“ (PGII)

Genauere Beschreibungen der kritischen Effektivitätspunkte, inklusive der relevanten Subgruppendefinitionen, befinden sich in der Langversion der Leitlinie.

5.2. Indikationsstellung und natürlicher Krankheitsverlauf

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 5.1. | Die Indikation zur Therapie von AK sollte in Zusammenschau des klinischen Bildes, der Risikofaktoren (z. B. Immunsuppression, kumulative UV-Exposition, Anzahl der Läsionen), Komorbiditäten, Lebenserwartung und des Patientenwunsches gestellt werden. | | | EK |

5.3. Grundlagen der Therapie

M. Hept, T. Steeb, C. Berking

Zur Therapie von AK existiert eine Vielzahl von Therapieoptionen, die eine Auswahl im klinischen Alltag erschwert. Ein unmittelbarer Vergleich einzelner Interventionen ist häufig nur eingeschränkt möglich, da viele Therapiemodalitäten in Studien nicht direkt verglichen wurden (fehlender „Head-to-Head“-Vergleich). Eine Schätzung von Effekten bei Fehlen von direkten Vergleichsstudien ist über Netzwerk-Metaanalysen möglich, die jedoch häufig nur einen Endpunkt (z. B. komplettes patientenbezogenes Ansprechen [18]) isoliert untersuchen, so dass wichtige Informationen verloren gehen können, und sie somit für eine konkrete Therapieentscheidung im klinischen Alltag nicht ausreichen, da Informationen zu Verträglichkeit oder kosmetischem Ergebnis fehlen [18, 19].

Die Wahl einer geeigneten Behandlung hängt von patienten-, läsions- und therapiespezifischen Faktoren ab [20]. Zu den Patientenfaktoren zählen beispielsweise Alter, Komorbiditäten, Immunsuppression, Komedikation, Patientenwunsch und -präferenzen und Therapieadhärenz. Unter läsionsbezogenen Aspekten wird die Anzahl

von AK, deren Lokalisation (Kapillitium, Gesicht, Extremitäten, Stamm), klinische Beschaffenheit (Graduierung nach Olsen, hyperkeratotische Läsionen) sowie die Größe des betroffenen Felds subsumiert. Hierbei ist in der klinischen Praxis die Grenze zwischen multiplen AK und Feldkanzerisierung nicht immer eindeutig und klar möglich, was durch eine fehlende allgemein anerkannte Definition von Feldkanzerisierung noch erschwert wird (siehe Kapitel 4.3).

In der Langversion der Leitlinie befinden sich ausführliche Beschreibungen der Faktoren für die Therapieentscheidung und zu den verschiedenen Therapieverfahren bei AK. .

5.4. Kombinationstherapien

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 5.2. | Die Indikation zur Therapie von AK sollte in Zusammenschau des klinischen Bildes, der Risikofaktoren (z. B. Immunsuppression, kumulative UV-Exposition, Anzahl der Läsionen), Komorbiditäten, Lebenserwartung und des Patientenwunsches gestellt werden. | | | EK |

5.5. Ablative Verfahren

5.5.1. Kryochirurgie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|-------------|
| 5.3. | Kryochirurgie sollte läsionsgerichtet für einzelne oder multiple AK des Grads I-III nach Olsen bei immunkompetenten Personen angeboten werden. | B | 2 | [18, 21-27] |

5.5.2. Chirurgische Verfahren

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 5.4. | Eine operative Entfernung von AK des Grads I-III nach Olsen (z. B. mittels Kürettage, flacher Abtragung oder Komplettextzision) sollte bei einzelnen Läsionen in immunkompetenten und immunsupprimierten Patienten angeboten werden. | | | EK |

5.5.3. Chemische Peelings

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 5.5. | Die aktuelle Datenlage lässt keine Empfehlungen für die Therapie von AK mit chemischen Peelings zu. | ST | 2 | [28] |

5.5.4. Dermabrasio

Der Effekt der Dermabrasio beruht auf einer mechanischen Abtragung der obersten Hautschichten bis zur dermoepidermalen Junktionszone mit fräsenartigen Instrumenten. Es handelt sich hierbei um ein eher älteres Verfahren, das zur feldgerichteten Therapie von AK eingesetzt wurde. Es wurden keine RCT zu mechanischer Dermabrasio identifiziert.

In der Langversion der Leitlinie befinden sich weiterführende Informationen zur Durchführung von Dermabrasio im Rahmen der Behandlung von AK.

5.5.5. Lasertherapie

5.5.5.1. Ablative Laserverfahren

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|--------------|
| 5.6. | Eine Behandlung mit ablativen Laserverfahren kann für einzelne oder multiple AK der Grads I-III nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung in immunkompetenten Patienten angeboten werden. | 0 | 2-3 | [25, 27, 29] |

5.5.5.2. Nicht-ablative Laserverfahren

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 5.7. | Eine Behandlung mit nicht-ablativen Laserverfahren kann für einzelne oder multiple AK der Grads I-II nach Olsen angeboten werden. | | | EK |

5.6. Topische Arzneimittel-gestützte Verfahren

5.6.1. Diclofenac-Natrium 3% in Hyaluronsäure 2,5% Gel

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|------------------|
| 5.8. | Eine Behandlung mit Diclofenac-Natrium 3% in Hyaluronsäure 2,5% Gel sollte für einzelne oder multiple AK des Grads I-II nach Olsen in immunkompetenten Personen angeboten werden. | B | 1 | [27, 30-41] |
| 5.9. | Eine feldgerichtete Therapie mit Diclofenac-Natrium 3% in Hyaluronsäure 2,5% Gel sollte bei Feldkanzerisierung angeboten werden. | B | 2 | [31, 33, 35, 38] |

5.6.2. 5-Fluorouracil

5.6.2.1. 5-Fluorouracil 5%

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|-------------------------|
| 5.10. | 5-Fluorouracil 5% Creme sollte für die Behandlung von einzelnen und multiplen AK des Grads I-II nach Olsen angeboten werden. | B | 1 | [22, 27, 29, 36, 41-44] |
| 5.11. | Eine feldgerichtete Therapie mit 5-Fluorouracil 5% Creme sollte bei Feldkanzerisierung angeboten werden. | B | 2-3 | [29, 45] |

5.6.2.2. 5-Fluorouracil 0,5%

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------------------|
| 5.12. | Es liegt Evidenz für die Wirksamkeit von 5-Fluorouracil 0,5% Creme bei einzelnen und multiplen AK des Grads I-II nach Olsen vor. Allerdings besteht aktuell in Deutschland keine Zulassung für diese Konzentration. | ST | 2 | [27, 41, 42, 45-48] |

5.6.2.3. 5-Fluorouracil 0,5% mit Salicylsäure 10%

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|------------------|
| 5.13. | 5-Fluorouracil 0,5% mit Salicylsäure 10% in Lösung sollte läsionsgerichtet oder feldgerichtet für einzelne oder multiple AK des Grads I-II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung in immunkompetenten Personen angeboten werden. | B | 2 | [24, 40, 49, 50] |

5.6.3. Ingenolmebutat

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|-------------|
| 5.14. | Ingenolmebutat sollte als feldgerichtete Therapie bei einzelnen oder multiplen AK des Grads I-II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung angeboten werden. | B | 1-2 | [27, 51-59] |

5.6.4. Imiquimod

5.6.4.1. Imiquimod 5%

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|-------------------------------------|
| 5.15. | Imiquimod 5% Creme sollte feldgerichtet für einzelne oder multiple AK des Grads I-II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung bei immunkompetenten Personen angeboten werden. | B | 1 | [18, 21, 22, 27, 30, 32, 44, 60-66] |
| 5.16. | Eine läsionsgerichtete Therapie mit Imiquimod 5% Creme sollte bei Einzelläsionen des Grads I-II nach Olsen angeboten werden. | B | 2 | [30] |

5.6.4.2. Imiquimod 3,75%

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 5.17. | Imiquimod 3,75% Creme sollte feldgerichtet für multiple AK des Grads I-II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung in immunkompetenten Personen im Gesicht oder am unbehaarten Kapillitium angeboten werden. | B | 2 | [67-69] |

5.6.5. Photodynamische Therapie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|------------------------------------|
| 5.18. | Eine konventionelle photodynamische Therapie mit 5-Aminolävulinsäure oder ihrem Methylester (5-ALA oder MAL) sollte feldgerichtet bei einzelnen oder multiplen AK des Grads I-II nach Olsen und bei Feldkanzerisierung angeboten werden. | B | 1 | [23, 26-28, 39, 41, 45, 56, 70-89] |

5.6.5.1. MAL-PDT mit Tageslicht

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|-------------|
| 5.19. | MAL in Kombination mit Tageslicht (Tageslicht-MAL-PDT) sollte feldgerichtet für nicht-pigmentierte, einzelne oder multiple AK des Grads I-II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung im Gesicht und am Kapillitium in immunkompetenten Personen angeboten werden. | B | 2-3 | [57, 90-93] |

5.6.6. Andere Topika

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|-----------|
| 5.20. | Die Datenlage lässt keine sicheren Empfehlungen für die Therapie von AK mit Colchizin, Difluormethylornithin, Canola-Phenolsäure, topischem Nikotinamid oder Sonnenschutzfiltern zu. | ST | 2 | [94-98] |
| 5.21. | Birkenkork und Glucane sollen wegen eines fehlenden Nutzens nachweises in der Therapie von AK des Grads I-III nicht eingesetzt werden. | B | 2-3 | [99, 100] |

5.7. Retinoide

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------------|
| 5.22. | Die Datenlage lässt keine Empfehlungen für die Therapie von AK mit topischen oder systemischen Retinoiden zu. | ST | 2-3 | [27, 101-104] |

5.8. Therapie bei Immunsuppression bzw. Organtransplantation

Chronisch medikamentös immunsupprimierte Patienten zeigen gegenüber immunkompetenten Vergleichsgruppen eine signifikant erhöhte Morbidität und auch Mortalität durch die Entwicklung von kutanen PEK [105]. Neben einer frühzeitigen Modifikation immunsuppressiver Therapieprotokolle durch Elimination von Azathioprin und Umstellung auf eine mTOR-Inhibitor haltige Immunsuppression, Ausnutzung der präventiven Wirkung von Lichtschutz sowie Vitamin B6 auf die Progression von AK auch bei Immunsupprimierten kommt auch der frühzeitigen Therapie von AK im Sinne einer Sekundärprävention eine gesteigerte Bedeutung zu.

5.8.1. MAL-PDT

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 5.23. | Eine Behandlung mit photodynamischer Therapie mit MAL in Kombination mit einer Beleuchtung durch eine künstliche Rotlichtquelle (630 nm) sollte für einzelne oder multiple AK des Grads I-II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung bei immunsupprimierten Patienten angeboten werden. | B | 3 | [106] |

5.8.2. Imiquimod 5% Creme

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 5.24. | Eine feldgerichtete Therapie mit Imiquimod 5% Creme kann bei immunsupprimierten Patienten mit multiplen AK des Grads I-II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung angeboten werden. Hierbei ist die fehlende Zulassung zu beachten. | 0 | 2 | [107] |

5.8.3. Diclofenac-Natrium 3% in Hyaluronsäure 2,5% Gel

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 5.25. | Eine Therapie mit Diclofenac-Natrium 3% in Hyaluronsäure 2,5% Gel sollte bei Patienten mit einzelnen oder multiplen AK des Grads I-II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung unter Immunsuppression angeboten werden. | B | 3 | [37] |

5.9. Zusammenfassende und balancierende Darstellung der zugelassenen Therapieoptionen (Balance Sheet)

Tabelle 3: Zusammenfassende Darstellung der in Deutschland zugelassenen Interventionen für AK.

| Behandlungsverfahren | Ansatz | Art und Applikation der Intervention Anwendungs- und Dosierungshinweise# (laut jeweiligen Fachinformationen, Stand 02/2019) | Effektivität ¹ | Nebenwirkungen und Verträglichkeit ² | Kosmetisches Ergebnis (Untersucher- und Patientenbewertung) ³ | Dauer der Behandlung ⁴ | Unmittelbare Behandlungskosten pro Zyklus ⁵ | Praktikabilität ⁶ | | Empfehlungsstärke und Evidenzgrundlage innerhalb der Subgruppen ⁷ | | | | |
|-------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------|------------------|---------|
| | | | | | | | | Arzt | Patient | Einzelne AK | Multiple AK | Feldkanzerisierung | Immunsuppression | |
| Ablative Verfahren | | | | | | | | | | | | | | |
| Kryochirurgie | L | Ein bis zwei Gefrier-Tau-Zyklen mit flüssigem Stickstoff (-196°C) Kälteexposition der Zielläsionen für 15-60 Sekunden („Weißeln“) Offenes Sprayverfahren Kontaktverfahren (Kryostempel, Kryosonde) | ++/+++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 41,9%-88% Patientenbezogene Abheilungsrate: 25%-90,3% | +++ | + / ++ | ∞ | € | ++++ | +++ | ↑ 2 | ↑ 2 | | | |
| Chirurgische Verfahren ⁶ | L | Kürettage ± Elektrokauterisation, flache Abtragung („Shave-Exzision“) oder Komplettexzision | +++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸ | ++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸ | + / ++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸ | ∞ | €-€€ | +++ | ++ | ↑ EK | | | | ↑ EK |
| Chemische Peelings | F | Ablation von oberen Hautschichten mittels chemischer Agenzien (z. B. Trichloressigsäure) | + Läsionsbezogene Abheilungsrate: 31,9% Patientenbezogene Abheilungsrate: 11,8% | ++ / +++ | ++ | ∞ | €-€€ | ++ | ++ | ~ 2 | ~ 2 | ~ 2 | ~ 2 | ~ 2 |
| Dermaprasio ⁶ | F | Mechanische Abtragung der obersten Hautschichten bis zur dermoepidermalen Junktionszone | + (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸ | + (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸ | ++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸ | ∞ | €€ | + / ++ | + | ~ | ~ | ~ | ~ | ~ |
| Laserverfahren ⁶ | L(+F) | Ablative Laserverfahren (z. B. CO ₂ -, Erbium-YAG-Laser) | ++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 72,4%-91,1% Patientenbezogene Abheilungsrate: 8%-65,3% | ++ | ++ / +++ | ∞ | €-€€ | +++ | ++ | ↔ 2-3 | ↔ 2-3 | ↔ 2-3 | | |
| | | Nicht-ablative Laserverfahren ⁶ (z. B. Nd:YAG-Laser, fraktionierter 1540-nm-Laser) | ++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸ | +++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸ | ++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸ | ∞ | €-€€ | +++ | +++ | ↔ EK | ↔ EK | | | |

| Behandlungsverfahren | Ansatz | Art und Applikation der Intervention Anwendungs- und Dosierungshinweise# (laut jeweiligen Fachinformationen, Stand 02/2019) | Effektivität ¹ | Nebenwirkungen und Verträglichkeit ² | Kosmetisches Ergebnis (Untersucher- und Patientenbewertung) ³ | Dauer der Behandlung ⁴ | Unmittelbare Behandlungskosten pro Zyklus ⁵ | Praktikabilität ⁶ | | Empfehlungsstärke und Evidenzgrundlage innerhalb der Subgruppen ⁷ | | | |
|--------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------|------------------|
| | | | | | | | | Arzt | Patient | Einzelne AK | Multiple AK | Feldkanzerisierung | Immunsuppression |
| Topische Arzneimittel-gestützte Verfahren | | | | | | | | | | | | | |
| Diclofenac-Natrium 3% in Hyaluronsäure 2,5% Gel (Solaraze®) (Solacutan®) | F | Cyclooxygenase-2-Hemmer 2x täglich über 60-90 Tage Max. 8g/d für bis zu 200 cm ² | ++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 51,8%-81,0% Patientenbezogene Abheilungsrate: 27%-50% | +++/ ++++ | +/ +++ | ⌚⌚ | €-€€ | ++++ | ++ | ↑ 1 | ↑ 1 | ↑ 2 | ↑ 3 |
| 5-Fluorouracil 5% Creme (Efudix®) | F | Zytostatikum 2x täglich über max. 4 Wochen Max. 500 cm ² (ca. 23 x 23 cm) | +++/ ++++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 47%-94% Patientenbezogene Abheilungsrate: 38%-96% | +++ | ++/ ++++ | ⌚ | €-€€ | +++ | +++ | ↑ 1 | ↑ 1 | ↑ 2-3 | |
| 5-Fluorouracil 0,5% mit Salicylsäure 10% in Lösung (Actikerall®) | L(+F) | Zytostatikum und Keratolytikum 1x täglich bis die Läsionen vollständig abgeheilt sind oder bis zu maximal 12 Wochen Gesamtfläche max. 25 cm ² | +++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 39,4%-98,7% Patientenbezogene Abheilungsrate: 55,4% | +++ | +++ | ⌚⌚ | € | +++ | ++ | ↑ 2 | ↑ 2 | ↑ 2 | |
| Ingenolmebutat-Gel (Picato®) | F | Gartenwolfsmilch-Extrakt (zytotoxisch) 0,015% (Gesicht und Kapillitium): 1x täglich an 3 aufeinanderfolgenden Tagen 0,050% (Stamm, Extremitäten): 1x täglich an 2 aufeinanderfolgenden Tagen | +++ <u>Gesicht/Kopfhaut:</u> Läsionsbezogene Abheilungsrate: 62,9%-87,2% Patientenbezogene Abheilungsrate: 36,4%-61,6% <u>Extremitäten/Stamm:</u> Läsionsbezogene Abheilungsrate: 73%-100% Patientenbezogene Abheilungsrate: 22%- 54,4% | ++/ +++ | ++ | ⌚ | € | +++ | +++ | ↑ 1-2 | ↑ 1-2 | ↑ 1-2 | |

| Behandlungsverfahren | Ansatz | Art und Applikation der Intervention Anwendungs- und Dosierungshinweise# (laut jeweiligen Fachinformationen, Stand 02/2019) | Effektivität ¹ | Nebenwirkungen und Verträglichkeit ² | Kosmetisches Ergebnis (Untersucher- und Patientenbewertung) ³ | Dauer der Behandlung ⁴ | Unmittelbare Behandlungskosten pro Zyklus ⁵ | Praktikabilität ⁶ | | Empfehlungsstärke und Evidenzgrundlage innerhalb der Subgruppen ⁷ | | | |
|----------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------|------------------|
| | | | | | | | | Arzt | Patient | Einzelne AK | Multiple AK | Feldkanzerisierung | Immunsuppression |
| Imiquimod 3,75% Creme (Zyclara®) | F | Toll-like-Rezeptor-7-Agonist 1x täglich über 2 Wochen, 2 Wochen Pause, 1x täglich über 2 Wochen (Intervalltherapie) pro Anwendung bis zu 2 Beutel mit je 250 mg Imiquimod-Creme pro Beutel | +++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 34,0%-81,8% | +++ | +++ | | €€ | +++ | +++ | | ↑ 2 | ↑ 2 | |
| Imiquimod 5% Creme (Aldara®) | F (+L) | Toll-like-Rezeptor-7-Agonist 3x wöchentlich über 4 Wochen Empfohlene Maximaldosis ist der Inhalt eines Beutels | +++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 45,1%-93,6% Patientenbezogene Abheilungsrate: 24%-85% | +++ | +++ | | €€ | +++ | +++ | ↑ 1-2 | ↑ 1 | ↑ 1 | ↔ 2 |
| ALA-PDT (Ameluz®) (Alacare®) | F, L | Vorstufe von Protoporphyrin (Photosensibilisator) Auftragen von ALA, Lichtschutzverband für 3 h bzw. Pflaster für 4 h, Beleuchtung mit Rotlicht für ca. 10-20 min, ggf. Wdh. nach 4-12 Wochen Ameluz® Alacare® 4 cm ² (max. 6 Pflaster) | +++ / +++++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 58,0%-94,3% Patientenbezogene Abheilungsrate: 50%-91% | ++ | +++ / +++++ | | €€- €€€ | ++/ +++ | ++ | ↑ 1 | ↑ 1 | ↑ 1 | |
| MAL-PDT (Metvix®) | F, L | Vorstufe von Protoporphyrin (Photosensibilisator) Auftragen von MAL, Lichtschutz- und Okklusivverband für 3 h, Beleuchtung mit Rotlicht für ca. 10-20 min, ggf. Wdh. nach 4-12 Wochen | +++ / +++++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 67,1%-90,3% Patientenbezogene Abheilungsrate: 31,4%-78% | ++ | +++ / +++++ | | €€- €€€ | ++/ +++ | ++ | ↑ 1 | ↑ 1 | ↑ 1 | ↑ 3 |

| Behandlungsverfahren | Ansatz | Art und Applikation der Intervention Anwendungs- und Dosierungshinweise# (laut jeweiligen Fachinformationen, Stand 02/2019) | Effektivität ¹ | Nebenwirkungen und Verträglichkeit ² | Kosmetisches Ergebnis (Untersucher- und Patientenbewertung) ³ | Dauer der Behandlung ⁴ | Unmittelbare Behandlungskosten pro Zyklus ⁵ | Praktikabilität ⁶ | | Empfehlungsstärke und Evidenzgrundlage innerhalb der Subgruppen ⁷ | | | |
|--------------------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------|------------------|
| | | | | | | | | Arzt | Patient | Einzelne AK | Multiple AK | Feldkanzerisierung | Immunsuppression |
| DL-MAL-PDT (Luxerm®) (Metvix®) | F, L | Vorstufe von Protoporphyrin (Photosensibilisator) Auftragen von MAL und chemischem Lichtschutzfilter, Exposition an Sonnenlicht für 2 h Bedingungen: >10°C Außentemperatur, wolkenloser bis bedeckter Himmel, kein Regen | +++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 77,2%-89,2% Patientenbezogene Abheilungsrate: 31,8%-42,9% | +++/ ++++ | +++ | ⌚ | €€ | ++ | ++++ | ↑ 2-3 | ↑ 2-3 | ↑ 2-3 | |

¹ Semiquantitative Darstellung unter Berücksichtigung der läsions- und patientenbezogenen Ansprechraten (+ = wenig effektiv, ++ = mäßig effektiv, +++ = effektiv, ++++ = sehr effektiv)
² Semiquantitative Darstellung unter Berücksichtigung von Häufigkeit und Schwere von therapievermittelten Nebenwirkungen (+ = schlecht verträglich/ viele Nebenwirkungen, ++ = mäßig verträglich, +++ = gut verträglich, ++++ = sehr gut verträglich)
³ Semiquantitative Darstellung unter Berücksichtigung von untersucher- und patientenbewerteten Endpunkten wie Dyspigmentierung, Verbesserung von Hyperkeratosen, globale Einschätzung (+ = überwiegend schlecht, ++ = überwiegend moderat, +++ = überwiegend gut, ++++ = überwiegend exzellent)
⁴ ⌚ = kurz (<1 Woche), ⌚⌚ = mittel (1-6 Wochen), ⌚⌚⌚ = lang (>6 Wochen)
⁵ € = <100 Euro, €€ = 100-500 Euro, €€€ = >500 Euro; nur unmittelbare Behandlungskosten pro durchgeführtem Zyklus wurden berücksichtigt; als Grundlage der topisch-medikamentösen Verfahren dienen die öffentlichen Apothekenabgabepreise in Deutschland (Stand Februar 2018); den prozeduralen Verfahren wurden die Bewertungen der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ, Stand Februar 2018) zugrunde gelegt.
⁶ unter Berücksichtigung von Experteneinschätzungen
⁷ Empfehlungsstärken: Kann =↔, Sollte =↑, Soll =↑↑; ~ keine Empfehlung bei unsicherer Datenlage; Angabe der Evidenzniveaus nach Oxford 2011
⁸ Bei Anwendung der erwähnten Suchstrategie und der genannten Ein- und Ausschlusskriterien
 Abkürzungen: L=läsionsgerichtet, F=feldgerichtet, AK = aktinische Keratose(n), EK = Expertenkonsens, FK = Feldkanzerisierung, RCT = randomisierte, kontrollierte Studie

5.10. Präventive Therapiemaßnahmen

Siehe Kapitel 3 (Primäre Prävention) und Kapitel 4 (Sekundäre Prävention) der Leitlinie zur Prävention von Hautkrebs [108].

6. Therapie des Plattenepithelkarzinoms

6.1. Chirurgische Therapie des Primärtumors

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 6.1. | Als Standardtherapie soll die Exzision mit histologischer Kontrolle durchgeführt werden. | | | EK |
| 6.2. | Das Ziel der Operation des PEK soll eine vollständige Exzision (R0) mit histologischer Abklärung sein inkl. der peripheren und tiefen Schnittländer. Bei klarer klinischer Diagnose kann eine Exzisionsbiopsie oder auch eine therapeutische Exzision mit entsprechendem Sicherheitsabstand erfolgen. | | | EK |
| 6.3. | Bei kleinen Tumoren ist die horizontale Abtragung (tiefe „Shave“-Exzision) eine Alternative. | | | EK |
| 6.4. | Solange eine R0-Resektion histologisch nicht bestätigt ist, soll ein Wundverschluss nur erfolgen, wenn die Resektionsränder postoperativ eindeutig zuzuordnen sind (z. B. keine Verschiebelappen). | | | EK |

6.1.1. Risikofaktoren für den loko-regionalen Progress und tumorspezifisches Überleben

Die Kenntnis der Faktoren, die zum lokalen Rezidiv und regionären Metastasierung führen, ist für die Operationsplanung von Bedeutung. Ein Tumor mit hohem Potential zur lokalen Infiltration ist anders zu behandeln als ein solcher mit geringem Potential.

Folgende Risikofaktoren wurden für den loko-regionalen Progress und tumorspezifisches Überleben identifiziert:

- Tumordurchmesser
- Tumordicke
- Infiltrationstiefe
- Entdifferenzierung
- Perineurale Infiltration
- Lokalisation
- Immunsuppression

Eine ausführliche Beschreibung der genannten Risikofaktoren befindet sich in der Langversion der Leitlinie.

6.1.2. Chirurgische Therapie und histologische Schnitttrandkontrolle

Die lokale chirurgische Therapie wird stark von der Genauigkeit der histologischen Schnitttrandkontrolle beeinflusst. Tumorexzidate werden zum einen durch die Lamellierung des Exzidates und zum anderen durch die Darstellung der kompletten Außenseite durch Abtrennen von Außenrandstreifen des Exzidates bzw. die schrittweise Exzision des Tumorbettes nach Entfernung des Tumoranteils histologisch aufgearbeitet. Die peripheren Abschnitte werden entsprechend an ihrer Außenseite mikrotomiert und histologisch untersucht. Ohne jede Sprachlogik werden beide Verfahren jedoch „Chirurgie“ genannt, das erste „konventionelle Chirurgie“ und das zweite meist „Mohs-Chirurgie“, obwohl es sich in beiden Fällen nicht um chirurgische, sondern um Verfahren der histopathologischen Aufarbeitung handelt.

Differenzierte Informationen zu den einzelnen chirurgischen Verfahren bei der Behandlung des PEK befinden sich in der Langversion der Leitlinie.

6.2. Wächterlymphknotenbiopsie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|-----------|
| 6.5. | Es liegen keine validen Daten zur prognostischen und therapeutischen Wertigkeit der SLNB vor. | ST | 3 | [109-112] |

6.3. Prophylaktische und therapeutische Lymphadenektomie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|-----------|
| 6.6. | Eine prophylaktische Lymphadenektomie soll nicht durchgeführt werden. | A | 3 | [113-117] |
| 6.7. | Zur Wertigkeit der regionären Lymphadenektomie bei positiver Sentinel-Lymphknotenbiopsie gibt es keine ausreichenden Daten. | ST | 3 | [113-117] |
| 6.8. | Eine regionäre (therapeutische) Lymphadenektomie sollte bei einer klinisch manifesten Lymphknotenmetastase erfolgen. | B | 3 | [113-117] |
| 6.9. | Für eine regionäre therapeutische Lymphadenektomie bei nodaler Metastasierung ist eine Verbesserung der lokoregionären Tumorkontrolle beschrieben. | ST | 3 | [113-117] |

6.4. Lymphadenektomie im Kopf-Hals-Bereich

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|-----------|
| 6.10. | Im Kopf-Halsbereich besteht kein allgemeiner Konsens über den notwendigen Level der Dissektion. | ST | 3 | [113-117] |

6.5. Strahlentherapie und postoperative Radiatio

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|----------------|
| 6.11. | Bei lokal nicht in sano resezierbaren Tumoren oder inoperablen Patienten sollte eine Radiotherapie durchgeführt werden. | B | 3 | [118-123] |
| 6.12. | Eine postoperative Radiotherapie sollte durchgeführt werden bei: <ul style="list-style-type: none"> • R1- bzw. R2-Resektion (bei fehlender Möglichkeit der Nachresektion) • Ausgedehntem Lymphknotenbefall (>1 befallenem Lymphknoten, Lymphknotenmetastase >3cm, Kapseldurchbruch) • Intraparotidealem Lymphknotenbefall | B | 2 | [118, 124-131] |
| 6.13. | Eine adjuvante Radiotherapie sollte bei Vorliegen von Risikofaktoren durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Knapper Resektionsrand (<2 mm, bei fehlender Möglichkeit der Nachresektion) • Ausgedehnter Perineuralscheideninfiltration | B | 2 | [118, 124-131] |

6.6. Therapie des lokalen bzw. loko-regionären Rezidivs

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|----------------|
| 6.14. | Ein lokoregionäres Rezidiv soll, wenn klinisch lokal möglich, chirurgisch entfernt werden. | EK | | |
| 6.15. | Dabei soll die Mikrographisch kontrollierte Chirurgie (MKC) zur Anwendung kommen. | A | 2 | [118, 125-136] |
| 6.16. | Falls sich im Verlauf der Resektion eine nicht weiter resektable R1- bzw. R2-Situation ergibt, sollte eine Nachbestrahlung an der R1- bzw. R2-Lokalisation erfolgen (siehe Kapitel 6.5). | B | 2 | [132-136] |
| 6.17. | Bei interdisziplinär festgestellter Inoperabilität sollte eine Strahlentherapie erfolgen (siehe Kapitel 6.5). | B | 3 | [132-136] |
| 6.18. | Zur Therapie eines lokalen bzw. lokoregionären Rezidivs sollte die Indikation zur Elektrochemotherapie oder eine Systemtherapie geprüft werden, sofern keine chirurgischen oder strahlentherapeutischen Optionen zur Verfügung stehen. | EK | | |

6.7. Therapie im fernmetastasierten Stadium

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 6.19. | <p>Es gibt keine kontrollierten oder randomisierten Studien zum Nutzen der systemischen Therapie beim metastasierten PEK. Wenn eine systemische Therapie eingesetzt wird, sollte die Behandlung vorzugsweise im Rahmen klinischer Studien erfolgen.</p> <p>Die Indikation und Festlegung der Systemtherapie sollte in einem interdisziplinären Tumorboard gestellt werden.</p> | | EK | |

7. Nachsorge und Prävention

7.1. Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------|----------|-----------|-------------------------------|-------------|----------|---|--------------|-------------|-------------|----------|--|----|--|
| 7.1. | Die Nachsorge von Patienten mit kutanem PEK* sollte in risikoadaptierten Intervallen nach nachfolgendem Schema angeboten werden: <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Jahr 1-2</th> <th>Jahr 3-5</th> <th>Jahr 6-10</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geringes bis mittleres Risiko</td> <td>6-monatlich</td> <td>jährlich</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Hohes Risiko</td> <td>3-monatlich</td> <td>6-monatlich</td> <td>jährlich</td> </tr> </tbody> </table> *für R0-resezierte Stadien | | Jahr 1-2 | Jahr 3-5 | Jahr 6-10 | Geringes bis mittleres Risiko | 6-monatlich | jährlich | - | Hohes Risiko | 3-monatlich | 6-monatlich | jährlich | | EK | |
| | Jahr 1-2 | Jahr 3-5 | Jahr 6-10 | | | | | | | | | | | | | |
| Geringes bis mittleres Risiko | 6-monatlich | jährlich | - | | | | | | | | | | | | | |
| Hohes Risiko | 3-monatlich | 6-monatlich | jährlich | | | | | | | | | | | | | |

7.1.1. Untersuchungsmethoden in der Nachsorge des Plattenepithelkarzinoms

7.1.1.1. Klinische Untersuchung

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 7.2. | Die klinische Untersuchung soll regelmäßig bei allen Patienten nach PEK im Rahmen der Nachsorge erfolgen und eine Inspektion des gesamten Hautorgans sowie eine Inspektion und Palpation der Primärexzisionsstelle, der In-transit-Strecke und der regionären Lymphknotenstation umfassen. | | EK | |

7.1.1.2. Lymphknotenultraschall

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 7.3. | Lymphknoten-Ultraschall sollte bei Patienten mit erhöhtem Metastasierungsrisiko bzw. bei unklarem Palpationsbefund erfolgen. | | EK | |

7.1.1.3. Röntgen-Thorax und Abdomen-Sonographie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 7.4. | Röntgen-Thorax-Untersuchungen sollten nicht routinemäßig in der Nachsorge erfolgen. Abdomen-Sonographie sollte in der Nachsorge nicht routinemäßig durchgeführt werden. | | | EK |

7.1.1.4. Schnittbildgebende Verfahren

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|---------|
| 7.5. | Eine Schnittbildgebung sollte zur Abklärung von Rezidiven z. B. mit Verdacht auf Befall funktioneller Strukturen oder bei V.a. perineurales Tumorwachstum oder metastasensupekter Befunde erfolgen. | | | EK |

7.2. Maßnahmen zur Primärprävention von Plattenepithelkarzinomen und aktinischen Keratosen

Zu diesem Thema verweisen wir auf die ausführliche S3-Leitlinie Siehe Kapitel 4 (Primäre Prävention) der Leitlinie zur „Prävention von Hautkrebs“ Kapitel 4 (Primäre Prävention) [108].

7.3. Präventive Maßnahmen für spezielle Risikogruppen

Zu diesem Thema verweisen wir auf die ausführliche S3-Leitlinie „Prävention von Hautkrebs“, siehe dort Kapitel 4 (Primäre Prävention) und Kapitel 5 (Sekundäre Prävention) [108].

Da die Stichworte „Chemoprävention“, „photodynamische Therapie“, „Retinoide“ und „Nicotinamid“ in der oben genannten Quelle aktuell nicht abgedeckt sind, wird in der Langversion der Leitlinie genauer auf diese eingegangen.

8. Berufsbedingte Erkrankung an Plattenepithelkarzinom oder/und aktinischer Keratose

8.1. Diagnostik und Meldung bei Verdacht auf einen berufsbedingten Hautkrebs

Zum 1.1.2015 wurde die Berufskrankheitenverordnung (BKV) novelliert und es wurde die **BK-Nr. 5103: PEK oder multiple AK der Haut durch natürliche UV-Strahlung** als neue Berufskrankheit in die BK-Liste der BKV aufgenommen. Die Definition von „multipel“ bedeutet dabei entweder mehr als 5 einzelne AK innerhalb eines Zeitraums von 12 Monaten oder das Vorliegen einer Feldkanzerisierung von größer 4 cm².

Auch der Morbus Bowen und das Bowenkarzinom sind anerkennungsfähige Hautkrebsentitäten der BK-Nr. 5103. Der nicht genitale Morbus Bowen ist biologisch und versicherungsrechtlich einer AK gleichzusetzen und muss daher auch multipel oder in einer Fläche von 4 cm² auftreten. Er kann in ein sogenanntes Bowenkarzinom übergehen und ist dann versicherungsrechtlich dem PEK gleichzusetzen [137, 138]. Für das Vorliegen eines PEK muss eine histologische Sicherung der Diagnose vorliegen, nicht aber für multiple AK, hier genügt die klinische Diagnostik. Dennoch wird empfohlen zumindest für eine der vorliegenden AK eine Histologie durchzuführen und diese der BK-Anzeige beizulegen [137, 138].

In der nachfolgenden Tabelle 1 sind die zu prüfenden klinischen Voraussetzungen für eine Berufskrankheit nach BK 5103 der BKV dargestellt.

Tabelle 4: Zu prüfende Voraussetzungen für eine Berufskrankheit nach BK 5103 der BKV (PEK oder multiple AK der Haut durch natürliche UV-Strahlung).

| Kriterium | Beschreibung |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lokalisation der Hauttumoren | Muss an beruflich der UV-Strahlung exponierten Körperstellen gegeben sein (beachte Schutzmaßnahmen wie Tragen eines Sicherheitshelms bei Hauttumoren am Kapillitium). |
| Klinische Diagnose gesichert | <p>PEK (histologisch gesichert) oder mindestens 6 einzelne AK, die innerhalb von 12 Monaten klinisch diagnostiziert wurden (histologische Sicherung einer AK wird empfohlen) oder konfluierend in einem Feld von mindestens 4 cm² (Feldkanzerisierung).</p> <p>Ein nicht genitaler Morbus Bowen ist einer AK gleichgestellt, ein Bowenkarzinom einem PEK.</p> |
| Zeichen einer chronischen Lichtschädigung der Haut/ an welchen Lokalisationen? | <p>Eine chronische Lichtschädigung der Haut ist nicht notwendiger Weise eine Voraussetzung für die Anerkennung als BK.</p> <p>Die Intensität und Verteilung der Lichtschädigung hinsichtlich beruflicher und nicht beruflicher Hautareale gibt jedoch wichtige Hinweise auf die Verursachung.</p> |
| Hautlichttyp nach Fitzpatrick | <p>Spielt grundsätzlich keine Rolle für die Anerkennung als BK, sollte aber immer bei der BK-Anzeige angegeben werden.</p> <p>Der Hautlichttyp ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Hautkrebsentstehung, der durch außerberufliche und berufliche UV-Strahlenbelastung gleichermaßen modifiziert wird, und hat Einfluss auf den möglichen Zeitpunkt des ersten Auftretens der Erkrankung.</p> |
| Außerberufliche Risikofaktoren | Es sollte angegeben werden, ob Anhaltspunkte für das Vorliegen anderer außerberuflicher Risikofaktoren bestehen, wie z. B. Immunsuppression, Einnahme von Medikamenten, die die Lichtempfindlichkeit beeinflussen können, Phototherapien, Pigmentierungsdefekte, gestörte DNA-Reparaturmechanismen, Kontakt zu Karzinogenen u.a. |
| Zusätzliche berufliche UV-Strahlenexposition von mindestens 40% | Eine Abschätzung nach dieser Tabelle ist für den Arzt/ die Ärztin ausreichend, um eine BK-Anzeige zu erstatten. Die quantitative Feststellung der arbeitsbedingten UV-Strahlungsexposition erfolgt durch eine konkrete Berechnung des Präventionsdienstes der zuständigen Unfallversicherung. |
| Angaben zu einem von der Normalbevölkerung deutlich abweichenden Urlaubs- und Freizeitverhalten | Bei den Berechnungen des Präventionsdienstes wird grundsätzlich von der durchschnittlichen privaten UV-Strahlenbelastung der Normalbevölkerung in Höhe von jährlich 130 SED (Standard-Erythemdosis; 1 SED=100 J/m ²) ausgegangen. Starke Abweichungen durch ein besonderes Urlaubs- und Freizeitverhalten sollten angegeben werden. |

Weiterführende Informationen zur Diagnostik und Meldung bei Verdacht auf berufsbedingten Hautkrebs sind der Langversion der Leitlinie zu entnehmen.

8.2. Prävention bei beruflichem Hautkrebs durch UV-Strahlung

Maßnahmen der Primärprävention stehen an erster Stelle, hier ist es Aufgabe des Arbeitgebers für entsprechende Schutzmaßnahmen zu sorgen (§ 3 ArbSchG). Dies gilt nicht nur für Gefährdungen durch Arbeitsstoffe, sondern auch bei einer Gefährdung durch UV-Strahlung der Sonne. Derzeit wird auch die arbeitsmedizinische Vorsorgeverordnung (ArbMedVV) überarbeitet und es soll für Personen, die regelmäßig im Freien arbeiten, eine Pflicht- und Angebotsvorsorge geben. Des Weiteren wird auch an einer Leitlinie „Prävention des berufsbedingten Hautkrebses“ gearbeitet, in der evidenz- und konsensbasierte Maßnahmen der primären, sekundären und tertiären Prävention von Hautkrebserkrankungen nach BK-Nr. 5103 dargestellt werden.

Tabelle 5: Maßnahmen der Verhaltens- und Verhältnisprävention bei berufsbedingter Exposition gegenüber natürlicher UV-Strahlung.

Jeweilige Maßnahme

Geeignete technische und organisatorische UV-Schutzmaßnahmen (Schattenplätze, Arbeitsorganisation, Pausenregelungen)

Aufklärung über die Gefährdung durch berufliche UV-Strahlung und Motivation zur Verhaltensänderung

Starke Sonnenstrahlungsexpositionen während Arbeits- und Pausenzeiten vermeiden

- Mittagssonne meiden
- Aufenthalt in der Sonne so kurz wie möglich
- Schatten aufsuchen
- Sonnenbrände vermeiden
- auf UV-Index achten

Schützende Kleidung und Kopfbedeckung (breitkrempige Kopfbedeckung mit Nackenschutz) während der Arbeit tragen

Für die berufliche Tätigkeit geeignete Sonnenschutzmittel benutzen, ohne die Expositionszeit zu verlängern

Individuelle Hautempfindlichkeit beachten

über die verschiedenen Hauttypen informieren

Arbeitsplatzfaktoren berücksichtigen

Beratung über individuelle Schutzmaßnahmen in Abhängigkeit von der konkreten Arbeitsplatzexposition

Auch bei Patienten mit einzelnen AK besteht die Gefahr, dass sich daraus multiple AK oder PEK entwickeln. Patienten mit einzelnen AK, die langjährig im Außenbereich berufstätig waren, sollten daher regelmäßig auf das Auftreten weiterer AK untersucht werden, die auch subklinisch verlaufen können. Vor allem bei Personen, die noch im Arbeitsleben stehen, sind daher neben Maßnahmen der primären Prävention auch Maßnahmen der sekundären Prävention erforderlich, auch wenn der Versicherungsfall noch nicht eingetreten ist. Die Verhütung von Berufskrankheiten ist gesetzlicher Auftrag der Unfallversicherung (vgl. §§ 1, 14 SGB VII) und hat Vorrang vor Rehabilitation und Entschädigung. Konkretisiert wird diese Aufgabe durch § 3 BKV, entsprechend dem gesetzlichen Auftrag in § 9 Abs. 6 SGB VII. Für weitere Einzelheiten siehe die Leitlinie zur Prävention von Hautkrebs [108].

9. Versorgungsstrukturen

9.1. Hauttumorzentren

C. Garbe und U. Leiter-Stöppke

Seit Anfang 2009 werden in Deutschland Hauttumorzentren eingerichtet, das erste davon in Heidelberg, 63 Zentren wurden bis Ende 2018 zertifiziert. Die Zertifizierung erfolgt in 2 Phasen:

- Prüfung des Erhebungsbogen Hauttumorzentren (Download www.onkozert.de) von zwei Fachauditoren, Rücklauf mit Angaben über Abweichungen oder Hinweisen zur Verbesserung (Bewertung des Erhebungsbogens) an das Zentrum.
- Fachaudit, das von den 2 Fachauditoren durchgeführt wird, die auch den Erhebungsbogen bewertet haben. Es werden nicht nur das Zentrum selbst, sondern auch die kooperierenden Abteilungen besucht.

Weitergehende Informationen zur Versorgung in Hauttumorzentren befinden sich in der Langversion dieser Leitlinie.

9.2. Qualitätsindikatoren

S. Wesselmann, H. Adam

Weitergehende Informationen zu den Qualitätsindikatoren und deren Erstellung befinden sich in der Langversion dieser Leitlinie.

Tabelle 6: Qualitätsindikator

| Qualitätsindikator | Referenz Empfehlung | Evidenzgrundlage/ weitere Informationen |
|--------------------|---------------------|--------------------------------------------|
|--------------------|---------------------|--------------------------------------------|

QI 1: Pathologiebericht

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Zähler:</p> <p>Anzahl Patienten mit folgenden Angaben im histologischen Befundbericht:</p> <ul style="list-style-type: none"> -histologischer Tumortyp, -histologische Tiefenausdehnung (Beschreibung u Messung), -perineurale Ausbreitung, -Gefäßeinbruch, -Differenzierungsgrad und -R-Klassifikation invasiver Tumoranteil <p>Nenner:</p> <p>Alle Patienten mit PEK und Exzision</p> | <p>Empfehlung 3.20</p> <p>Der histologische Befund eines PEK soll neben der Diagnose zusätzlich Folgendes enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> -histologischer Tumortyp (bei speziellen Subtypen des PEK) -Beschreibung der histologischen Tiefenausdehnung in Bezug auf die anatomische Schichtung (insbesondere ab Clark-Level V, entsprechend Infiltration der Subcutis) -Messung der Tiefenausdehnung ab einer Invasionstiefe von 2 mm (entspricht etwa Durchmesser eines 10x Sichtfelds) -im positiven Fall Angabe zum Vorhandensein einer perineuralen Ausbreitung, eines Gefäßeinbruchs oder einer geringen Differenzierung -Vollständigkeit der Resektion des invasiven Tumoranteils. | <p>EK</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig vollständige Angaben in Pathologieberichten bei Exzision eines PEK.</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners. **Der Qualitätsindikator ist nicht mit dem onkologischen Basisdatensatz der Krebsregister zu dokumentieren (Stand: 10.2018).**

10. Anlagen

10.1. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

10.1.1. Koordination und Redaktion

Prof. Dr. Carola Berking, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum der Universität München

Prof. Dr. Claus Garbe, Universitäts-Hautklinik Tübingen

Prof. Dr. Ulrike Leiter, Universitäts-Hautklinik Tübingen

Dr. Markus Heppt, M.Sc., MHBA, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum der Universität München

Theresa Steeb, MPH, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum der Universität München

Dr. Teresa Amaral, Universitäts-Hautklinik Tübingen

Dr. Seema Noor, Universitäts-Hautklinik Tübingen

10.1.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In Tabelle 7 sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter aufgeführt.

Tabelle 7: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.

| Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen | Mandatsträger |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V. (DEGRO) | Prof. Dr. Oliver Kölbl |
| Arbeitsgemeinschaft physikalische Diagnostik in der Dermatologie (ApDD) | Prof. Dr. Julia Welzel (Mandatsträger) Dr. Lutz Schmitz (Vertretung) |
| Arbeitsgemeinschaft Gesundheitsökonomie und Evidenzbasierte Medizin | Prof. Dr. Matthias Augustin |
| Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) | Prof. Dr. Rolf-Markus Szeimies (Mandatsträger) Prof. Dr. Eggert Stockfleth (Vertretung) |
| Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) | Prof. Dr. Stephan Ihrler |
| Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC) | Dr. Albrecht Krause-Bergmann (Mandatsträger) Prof. Dr. Jutta Liebau (Vertretung) |
| Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH) | Dr. Albrecht Krause-Bergmann (Mandatsträger) Prof. Dr. Peter M. Vogt (Vertretung) |

| Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen | Mandatsträger |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO) | Prof. Dr. Andreas Dietz (Mandatsträger) Prof. Dr. Susanne Wiegand (Vertretung) |
| Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG) | Prof. Dr. Dr. Martin Klein (Mandatsträger) PD Dr. Dr. Kai Wermker (Vertretung) |
| Deutsche Röntgengesellschaft (DRG) | Prof. Dr. Anna Christina Pfannenberg (Mandatsträgerin) Prof. Dr. Heinz Schlemmer (Vertretung) |
| Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V. (BVDD) | Prof. Dr. Klaus Fritz |
| Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie e.V. (DGDC) | Prof. Dr. Helmut Breuninger (Mandatsträger) Prof. Dr. Falk Bechara (Vertretung) |
| Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie (ADH) | PD Dr. Michael Flaig (Mandatsträger) Prof. Dr. Uwe Hillen (Vertretung) |
| Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention e. V. (ADP) | Dr. Rüdiger Greinert (Mandatsträger) Dr. Peter Mohr (Vertretung) |
| Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) | Prof. Dr. Stephan Grabbe (Mandatsträger) Prof. Dr. Ralf Gutzmer (Vertretung) |
| Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) | Prof. Dr. Oliver Kölbl |
| Arbeitsgemeinschaft Berufs- und Umweltdermatologie (ABD) | Prof. Dr. Thomas Diepgen (Mandatsträger) Prof. Dr. Andrea Bauer (Vertretung) |
| Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin (DGAUM) | Prof. Dr. Thomas Diepgen |
| Arbeitsgemeinschaft Tumorklassifikation in der Onkologie (ATO) | Prof. Dr. Michael Weichenthal |
| Hautkrebsnetzwerk (Patientenvertretung) | Annegret Meyer (Mandatsträgerin) Claudia Meyer zu Tittingdorf (Vertretung) |

| Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen | Mandatsträger |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) | Prof. Dr. Dorothee Nashan |
| Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin (APM) | PD Dr. Carmen Loquai |
| Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDPath) | Prof. Dr. Stephan Ihrler |
| Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) | Prof. Dr. Monika Hampl |
| Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (PRIO) | Prof. Dr. Jutta Hübner |
| Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie (PSO) | Dr. Ursula Materna |
| Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC) | Prof. Dr. Andreas Dietz |
| Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) | Prof. Dr. Dirk Becker |
| Beteiligte Fachexperten (ohne Stimmrecht) | Dr. Mareike Alter Prof. Dr. Jürgen Becker Prof. Dr. Eckhardt Breitbart Prof. Dr. Thomas Dirschka PD Dr. Thomas Eigentler Dr. Michael Fluck Prof. Dr. Axel Hauschild Prof. Dr. Swen Malte John Dr. Klaus Kraywinkel Dr. Christoph Löser Prof. Dr. Carmen Salavastru Prof. Dr. Heinz Schmidberger Dr. Claas Ulrich |

Außerdem wurden folgende Fachgesellschaften/Organisationen für den Leitlinienprozess angeschrieben:

- Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (PSO)
- Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)
- Arbeitsgemeinschaft Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgische Onkologie (AHMO)
- Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)

- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
- Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)
- Arbeitsgemeinschaft Rehabilitation in der Dermatologie (AReD)

Diese haben auf die Anfrage jedoch nicht reagiert und keine Vertreter benannt.

Tabelle 8: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder.

| Arbeitsgruppe | Mitglieder der Arbeitsgruppe (AG-Leiter fett markiert) |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I. Epidemiologie und Ätiologie | Prof. Dr. Claus Garbe , Prof. Dr. Ulrike Leiter-Stöppke, Dr. Klaus Kraywinkel, Dr. Rüdiger Greinert, Prof. Dr. Eckhart Breitbart, PD Dr. Thomas Eigentler, Prof. Dr. Jürgen Becker |
| II. Diagnostik | PD Dr. Michael Flaig , Prof. Dr. Julia Welzel, Prof. Dr. Uwe Hillen, Prof. Dr. Christina Pfannenbergl, Prof. Dr. Stephan Ihrler, Prof. Dr. Thomas Dirschka, Dr. Markus Heppt |
| III. Therapie der AK | Dr. Markus Heppt , Prof. Dr. Markus Szeimies, Prof. Dr. Eggert Stockfleth, Dr. Claas Ulrich, Prof. Dr. Klaus Fritz, Prof. Dr. Carmen Salavastru, Prof. Dr. Thomas Diepgen, Prof. Dr. Carola Berking |
| IV. Therapie des PEK | <u>AG Chirurgische Therapie</u> : Prof. Dr. Helmut Breuninger , Prof. Dr. Ulrike Leiter-Stöppke, Dr. Albrecht Krause-Bergmann, Prof. Dr. Oliver Kölbl, Prof. Dr. Heinz Schmidberger, Prof. Dr. Martin Klein, PD Dr. Dr. Kai Wermker, Dr. Mareike Alter, Prof. Dr. Falk Bechara, Prof. Dr. Andreas Dietz <u>AG konservative Therapie</u> : Prof. Dr. Ralf Gutzmer , Prof. Dr. Stefan Grabbe, Prof. Dr. Oliver Kölbl, Dr. Michael Fluck, Prof. Dr. Claus Garbe, Prof. Dr. Jürgen Becker, Prof. Dr. Ulrike Leiter-Stöppke |
| V. Prävention und Nachsorge | Prof. Dr. Ulrike Leiter-Stöppke , Prof. Dr. Christina Pfannenbergl, Prof. Dr. Axel Hauschild, Dr. Peter Mohr, Dr. Klaus Fritz |
| VI. Berufsbedingte Erkrankung an PEK oder/ und AK | Prof. Dr. Thomas Diepgen , Prof. Dr. Eckhart Breitbart, Dr. Rüdiger Greinert, Prof. Dr. Andrea Bauer, Prof. Dr. Swen-Malte John, Dr. Markus Heppt, Prof. Dr. Ulrike Leiter-Stöppke |
| VII. Qualitätsindikatoren | Dr. Markus Heppt, Prof. Dr. Carola Berking, Dr. Simone Wesselmann, Dr. Markus Follmann, Claudia Meyer zu Tittingdorf, Prof. Dr. Ulrike Leiter-Stöppke |

10.1.3. Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von einem Patientenvertreter erstellt.

Frau Annegret Meyer bzw. deren Vertretung Frau Claudia Meyer zu Tittingdorf des Hautkrebsnetzwerks waren von Beginn an in die Erstellung der Leitlinie eingebunden und nahmen mit eigenem Stimmrecht an den Konsensuskonferenzen teil.

10.1.4. Methodische Begleitung

1. Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- a. Dr. Markus Follmann, MPH, MSc, Office des Leitlinienprogramms Onkologie
- c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
- b. Dipl. Soz.-Wiss. Thomas Langer, Office des Leitlinienprogramms Onkologie
- c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.

2. Durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

- a. Dr. Monika Nothacker, MPH, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.

10.2. Methodische Erläuterungen

10.2.1. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011)

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in [Tabelle 9](#) aufgeführte System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2011 verwendet. Dieses System sieht die Klassifikation der Studien für verschiedene klinische Fragestellungen (Nutzen von Therapie, prognostische Aussagekraft, diagnostische Wertigkeit) vor.

Tabelle 9: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011).

| Question | Step 1 (Level 1*) | Step 2 (Level 2*) | Step 3 (Level 3*) | Step 4 (Level 4*) | Step 5 (Level 5) |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| How common is the problem? | Local and current random sample surveys (or censuses) | Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances** | Local non-random sample** | Case-series** | n/a |
| Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis) | Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding | Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding | Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards** | Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard** | Mechanism-based reasoning |
| What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis) | Systematic review of inception cohort studies | Inception cohort studies | Cohort study or control arm of randomized trial* | Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study** | n/a |
| Does this intervention help? (Treatment Benefits) | Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials | Randomized trial or observational study with dramatic effect | Non-randomized controlled cohort/follow-up study** | Case-series, case-control studies, or historically controlled studies** | Mechanism-based reasoning |
| What are the COMMON harms? (Treatment Harms) | Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect | Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect | Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient)** | Case-series, case-control, or historically controlled studies** | Mechanism-based reasoning |
| What are the RARE harms? (Treatment Harms) | Systematic review of randomized trials or n-of-1 trial | Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect | | | |
| Is this (early detection) test worthwhile? (Screening) | Systematic review of randomized trials | Randomized trial | Non-randomized controlled cohort/follow-up study** | Case-series, case-control, or historically controlled studies** | Mechanism-based reasoning |

* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.

** As always, a systematic review is generally better than an individual study

10.2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht entsprechend dem AWMF-Regelwerk eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [139]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel [10.1.2](#)) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in [Tabelle 11](#) den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements (siehe Kapitel [10.2.3](#)) und Empfehlungen das Evidenzlevel (siehe [Tabelle 9](#)) der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe [Tabelle 10](#)), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 10: Schema der Empfehlungsgraduierung.

| Empfehlungsgrad | Beschreibung | Ausdrucksweise |
|-----------------|-------------------|----------------|
| A | Starke Empfehlung | soll |
| B | Empfehlung | sollte |
| O | Empfehlung offen | kann |

Tabelle 11: Konsensstärke.

| Konsensstärke | Prozentuale Zustimmung |
|--------------------------|----------------------------------|
| Starker Konsens | > 95% der Stimmberechtigten |
| Konsens | > 75 - 95% der Stimmberechtigten |
| Mehrheitliche Zustimmung | > 50 - 75% der Stimmberechtigten |
| Dissens | < 50% der Stimmberechtigten |

Die Entscheidungskriterien für die Festlegung der Empfehlungsgrade werden im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie erläutert.

10.2.3. Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

10.2.4. Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“ ausgewiesen. Für die Graduierung des Expertenkonsenses wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke des Konsenspunktes ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/ sollte/ kann) entsprechend der Abstufung in [Tabelle 10](#).

11. Tabellenverzeichnis

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis. | 9 |
| Tabelle 2: Altersstandardisierte Inzidenzraten des PEK der Haut nach Bundesländern bzw. Regionen im Zeitraum von 2005-2014 (beide Geschlechter)..... | 16 |
| Tabelle 3: Zusammenfassende Darstellung der in Deutschland zugelassenen Interventionen für AK. .. | 30 |
| Tabelle 4: Zu prüfende Voraussetzungen für eine Berufskrankheit nach BK 5103 der BKV (PEK oder multiple AK der Haut durch natürliche UV-Strahlung). | 41 |
| Tabelle 5: Maßnahmen der Verhaltens- und Verhältnisprävention bei berufsbedingter Exposition gegenüber natürlicher UV-Strahlung. | 42 |
| Tabelle 6: Qualitätsindikator | 44 |
| Tabelle 7: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen. | 45 |
| Tabelle 8: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder. | 48 |
| Tabelle 9: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011). | 50 |
| Tabelle 10: Schema der Empfehlungsgraduierung..... | 51 |
| Tabelle 11: Konsensstärke..... | 51 |

12. Literaturverzeichnis

1. Schafer, I., et al., *Health care characteristics of basal cell carcinoma in Germany: the role of insurance status and socio-demographic factors*. J.Dtsch.Dermatol.Ges., 2014. **12**(9): p. 803-811.
2. Leiter, U., et al., *Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany*. J Invest Dermatol, 2017.
3. Edge, S.B. and C.C. Compton, *The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM*. Ann Surg Oncol, 2010. **17**(6): p. 1471-4.
4. Katalinic, A., U. Kunze, and T. Schafer, *Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer)*. Br.J.Dermatol., 2003. **149**(6): p. 1200-1206.
5. Leiter, U. and C. Garbe, *Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight*. Adv.Exp.Med.Biol., 2008. **624**: p. 89-103.
6. Brinkman, J.N., et al., *The Effect of Differentiation Grade of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma on Excision Margins, Local Recurrence, Metastasis, and Patient Survival: A Retrospective Follow-Up Study*. Ann Plast Surg, 2015. **75**(3): p. 323-6.
7. Campoli, M., D.G. Brodland, and J. Zitelli, *A prospective evaluation of the clinical, histologic, and therapeutic variables associated with incidental perineural invasion in cutaneous squamous cell carcinoma*. J Am Acad Dermatol, 2014. **70**(4): p. 630-6.
8. Haisma, M.S., et al., *Multivariate analysis of potential risk factors for lymph node metastasis in patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck*. J Am Acad Dermatol, 2016. **75**(4): p. 722-30.
9. Oddone, N., et al., *Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: the Immunosuppression, Treatment, Extranodal spread, and Margin status (ITEM) prognostic score to predict outcome and the need to improve survival*. Cancer, 2009. **115**(9): p. 1883-91.
10. Petter, G. and U.F. Haustein, *[Histological and clinical prognostic factors in squamous cell carcinoma of the skin. A contribution to the multicenter carcinoma study of the association of surgical and oncological dermatology]*. Hautarzt, 1999. **50**(6): p. 412-7.
11. Roozeboom, M.H., et al., *Clinical and histological prognostic factors for local recurrence and metastasis of cutaneous squamous cell carcinoma: analysis of a defined population*. Acta Derm Venereol, 2013. **93**(4): p. 417-21.
12. Schmults, C.D., et al., *Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study*. JAMA Dermatol, 2013. **149**(5): p. 541-7.
13. Cherpelis, B.S., C. Marcusen, and P.G. Lang, *Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin*. Dermatol Surg, 2002. **28**(3): p. 268-73.
14. Ch'ng, S., et al., *Parotid and cervical nodal status predict prognosis for patients with head and neck metastatic cutaneous squamous cell carcinoma*. J Surg Oncol, 2008. **98**(2): p. 101-5.
15. Ch'ng, S., et al., *Relevance of the primary lesion in the prognosis of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma*. Head Neck, 2013. **35**(2): p. 190-4.
16. Wermker, K., et al., *Prediction score for lymph node metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma of the external ear*. Eur J Surg Oncol, 2015. **41**(1): p. 128-35.
17. Manyam, B.V., et al., *A multi-institutional comparison of outcomes of immunosuppressed and immunocompetent patients treated with surgery and radiation therapy for cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck*. Cancer, 2017. **123**(11): p. 2054-2060.
18. Vegter, S. and K. Tolley, *A network meta-analysis of the relative efficacy of treatments for actinic keratosis of the face or scalp in Europe*. PLoS One, 2014. **9**(6): p. e96829.
19. Kiefer, C., S. Sturtz, and R. Bender, *Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses*. Dtsch Arztebl Int, 2015. **112**(47): p. 803-8.
20. Dirschka, T., et al., *Real-world approach to actinic keratosis management: practical treatment algorithm for office-based dermatology*. J Dermatolog Treat, 2017. **28**(5): p. 431-442.
21. Foley, P., et al., *A comparison of cryotherapy and imiquimod for treatment of actinic keratoses: lesion clearance, safety, and skin quality outcomes*. J Drugs Dermatol, 2011. **10**(12): p. 1432-8.
22. Krawtchenko, N., et al., *A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up*. Br J Dermatol, 2007. **157** Suppl 2: p. 34-40.

23. Morton, C., et al., *Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study*. Br J Dermatol, 2006. **155**(5): p. 1029-36.
24. Simon, J.C., et al., *A prospective randomized exploratory study comparing the efficacy of once-daily topical 0.5% 5-fluorouracil in combination with 10.0% salicylic acid (5-FU/SA) vs. cryosurgery for the treatment of hyperkeratotic actinic keratosis*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015. **29**(5): p. 881-9.
25. Zane, C., et al., *Cryotherapy is preferable to ablative CO2 laser for the treatment of isolated actinic keratoses of the face and scalp: a randomized clinical trial*. Br J Dermatol, 2014. **170**(5): p. 1114-21.
26. Kaufmann, R., et al., *Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy vs. cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities*. Br J Dermatol, 2008. **158**(5): p. 994-9.
27. Gupta, A.K., et al., *Interventions for actinic keratoses*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **12**: p. Cd004415.
28. Holzer, G., et al., *Randomized controlled trial comparing 35% trichloroacetic acid peel and 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for treating multiple actinic keratosis*. Br J Dermatol, 2017. **176**(5): p. 1155-1161.
29. Ostertag, J.U., et al., *A clinical comparison and long-term follow-up of topical 5-fluorouracil versus laser resurfacing in the treatment of widespread actinic keratoses*. Lasers Surg Med, 2006. **38**(8): p. 731-9.
30. Akarsu, S., et al., *Comparison of topical 3% diclofenac sodium gel and 5% imiquimod cream for the treatment of actinic keratoses*. Clin Exp Dermatol, 2011. **36**(5): p. 479-84.
31. Gebauer, K., P. Brown, and G. Varigos, *Topical diclofenac in hyaluronan gel for the treatment of solar keratoses*. Australas J Dermatol, 2003. **44**(1): p. 40-3.
32. Kose, O., et al., *Comparison of the efficacy and tolerability of 3% diclofenac sodium gel and 5% imiquimod cream in the treatment of actinic keratosis*. J Dermatolog Treat, 2008. **19**(3): p. 159-63.
33. McEwan, L.E. and J.G. Smith, *Topical diclofenac/hyaluronic acid gel in the treatment of solar keratoses*. Australas J Dermatol, 1997. **38**(4): p. 187-9.
34. Pflugfelder, A., et al., *Open label randomized study comparing 3 months vs. 6 months treatment of actinic keratoses with 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel: a trial of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012. **26**(1): p. 48-53.
35. Rivers, J.K., et al., *Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel*. Br J Dermatol, 2002. **146**(1): p. 94-100.
36. Segatto, M.M., et al., *Comparative study of actinic keratosis treatment with 3% diclofenac sodium and 5% 5-fluorouracil*. An Bras Dermatol, 2013. **88**(5): p. 732-8.
37. Ulrich, C., et al., *Results of a randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of topical diclofenac 3% gel in organ transplant patients with multiple actinic keratoses*. Eur J Dermatol, 2010. **20**(4): p. 482-8.
38. Wolf, J.E., Jr., et al., *Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses*. Int J Dermatol, 2001. **40**(11): p. 709-13.
39. Zane, C., et al., *A randomized clinical trial of photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate vs. diclofenac 3% plus hyaluronic acid gel for the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp*. Br J Dermatol, 2014. **170**(5): p. 1143-50.
40. Stockfleth, E., 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**(5): p. 1101-8.
41. Askew, D.A., et al., *Effectiveness of 5-fluorouracil treatment for actinic keratosis--a systematic review of randomized controlled trials*. Int J Dermatol, 2009. **48**(5): p. 453-63.
42. Loven, K., et al., *Evaluation of the efficacy and tolerability of 0.5% fluorouracil cream and 5% fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis*. Clin Ther, 2002. **24**(6): p. 990-1000.
43. Pomerantz, H., et al., *Long-term Efficacy of Topical Fluorouracil Cream, 5%, for Treating Actinic Keratosis: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Dermatol, 2015. **151**(9): p. 952-60.
44. Tanghetti, E. and P. Werschler, *Comparison of 5% 5-fluorouracil cream and 5% imiquimod cream in the management of actinic keratoses on the face and scalp*. J Drugs Dermatol, 2007. **6**(2): p. 144-7.
45. Smith, S., et al., *Short incubation PDT versus 5-FU in treating actinic keratoses*. J Drugs Dermatol, 2003. **2**(6): p. 629-35.

46. Jorizzo, J., et al., *Randomized trial evaluating a new 0.5% fluorouracil formulation demonstrates efficacy after 1-, 2-, or 4-week treatment in patients with actinic keratosis*. *Cutis*, 2002. **70**(6): p. 335-9.
47. Weiss, J., et al., *Effective treatment of actinic keratosis with 0.5% fluorouracil cream for 1, 2, or 4 weeks*. *Cutis*, 2002. **70**(2 Suppl): p. 22-9.
48. Rahvar, M., S.A. Lamel, and H.I. Maibach, *Randomized, vehicle-controlled trials of topical 5-fluorouracil therapy for actinic keratosis treatment: an overview*. *Immunotherapy*, 2012. **4**(9): p. 939-45.
49. Stockfleth, E., T. Zwingers, and C. Willers, *Recurrence rates and patient assessed outcomes of 0.5% 5-fluorouracil in combination with salicylic acid treating actinic keratoses*. *Eur J Dermatol*, 2012. **22**(3): p. 370-4.
50. Stockfleth, E., et al., *Efficacy and Safety of 5-Fluorouracil 0.5%/Salicylic Acid 10% in the Field-Directed Treatment of Actinic Keratosis: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Trial*. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2017. **7**(1): p. 81-96.
51. Lebwohl, M., et al., *Ingenol mebutate gel for actinic keratosis*. *N Engl J Med*, 2012. **366**(11): p. 1010-9.
52. Garbe, C., et al., *Efficacy and safety of follow-up field treatment of actinic keratosis with ingenol mebutate 0.015% gel: a randomized, controlled 12-month study*. *Br J Dermatol*, 2016. **174**(3): p. 505-13.
53. Lebwohl, M., et al., *Long-term follow-up study of ingenol mebutate gel for the treatment of actinic keratoses*. *JAMA Dermatol*, 2013. **149**(6): p. 666-70.
54. Anderson, L., et al., *Randomized, double-blind, double-dummy, vehicle-controlled study of ingenol mebutate gel 0.025% and 0.05% for actinic keratosis*. *J Am Acad Dermatol*, 2009. **60**(6): p. 934-43.
55. Pellacani, G., et al., *A randomized trial comparing simultaneous vs. sequential field treatment of actinic keratosis with ingenol mebutate on two separate areas of the head and body*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015. **29**(11): p. 2192-8.
56. Zane, C., et al., *A Randomized Split-Face Clinical Trial of Photodynamic Therapy with Methyl Aminolevulinic Acid versus Ingenol Mebutate Gel for the Treatment of Multiple Actinic Keratoses of the Face and Scalp*. *Dermatology*, 2016. **232**(4): p. 472-7.
57. Moggio, E., et al., *A randomized split-face clinical trial analyzing daylight photodynamic therapy with methyl aminolaevulinic acid vs ingenol mebutate gel for the treatment of multiple actinic keratoses of the face and the scalp*. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2016. **16**: p. 161-165.
58. Sinnya, S., et al., *A randomized, phase IIa exploratory trial to assess the safety and preliminary efficacy of LEO 43204 in patients with actinic keratosis*. *Br J Dermatol*, 2016. **174**(2): p. 305-11.
59. Stockfleth, E., G.C. Sibbring, and I. Alarcon, *New Topical Treatment Options for Actinic Keratosis: A Systematic Review*. *Acta Derm Venereol*, 2016. **96**(1): p. 17-22.
60. Alomar, A., J. Bichel, and S. McRae, *Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head*. *Br J Dermatol*, 2007. **157**(1): p. 133-41.
61. Gebauer, K., S. Shumack, and P.S. Cowen, *Effect of dosing frequency on the safety and efficacy of imiquimod 5% cream for treatment of actinic keratosis on the forearms and hands: a phase II, randomized placebo-controlled trial*. *Br J Dermatol*, 2009. **161**(4): p. 897-903.
62. Jorizzo, J., et al., *Vehicle-controlled, double-blind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two courses of treatment for actinic keratoses on the head*. *J Am Acad Dermatol*, 2007. **57**(2): p. 265-8.
63. Korman, N., 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**(4): p. 467-73.
64. Lebwohl, M., et al., *Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials*. *J Am Acad Dermatol*, 2004. **50**(5): p. 714-21.
65. Stockfleth, E., et al., *A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses*. *Arch Dermatol*, 2002. **138**(11): p. 1498-502.
66. Szeimies, R.M., 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**(4): p. 547-55.

67. Hanke, C.W., et al., *Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 3-week cycles.* J Am Acad Dermatol, 2010. **62**(4): p. 573-81.
68. Swanson, N., et al., *Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 2-week cycles.* J Am Acad Dermatol, 2010. **62**(4): p. 582-90.
69. Peris, K., et al., *Efficacy of imiquimod 3.75% from Lmax according to the number of actinic keratosis lesions.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015. **29**(12): p. 2470-3.
70. Apalla, Z., et al., *The impact of different fluence rates on pain and clinical outcome in patients with actinic keratoses treated with photodynamic therapy.* Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2011. **27**(4): p. 181-5.
71. Giehl, K.A., et al., *A controlled trial of photodynamic therapy of actinic keratosis comparing different red light sources.* Eur J Dermatol, 2014. **24**(3): p. 335-41.
72. Jeffes, E.W., et al., *Photodynamic therapy of actinic keratoses with topical aminolevulinic acid hydrochloride and fluorescent blue light.* J Am Acad Dermatol, 2001. **45**(1): p. 96-104.
73. Pariser, D.M., et al., *Randomized Vehicle-Controlled Study of Short Drug Incubation Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy for Actinic Keratoses of the Face or Scalp.* Dermatol Surg, 2016. **42**(3): p. 296-304.
74. Piacquadio, D.J., et al., *Photodynamic therapy with aminolevulinic acid topical solution and visible blue light in the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp: investigator-blinded, phase 3, multicenter trials.* Arch Dermatol, 2004. **140**(1): p. 41-6.
75. Schmieder, G.J., E.Y. Huang, and M. Jarratt, *A multicenter, randomized, vehicle-controlled phase 2 study of blue light photodynamic therapy with aminolevulinic acid HCl 20% topical solution for the treatment of actinic keratoses on the upper extremities: the effect of occlusion during the drug incubation period.* J Drugs Dermatol, 2012. **11**(12): p. 1483-9.
76. Taub, A.F. and C.B. Garretson, *A randomized, blinded, bilateral intraindividual, vehicle-controlled trial of the use of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and blue light for the treatment of actinic keratoses of the upper extremities.* J Drugs Dermatol, 2011. **10**(9): p. 1049-56.
77. Moloney, F.J. and P. Collins, *Randomized, double-blind, prospective study to compare topical 5-aminolaevulinic acid methylester with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratosis.* Br J Dermatol, 2007. **157**(1): p. 87-91.
78. Szeimies, R.M., et al., *Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study.* Br J Dermatol, 2010. **163**(2): p. 386-94.
79. Dirschka, T., et al., *Long-term (6 and 12 months) follow-up of two prospective, randomized, controlled phase III trials of photodynamic therapy with BF-200 ALA and methyl aminolaevulinate for the treatment of actinic keratosis.* Br J Dermatol, 2013. **168**(4): p. 825-36.
80. Dirschka, T., 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-aminolaevulinate cream and placebo.* Br J Dermatol, 2012. **166**(1): p. 137-46.
81. Reinhold, U., et al., *A randomized, double-blind, phase III, multicentre study to evaluate the safety and efficacy of BF-200 ALA (Ameluz((R))) vs. placebo in the field-directed treatment of mild-to-moderate actinic keratosis with photodynamic therapy (PDT) when using the BF-RhodoLED((R)) lamp.* Br J Dermatol, 2016. **175**(4): p. 696-705.
82. Hauschild, A., et al., *Optimization of photodynamic therapy with a novel self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch: results of two randomized controlled phase III studies.* Br J Dermatol, 2009. **160**(5): p. 1066-74.
83. Szeimies, R.M., et al., *Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy using red light-emitting diode light for multiple actinic keratoses: a randomized study.* Dermatol Surg, 2009. **35**(4): p. 586-92.
84. Pariser, D.M., et al., *Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial.* J Am Acad Dermatol, 2003. **48**(2): p. 227-32.
85. Pariser, D., et al., *Topical methyl-aminolevulinate photodynamic therapy using red light-emitting diode light for treatment of multiple actinic keratoses: A randomized, double-blind, placebo-controlled study.* J Am Acad Dermatol, 2008. **59**(4): p. 569-76.
86. Tarstedt, M., et al., *A randomized multicenter study to compare two treatment regimens of topical methyl aminolevulinate (Metvix)-PDT in actinic keratosis of the face and scalp.* Acta Derm Venereol, 2005. **85**(5): p. 424-8.

87. von Felbert, V., et al., *Photodynamic therapy of multiple actinic keratoses: reduced pain through use of visible light plus water-filtered infrared A compared with light from light-emitting diodes*. Br J Dermatol, 2010. **163**(3): p. 607-15.
88. Seubring, I., J.M.M. Groenewoud, and M.P. Gerritsen, *Comparison of "Lesion-by-Lesion" and Field Photodynamic Therapy in the Prevention of Actinic Keratoses: A Randomized, Split-Face, Single-Blind Pilot Study*. Dermatology, 2016. **232**(6): p. 708-714.
89. Kohl, E., et al., *Photodynamic therapy using intense pulsed light for treating actinic keratoses and photoaged skin of the dorsal hands: a randomized placebo-controlled study*. Br J Dermatol, 2017. **176**(2): p. 352-362.
90. Wiegell, S.R., et al., *Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study*. Br J Dermatol, 2008. **158**(4): p. 740-6.
91. Wiegell, S.R., et al., *Photodynamic therapy of actinic keratoses with 8% and 16% methyl aminolaevulinate and home-based daylight exposure: a double-blinded randomized clinical trial*. Br J Dermatol, 2009. **160**(6): p. 1308-14.
92. Wiegell, S.R., et al., *A randomized, multicentre study of directed daylight exposure times of 1(1/2) vs. 2(1/2) h in daylight-mediated photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in patients with multiple thin actinic keratoses of the face and scalp*. Br J Dermatol, 2011. **164**(5): p. 1083-90.
93. Neittaanmaki-Perttu, N., et al., *Photodynamic Therapy for Actinic Keratoses: A Randomized Prospective Non-sponsored Cost-effectiveness Study of Daylight-mediated Treatment Compared with Light-emitting Diode Treatment*. Acta Derm Venereol, 2016. **96**(2): p. 241-4.
94. Akar, A., et al., *Efficacy and safety assessment of 0.5% and 1% colchicine cream in the treatment of actinic keratoses*. J Dermatolog Treat, 2001. **12**(4): p. 199-203.
95. Alberts, D.S., et al., *Chemoprevention of human actinic keratoses by topical 2-(difluoromethyl)-dl-ornithine*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2000. **9**(12): p. 1281-6.
96. Evans, M., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating Dermlyol((R)) cream for the treatment of actinic keratoses*. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2014. **7**: p. 215-24.
97. Moloney, F., et al., *Randomized, double-blinded, placebo controlled study to assess the effect of topical 1% nicotinamide on actinic keratoses*. Br J Dermatol, 2010. **162**(5): p. 1138-9.
98. Thompson, S.C., D. Jolley, and R. Marks, *Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use*. N Engl J Med, 1993. **329**(16): p. 1147-51.
99. Pflugfelder, A., et al., *Lack of activity of betulin-based Oleogel-S10 in the treatment of actinic keratoses: a randomized, multicentre, placebo-controlled double-blind phase II trial*. Br J Dermatol, 2015. **172**(4): p. 926-32.
100. Tong, D.W. and R.S. Barnetson, *Beta-1,3-D-glucan gel in the treatment of solar keratoses*. Australas J Dermatol, 1996. **37**(3): p. 137-8.
101. Alirezai, M., et al., *Clinical evaluation of topical isotretinoin in the treatment of actinic keratoses*. J Am Acad Dermatol, 1994. **30**(3): p. 447-51.
102. Misiewicz, J., et al., *Topical treatment of multiple actinic keratoses of the face with arotinoid methyl sulfone (Ro 14-9706) cream versus tretinoin cream: a double-blind, comparative study*. J Am Acad Dermatol, 1991. **24**(3): p. 448-51.
103. Kang, S., et al., *Assessment of adapalene gel for the treatment of actinic keratoses and lentiginos: a randomized trial*. J Am Acad Dermatol, 2003. **49**(1): p. 83-90.
104. Moriarty, M., et al., *Etretinate in treatment of actinic keratosis. A double-blind crossover study*. Lancet, 1982. **1**(8268): p. 364-5.
105. Dahle, D.O., et al., *Association Between Pretransplant Cancer and Survival in Kidney Transplant Recipients*. Transplantation, 2017. **101**(10): p. 2599-2605.
106. Dragieva, G., et al., *A randomized controlled clinical trial of topical photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in the treatment of actinic keratoses in transplant recipients*. Br J Dermatol, 2004. **151**(1): p. 196-200.
107. Ulrich, C., et al., *Topical immunomodulation under systemic immunosuppression: results of a multicentre, randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratoses in kidney, heart, and liver transplant patients*. Br J Dermatol, 2007. **157 Suppl 2**: p. 25-31.
108. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), *S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs, Langversion 1.1, AWMF Registernummer: 032/052OL*.
109. Allen, J.E. and L.B. Stolle, *Utility of sentinel node biopsy in patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma*. Eur J Surg Oncol, 2015. **41**(2): p. 197-200.
110. Demir, H., et al., *Sentinel lymph node biopsy with a gamma probe in patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: follow-up results of sentinel lymph node-negative patients*. Nucl Med Commun, 2011. **32**(12): p. 1216-22.

111. Fukushima, S., et al., *Evaluation of sentinel node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma*. J Dermatol, 2014. **41**(6): p. 539-41.
112. Ahmed, M.M., B.A. Moore, and C.E. Schmalbach, *Utility of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma sentinel node biopsy: a systematic review*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2014. **150**(2): p. 180-7.
113. Ebrahimi, A., et al., *Predicting the pattern of regional metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck based on location of the primary*. Head Neck, 2010. **32**(10): p. 1288-94.
114. Gurney, B. and C. Newlands, *Management of regional metastatic disease in head and neck cutaneous malignancy. 1. Cutaneous squamous cell carcinoma*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2014. **52**(4): p. 294-300.
115. Martinez, J.C. and J.L. Cook, *High-risk cutaneous squamous cell carcinoma without palpable lymphadenopathy: is there a therapeutic role for elective neck dissection?* Dermatol Surg, 2007. **33**(4): p. 410-20.
116. Silberstein, E., et al., *Lymph Node Metastasis in Cutaneous Head and Neck Squamous Cell Carcinoma*. Dermatol Surg, 2015. **41**(10): p. 1126-9.
117. Wong, W.K. and R.P. Morton, *Elective management of cervical and parotid lymph nodes in stage N0 cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: a decision analysis*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2014. **271**(11): p. 3011-9.
118. Mendenhall, W.M., et al., *Radiotherapy for cutaneous squamous and basal cell carcinomas of the head and neck*. Laryngoscope, 2009. **119**(10): p. 1994-9.
119. Adelstein, D.J., et al., *Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck*. Cancer, 2000. **88**(4): p. 876-83.
120. Cooper, J.S., et al., *Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **84**(5): p. 1198-205.
121. Nottage, M.K., et al., *Prospective study of definitive chemoradiation in locally or regionally advanced squamous cell carcinoma of the skin*. Head Neck, 2017. **39**(4): p. 679-683.
122. Lu, S.M. and W.W. Lien, *Concurrent Radiotherapy With Cetuximab or Platinum-based Chemotherapy for Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck*. Am J Clin Oncol, 2015.
123. Lansbury, L., et al., *Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies*. Bmj, 2013. **347**: p. f6153.
124. Veness, M.J., *Treatment recommendations in patients diagnosed with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma*. Australas Radiol, 2005. **49**(5): p. 365-76.
125. Tanvetyanon, T., et al., *Postoperative concurrent chemotherapy and radiotherapy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck*. Head Neck, 2015. **37**(6): p. 840-5.
126. Warren, T.A., et al., *Outcomes after surgery and postoperative radiotherapy for perineural spread of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma*. Head Neck, 2016. **38**(6): p. 824-31.
127. Han, A. and D. Ratner, *What is the role of adjuvant radiotherapy in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion?* Cancer, 2007. **109**(6): p. 1053-9.
128. Wang, J.T., et al., *Predictors of outcome in patients with metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma involving cervical lymph nodes: Improved survival with the addition of adjuvant radiotherapy*. Head Neck, 2012. **34**(11): p. 1524-8.
129. Veness, M.J., et al., *Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: combined treatment should be considered best practice*. Laryngoscope, 2005. **115**(5): p. 870-5.
130. Jambusaria-Pahlajani, A., et al., *Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of outcomes*. Dermatol Surg, 2009. **35**(4): p. 574-85.
131. Stratigos, A., et al., *Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline*. Eur J Cancer, 2015. **51**(14): p. 1989-2007.
132. Strassen, U., et al., *Management of locoregional recurrence in cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2017. **274**(1): p. 501-506.
133. Jol, J.A., et al., *Treatment results of regional metastasis from cutaneous head and neck squamous cell carcinoma*. Eur J Surg Oncol, 2003. **29**(1): p. 81-6.
134. Skulsky, S.L., et al., *Review of high-risk features of cutaneous squamous cell carcinoma and discrepancies between the American Joint Committee on Cancer and NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology*. Head Neck, 2017. **39**(3): p. 578-594.

135. Hong, T.S., et al., *Parotid area lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma: implications for diagnosis, treatment, and prognosis*. *Head Neck*, 2005. **27**(10): p. 851-6.
136. Schweinzer, K., et al., *Cytokeratin AE1/AE3 immunostaining and 3D-histology: improvement of diagnosis in desmoplastic squamous cell carcinoma of the skin*. *Arch Dermatol Res*, 2017. **309**(1): p. 43-46.
137. Soziales, B.f.A.u. *Wissenschaftliche Begründung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats „Berufskrankheiten“* 35 2013 671].
138. Diepgen, T.L., et al., *Skin cancer induced by natural UV-radiation as an occupational disease-requirements for its notification and recognition*. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2014. **12**(12): p. 1102-6.
139. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L. *AWMF-Regelwerk "Leitlinien"*. 1. Auflage 2012 [cited 09.12.2013; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>].