

# Präkanzerosen und Nicht-melanozytärer Hautkrebs

*Klinisch wichtige histopathologische Merkmale bei epithelialen (Prä-)neoplasien in chronisch sonnengeschädigter Haut*

Hauttumoren in chronisch UV-geschädigter Haut sind aufgrund ihrer zunehmenden Inzidenz in der alternierenden Bevölkerung und der Lokalisation in kosmetisch ungünstigen Lokalisationen im Gesichtsbereich von grosser Bedeutung für das Gesundheitswesen. Einige histopathologische Merkmale sind von prognostischer Relevanz und können im Einzelfall für die Wahl der geeigneten Therapie wichtig sein.

KATHARINA GLATZ

SZO 2015; 5: 6–11.



Katharina Glatz

Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome sind die häufigsten Tumoren des Menschen überhaupt. In diesem Artikel werden für das Management von Patienten mit Nicht-Melanom-Hautkrebs therapie-relevante epidemiologische und histopathologische Merkmale von Präkanzerosen, kutanen Plattenepithelkarzinomen und Basalzellkarzinomen besprochen.

## Aktinische Keratose

Die aktinische Keratose (Synonym «solare Keratose») stellt die auf die Epidermis beschränkte Vorstufe des invasiven Plattenepithelkarzinoms in chronisch UV-geschädigter Haut dar (1). Entsprechend treten diese Epitheldysplasien bei hellhäutigen Menschen mittleren oder höheren Alters in chronisch UV-exponierten Arealen auf (Gesicht, Kopfhaut, Lippen, Unterarme und Handrücken). Als untrügliches Zeichen der kumulativen UV-Schädigung durch chronische Sonnenexposition findet sich histologisch unter der dysplastischen Epidermis obligat eine ausgeprägte solare Elastose. Klinisch präsentieren sich aktinische Keratosen oft als multiple erythematöse oder gelb-braune,

unterschiedlich stark schuppende Herde. Die hyperkeratotische Variante imponiert klinisch unter dem Bild des Cornu cutaneum. Letzteres sollte an der Basis biopsiert oder chirurgisch abgetragen und histologisch untersucht werden, da neben benignen seborrhoischen Keratosen, Trichilemmomen oder Verrucae vulgares auch invasive Plattenepithelkarzinome oder Basalzellkarzinome mit dem klinischen Bild eines Cornu cutaneum imponieren können. Stark pigmentierte Läsionen können klinisch mit einem Melanoma in situ in chronisch UV-geschädigter Haut (Lentigo maligna) verwechselt werden. Letzteres tritt oft gemeinsam mit aktinischen Keratosen auf. Im Zweifelsfall sollte vor Einsatz eines nicht chirurgischen Therapieverfahrens eine Biopsie zur Klärung der Differenzialdiagnosen erfolgen. Die genaue Prävalenz aktinischer Keratosen ist unklar, da die klinischen Kriterien für die Diagnose inkonsistent sind, je nach gewähltem therapeutischem Verfahren eine histologische Bestätigung der Diagnose oftmals entfällt und diese Präneoplasien in Krebsregistern nicht erfasst werden. In einer prospektiven Studie mit mehr als 6000 Patienten wird die Konversionsrate individueller aktinischer Keratosen zum invasiven Plattenepithelkarzinom mit lediglich 0,06% angegeben (2). Das Risiko für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms steigt mit der Anzahl aktinischer Keratosen. Das Risiko für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen ist stärker mit hoher kumulativer UV-Exposition assoziiert als das Risiko für die Entwicklung von Basalzellkarzinomen. Die Anzahl aktinischer Keratosen im Gesicht ist der stärkste Prädiktor für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen und Basalzellkarzinomen. 1% der Patienten mit 5 oder weniger aktinischen Keratosen entwickeln ein

## ABSTRACT

### Non-melanoma skin cancer and precursor lesions in chronically sun-damaged skin

Non-melanoma skin cancer and precursor lesions in chronically sun-damaged skin have a high impact on the health system due to an increased incidence in an aging population and due to their cosmetically unfavorable facial localisation. Some histopathologic features are of prognostic relevance and may be important for the selection of the suitable treatment in selected cases.

**Keywords:** Non-melanoma skin cancer, precursor lesions, histopathologic features, prognostic relevance.

Plattenepithelkarzinom. Diese Zahl steigt auf 20% bei mehr als 20 Läsionen (3).

Es gibt sehr zahlreiche Behandlungsmöglichkeiten für aktinische Keratosen. Die Wahl der geeigneten Therapie muss auf individueller Basis getroffen werden in Abhängigkeit von der Anzahl, der Grösse, der Lokalisation, der Patientencompliance, dem Gesundheitszustand der meist älteren Patienten und dem angestrebten kosmetischen Ergebnis. Zentrales Element ist in jedem Fall ein rigoroser UV-Schutz zur Verminderung des Risikos der Entwicklung zusätzlicher Läsionen. Behandeln kann man entweder die einzelne Läsion oder das ganze Feld. Ersteres eignet sich besonders für schwere Dysplasien. Letzteres berücksichtigt den Umstand, dass im ganzen chronisch UV-geschädigten Areal das Risiko für die Entwicklung neuer Krebsvorstufen oder Karzinome besteht (Feldkanzerisierung).

Für den Schweregrad der aktinischen Keratose wurde ein dreistufiges klinisches und histologisches Gradingssystem vorgeschlagen (4), wobei der Grad III einem Carcinoma in situ entspricht (Abbildung 1). Die Abgrenzung einer aktinischen Keratose Grad III (Synonym: bowenoide solare Keratose) vom In-situ-Plattenepithelkarzinom der Haut (Synonym: Morbus Bowen) ist histologisch schwierig. Bei der aktinischen Keratose sind in der Regel die Follikelostien und die oberflächlichsten Epidermisschichten von der Dysplasie ausgespart. Klinisch sind die Herde der aktinischen Keratose kleiner und im Gegensatz zum Morbus Bowen ausschliesslich in chronisch UV-geschädigter Haut lokalisiert.

Ob der Dysplasiegrad oder molekulargenetische Befunde einen Einfluss auf das Progressionsrisiko aktinischer Keratosen haben, wurde bisher nicht systematisch untersucht. Solche Studien sind kaum durchführbar, da längere Verlaufsbeobachtungen mit wiederholten bioptischen Kontrollen erforderlich wären. Interessanterweise konnte in einer Studie anhand von 503 Fällen nachgewiesen werden, dass invasive kutane Plattenepithelkarzinome am häufigsten mit einer aktinischen Keratose Grad I assoziiert sind (5). Die Studienautoren schliessen daraus, dass sich invasive Plattenepithelkarzinome der Haut meist aus aktinischen Keratosen mit lediglich basalen Zelltypen entwickeln (sogenannter differenzierter Weg) und seltener über eine stufenweise Progression von aktinischen Keratosen Grad I bis III zum invasiven Karzinom (klassischer Weg). Es ist deshalb zu vermuten, dass alle aktinischen Keratosen unabhängig vom Differenzierungsgrad in invasive Karzinome übergehen können.

### **Plattenepithelkarzinom der Haut**

Das kutane Plattenepithelkarzinom ist ein epidermaler maligner Tumor der Keratinozyten. Die älteren Bezeichnungen «Spinaliom» oder «spinozelluläres Karzinom» sollten nicht mehr verwendet werden. Das

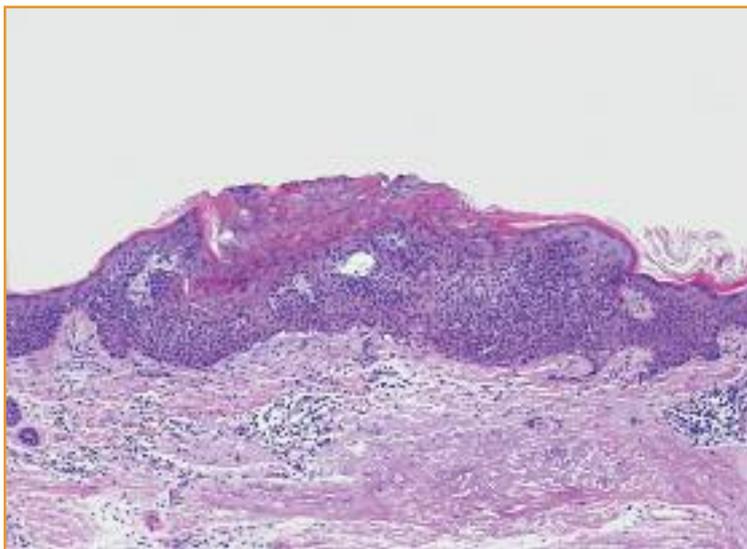


Abbildung 1: Aktinische Keratose Grad III mit Dysplasie der gesamten Epithelbreite (HE 20x).

Plattenepithelkarzinom der Haut ist nach dem viermal häufigeren Basalzellkarzinom der zweithäufigste Hautkrebs, beide mit weltweit steigender Inzidenz (6). Die Inzidenz ist in der Schweiz mit 28,9 pro 100 000 pro Jahr eine der höchsten in Europa, wobei die hohe Inzidenz im Vergleich zu anderen europäischen Ländern möglicherweise durch die konsequentere Erfassung dieser Tumoren in Krebsregistern bedingt ist (7). Nicht-melanozytäre Hautkarzinome werden aufgrund ihrer grossen Häufigkeit von den meisten Krebsregistern gar nicht erfasst (8). Die Inzidenzzunahme beruht wahrscheinlich auf einer Kombination von Faktoren wie vermehrter chronischer UV-Exposition durch verändertes Freizeitverhalten und Verminderung der Ozonschicht sowie einer Erhöhung der Lebenserwartung. Die Erkrankungszahlen dürften deshalb auch in der Schweiz eine steigende Tendenz aufweisen, analog zum malignen Melanom.

Die kumulative UV-Exposition stellt den wichtigsten ätiologischen Faktor für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen der Haut dar. Entsprechend sind 90% der Plattenepithelkarzinome der Haut im Bereich des Gesichts lokalisiert (9).

Klinisch können hyperkeratotische aktinische Keratosen nicht mit Sicherheit von einem frühinvasiven Plattenepithelkarzinom unterschieden werden. Auch die Abgrenzung vom Basalzellkarzinom gelingt klinisch nicht immer. Im Zweifelsfall sollte eine Exzision mit nachfolgender histologischer Untersuchung oder eine primäre Therapie wie bei einem Plattenepithelkarzinom erfolgen, besonders bei immunsupprimierten Patienten, die häufiger ungünstigere Krankheitsverläufe zeigen.

### **Prognoserelevante histopathologische Parameter**

Das Plattenepithelkarzinom der Haut ist aus molekularpathologischer Sicht eine heterogene Entität mit

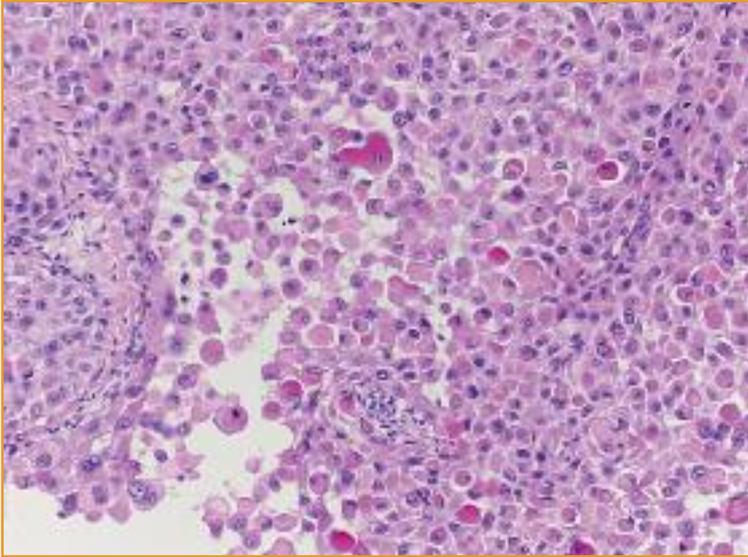


Abbildung 2: Aggressiver Subtyp des kutanen Plattenepithelkarzinoms: akantholytisches Karzinom mit Abrundung der Tumorzellen und Auflösung der Interzellularbrücken (HE, 200x).

komplexen UV-induzierten Aberrationen des Genoms, über die nur wenig bekannt ist (10). Im Gegensatz zum malignen Melanom spielen molekularpathologische Untersuchungen beim Plattenepithelkarzinom der Haut bis anhin keine Rolle, da nach operativer Therapie die meisten Patienten eine exzellente Prognose aufweisen und keine Systemtherapie erforderlich ist. Das Risiko von nodalen Metastasen und krankheitsspezifischer Mortalität wird auf zwischen 3,7 und 5,2% beziehungsweise 1,5 und 2,1% geschätzt (11). Aufgrund der fehlenden Erfassung in Krebsregistern sind keine genauen Zahlen zur Inzidenz aggressiver Verläufe verfügbar. Die TNM-Klassifikationen nach UICC und AJCC wurden nie in populationsbasierten Studien validiert. Entsprechend gering ist die prognostische Voraussagekraft dieser beiden Systeme für Tumoren mit aggressivem Verlauf.

Umso begrüßenswerter ist das am Brigham and Women's Hospital in Boston entwickelte alternative Tumorstaging-System, welches die seltenen Tumoren mit aggressivem Verlauf deutlich besser voraussagt als die TNM-Klassifikation nach AJCC oder UICC (11). In ihren kürzlich veröffentlichten Leitlinien zur Diagnose und Therapie invasiver Plattenepithelkarzinome der Haut empfiehlt die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) die Berücksichtigung einer Kombination von klinischen (Lokalisation, Immunkompetenz, Rezidiv) und histomorphologischen Parametern (Tumordurchmesser > 2 cm, Tumordicke > 6 mm, Infiltration jenseits des subkutanen Fettgewebes, Perineuralscheideninvasion, Differenzierungsgrad, histologischer Subtyp, inkomplette Exzision) als Grundlage für das Patientenmanagement und das Abschätzen der Pro-

gnose (7). Die Berücksichtigung zusätzlicher Risikofaktoren wird in Zukunft eine bessere Stratifizierung von Hochrisikopatienten zur Festlegung des optimalen Managements ermöglichen.

Gewisse histologische Subtypen des Plattenepithelkarzinoms in chronisch UV-geschädigter Haut sind assoziiert mit einem aggressiveren Verlauf (7). Zu diesen Subtypen zählen das akantholytische Plattenepithelkarzinom (Abbildung 2), das spindelzellige Plattenepithelkarzinom und die sehr seltenen Varianten des pseudovaskulären Plattenepithelkarzinoms, des desmoplastischen Plattenepithelkarzinoms und des adenosquamösen Karzinoms. Das spindelzellige Plattenepithelkarzinom in chronisch UV-geschädigter Haut muss differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden von den HE-morphologisch oftmals sehr ähnlichen atypischen Fibroxanthomen/dermalen Sarkomen NOS und vom malignen Melanom. Diese Differenzialdiagnose gelingt in manchen Fällen nur mittels zusätzlicher immunhistochemischer Untersuchungen. Das desmoplastische Plattenepithelkarzinom ist charakterisiert durch schmale Zellstränge mit ausgeprägt infiltrativem Wachstumsmuster, häufig kombiniert mit neurotropem und angiotropem Wachstum. Die Tumorzellstränge sind in reichlich zellarmes Stroma eingebettet. Alter, Geschlecht und anatomische Verteilung des desmoplastischen Plattenepithelkarzinoms sind mit den häufigeren Subtypen des Plattenepithelkarzinoms vergleichbar. Rezidivrate und Metastasierungsrisiko sind beim desmoplastischen Plattenepithelkarzinom mit 25% respektive 10% aber deutlich höher (12).

### Basalzellkarzinom

Das Basalzellkarzinom (Synonym: Basaliom) ist der häufigste nicht gutartige Tumor des Menschen. Bei vielen Patienten treten synchron oder metachron multiple Tumoren auf. Die Inzidenz liegt in Deutschland bei zirka 170:100 000/Jahr (13). Als Ursprungszelle werden Stammzellen der äusseren Wurzelscheide des Haarfollikels oder Vorläuferzellen der interfollikulären Epidermis und des oberen Infundibulum postuliert (14). Im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom entsteht das Basalzellkarzinom de novo ohne vorausgehende Präkanzerose. Basalzellkarzinome treten bevorzugt bei älteren Männern in lichtexponierter Gesichtshaut oder am Hals auf (8, 14). Basalzellkarzinome wachsen meist langsam und weisen bei angepasster Therapie eine hohe Heilungsrate auf. Lokal ausgedehntes und destruktives Wachstum ist aber möglich und erfordert besonders in den kosmetisch heiklen Prädilektionsstellen des Gesichts grössere plastisch rekonstruktive Eingriffe. Basalzellkarzinome metastasieren extrem selten in Lymphknoten, Lunge oder Knochen. Die publizierten Metastasierungsraten schwanken erheblich zwischen 0,0028 und 0,1% (15).

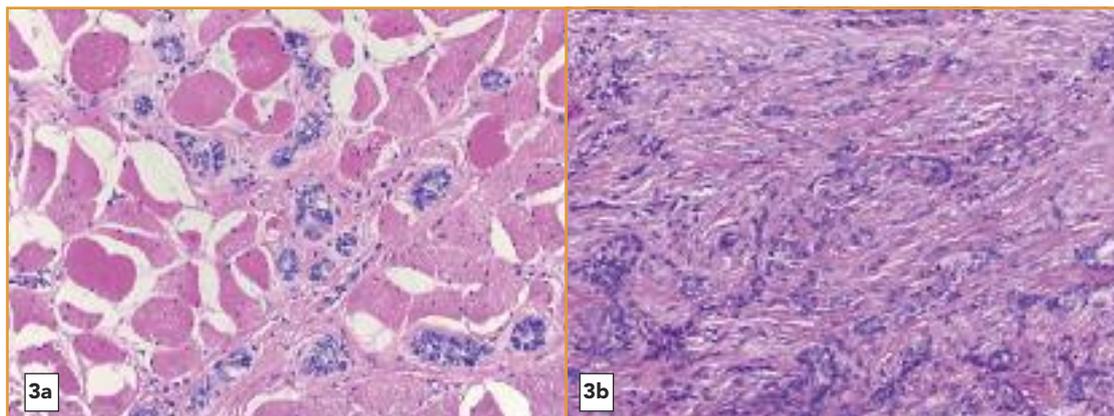


Abbildung 3: Aggressive Subtypen des Basalzellkarzinoms: mikronodulärer Subtyp (3a) mit sehr kleinen Zellaggregaten, welche tiefe Strukturen (Skelettmuskulatur) infiltrieren (HE, 200x). Infiltrativ sklerodermiformer Subtyp (3b) mit schmalen basaloiden Zellsträngen, eingebettet in reichlich zellarmes Stroma (HE, 200x).

### Molekulare Pathogenese

Der Nachweis einer Mutation im PTCH1-Gen auf Chromosom 9q22.3 in Tumoren von Patienten mit dem autosomal dominant vererbten nävöiden Basalzellkarzinomsyndrom hat viel zur Aufklärung der molekularen Pathogenese von hereditären und sporadischen Basalzellkarzinomen beigetragen. PTCH1 kodiert für ein Protein, das den Hedgehog-Signalweg hemmt. Praktisch bei allen Basalzellkarzinomen ergibt die molekulare Analyse eine Veränderung im Bereich dieses Signalweges, welche zur pathologischen Aktivierung der Signalkaskade führt. Bei den meisten sporadischen Basalzellkarzinomen handelt es sich um somatisch erworbene Mutationen im PTCH1-Gen mit UV-Signatur, deutlich seltener um Mutationen in *Smoothed* (16).

Diese molekularen Veränderungen sind Angriffspunkte für eine gezielte medikamentöse Therapie von lokal sehr fortgeschrittenen oder metastastischen Basalzellkarzinomen sowie zur Verhinderung neuer Tumoren bei Patienten mit nävöidem Basalzellkarzinomsyndrom mit dem selektiven *Smoothed*-Inhibitor der Hedgehog-Signalkaskade *Vismodegib* (*Erivedge*®) (8). Im Gegensatz zu gezielten Therapien bei anderen Tumoren entfällt eine Mutationstestung zur Prädiktion des Therapieansprechens, da nahezu alle Basalzellkarzinome eine therapierelevante Aktivierung des Hedgehog-Signalwegs aufweisen. Im Januar 2012 wurde *Vismodegib* von der FDA, im Juli 2013 von der EMA zugelassen für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinomen, welche sich nicht für die chirurgische Entfernung oder Strahlentherapie eignen, für fortgeschrittene Lokalrezidive nach operativem Eingriff und für metastasierte Tumoren (13).

### Therapielevante histopathologische Parameter

Da Basalzellkarzinome langsam wachsen und sehr selten metastasieren, stellt die vollständige operative Entfernung mit histologischer Kontrolle die Therapie

der ersten Wahl dar. Wichtig ist eine klare Markierung der Exzisate, allenfalls begleitet von einer Skizze, damit bei der histopathologischen Beurteilung eine Orientierung im Präparat möglich ist. Nur so kann der befundende Pathologe genaue Angaben zur Lokalisation von tumorbehafteten Resektionsrändern machen, die eine gezielte Nachexzision ermöglichen.

Vom Basalzellkarzinom existieren zahlreiche histologische Subtypen (14), deren Nomenklatur in der Literatur uneinheitlich ist. Nicht selten finden sich mehrere Subtypen innerhalb einer einzelnen Läsion. Für das therapeutische Management sind im Wesentlichen die fünf folgenden Subtypen relevant:

- ▲ Das häufigste *noduläre Basalzellkarzinom* (60–80%) entspricht klinisch und histologisch einem gut umschriebenen Tumor. Kleinere noduläre Basalzellkarzinome lassen sich deshalb meist problemlos im Gesunden exzidieren.

Biologisch aggressive Varianten mit infiltrativem, die klinisch sichtbare Ausdehnung oftmals überschreitendem Wachstum, sind:

- ▲ der *mikronoduläre Subtyp* (Abbildung 3a);
- ▲ der *infiltrative nicht sklerodermiforme Subtyp*;
- ▲ der *sklerodermiforme Subtyp* (Abbildung 3b).

Der infiltrative Subtyp ist durch schmale längliche Zellstränge gekennzeichnet, die beim infiltrativ sklerodermiformen Subtyp zusätzlich in ein dichtes fibröses muzinarmes Stroma eingebettet sind.

- ▲ Das seltene *basosquamöse Karzinom* zeigt Differenzierungsareale, die an ein Plattenepithelkarzinom erinnern; es ist durch ein lokal infiltratives Wachstum und höheres metastatisches Potenzial gekennzeichnet.

Das *oberflächliche Basalzellkarzinom* (10–30%) tritt am häufigsten am Rumpf auf und besteht aus teilweise weit auseinanderliegenden Tumorzellnestern mit umgebendem Tumorstroma, beschränkt auf die papilläre Dermis. Das oberflächliche Basalzellkarzinom lässt sich deshalb auch mittels Shave-Exzision

Tabelle:

**Empfehlungen zum optimalen Management von Basalzellkarzinomen in Abhängigkeit von klinischen Risikofaktoren und vom histologischen Subtyp (adaptiert nach [13])**

Indikation	Operatives Verfahren und histologische Aufarbeitung
Lokalisation im Gesicht, Tumoren > 2 cm, aggressiver histologischer Subtyp (mikronodulär, infiltrativ [nicht] sklerodermiform), Rezidivtumor	Mikrografische Chirurgie mit 100% Randschnittkontrolle
Kleine Tumoren in jeder Lokalisation, grössere Tumoren an Stamm oder Extremitäten	Operation mit tumoradaptiertem Sicherheitsabstand und konventioneller histologischer Aufarbeitung
Oberflächliche Basalzellkarzinome an Stamm und Extremitäten	Shave-Exzision und konventionelle histologische Aufarbeitung

abtragen (13). Aufgrund der grösseren Abstände zwischen einzelnen Tumornestern ist ein adäquater Sicherheitsabstand erforderlich.

Weniger als 2 cm grosse Tumoren können durch Operation mit einem Sicherheitsabstand von 3 bis 10 mm entfernt und konventionell in Serieschnitten («Brotlaibtechnik») für die Histologie aufgearbeitet werden. Diese Aufarbeitungstechnik hat den Vorteil, dass der Pathologe den Abstand des Tumors zu den Resektionsrändern angeben kann. Da aber nur die Resektionsränder im Bereich der einzelnen Gewebsscheiben stichprobenartig untersucht werden, ist es möglich, dass Tumorausläufer zwischen zwei Serieschnitten der Detektion entgehen. Deshalb sind trotz histologisch tumorfreien Resektionsrändern Lokalrezidive möglich.

Bei der konventionellen Aufarbeitungstechnik sind grosszügigere Sicherheitsabstände zur Verhinderung eines Lokalrezidivs nötig als mit der im Folgenden beschriebenen mikrografischen Schnitttrandkontrolle. Bei grossen Tumoren in Problemlokalisationen im Gesicht (Nase, Ohren) und aggressivem histologischem Subtyp (siehe oben) oder bei Rezidivtumoren empfiehlt sich die Operation mit mikrografisch kontrollierter Chirurgie (13) (Tabelle). Bei diesem Verfahren werden die Tumoren mit einem knappen Sicherheitsabstand von 2 bis 4 mm entfernt, die Exzisate markiert und anschliessend die seitlichen und tiefen Resektionsflächen untersucht. Bei diesem Verfahren werden demzufolge 100% der Resektionsflächen histologisch untersucht. In tumorbefallenen Regionen werden schmale Nachexzisionen vorgenommen, bis die Aussenflächen der Nachexzisate tumorfrei sind. Der Eingriff kann einzeitig erfolgen (intraoperative Gefrierschnittuntersuchung der Resektionsflächen) oder mehrzeitig (Schnelleinbettung im Paraffinschnittverfahren). Da mit der Beurteilung von Paraffinschnitten insbesondere bei Rezidivtumoren und aggressiven histologischen Subtypen eine höhere diagnostische Sicherheit erzielt wird als mit Gefrierschnitten, bevorzugen wir bei diesen Tumoren das zweizeitige Verfahren.

Daneben existieren zahlreiche nicht operative Thera-

pieformen wie die Bestrahlung, lokal destruierende Verfahren oder lokale medikamentöse Therapie, deren Behandlungserfolg aber histologisch nicht überprüft werden kann. Entsprechend sind diese Verfahren mit einer höheren Rezidivrate verbunden (17). ▲

**Prof. Dr. med. Katharina Glatz**  
 Institut für Pathologie  
 Universitätsspital Basel  
 4031 Basel  
 E-Mail: kathrin.glatz@usb.ch

## Merkpunkte

- ▲ **Der durch chronische Sonnenschädigung** induzierte nicht melanozytäre Hautkrebs zeigt weltweit eine Inzidenzzunahme. Da diese Tumoren und ihre Vorstufen in Krebsregistern oft nicht erfasst werden, fehlen genaue epidemiologische Daten.
- ▲ **Einige histologische Subtypen** des kutanen Plattenepithelkarzinoms und des Basalzellkarzinoms zeigen einen deutlich aggressiveren Verlauf. Dieser Umstand sollte bei der Therapieplanung berücksichtigt werden.
- ▲ **Für das optimale Management** von Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom und das Abschätzen der Prognose sollte eine Kombination von klinischen und histomorphologischen Parametern berücksichtigt werden.
- ▲ **Bei Basalzellkarzinomen** mit aggressivem histologischem Subtyp im Gesichtsbereich ist eine systematische histologische Randschnittkontrolle indiziert (mikrografische Chirurgie).

Quellen:

1. Salasche SJ: Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Amer Acad Dermatol* 2000; 42: 4-7.
2. Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF, et al.: Actinic keratoses: natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer*. 2009; 115: 2523-2530.
3. Green A, Battistutta D: Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *Intern J Cancer*. 1990; 46: 356-361.

4. Zalaudek I, Piana S, Moscarella E, et al.: Morphologic grading and treatment of facial actinic keratosis. *Clinics in Dermatology*. 2014; 32: 80–87.
  5. Fernandez-Figueras MT, Carrato C, Saenz X, et al.: Actinic keratosis with atypical basal cells (AK I) is the most common lesion associated with invasive squamous cell carcinoma of the skin. *J Europ Acad o Dermatol and Venereol* 2015; 29: 991–997.
  6. Leiter U, Eigentler T, Garbe C: Epidemiology of skin cancer. *Advances in experimental medicine and biology*. 2014; 810: 120–140.
  7. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, et al.: Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Europ J Cancer*. 2015; 51: 1989–2007.
  8. Erdem GU, Sendur MA, Ozdemir NY, et al.: A comprehensive review of the role of the hedgehog pathway and vismodegib in the management of basal cell carcinoma. *Curr Med Research Opinion*. 2015; 31: 743–756.
  9. Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B, et al.: Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *The Lancet Oncology*. 2008; 9: 713–720.
  10. Kraft S, Granter SR: Molecular pathology of skin neoplasms of the head and neck. *Arch Pathol & Laborat Med*. 2014; 138: 759–787.
  11. Karia PS, Jambusaria-Pahlajani A, Harrington DP, et al.: Evaluation of American Joint Committee on Cancer, International Union Against Cancer, and Brigham and Women's Hospital tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 327–334.
  12. Breuninger H, Schaumburg-Lever G, Holzschuh J, et al.: Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface: a highly malignant subtype of skin cancer. *Cancer*. 1997; 79: 915–919.
  13. Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, et al.: AWMF online. S2k-Kurzleitlinie 032/021 – Basalzellkarzinom der Haut 2012. Available at: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-021\\_S2k\\_Basalzellkarzinom\\_2013-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-021_S2k_Basalzellkarzinom_2013-12.pdf).
  14. Liersch J, Schaller J: Basal cell carcinoma and rare form variants. in: *Der Pathologe*. 2014; 35: 433–442.
  15. von Domarus H, Stevens PJ: Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases and review of 170 cases in the literature. *J Americ Acad Dermatol* 1984; 10: 1043–1060.
  16. Kudchadkar R, Lewis K, Gonzalez R: Advances in the treatment of Basal cell carcinoma: Hedgehog inhibitors. *Seminars in Oncol*. 2012; 39: 139–144.
  17. Telfer NR, Colver GB, Morton CA, et al.: Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Brit J Dermatol*. 2008; 159: 35–48.
-