Planocellulært karcinom i huden

– Screening, udredning, behandling og opfølgning

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
17. december 2025 (DHG)
Administrativ godkendelse
5. januar 2026 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: December 2027

INDEKSERING
DMCG, non-melanom hudkræft, kutant planocellulært karcinom, DHG

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 3
Screening 3
Udredning 3
Behandling 4
Opfølgning 5
Flowcharts for udredning, behandling og opfølgning 6
2. Introduktion 8
3. Grundlag 10
Screening 10
Udredning 11
Behandling 22
Opfølgning 32
4. Referencer 36
5. Metode 47
6. Monitorering 50
7. Bilag 51
8. Om denne kliniske retningslinje 103

1. Anbefalinger (Quick guide)

Screening

1. **Der anbefales ikke primær befolkningsscreening for kutant planocellulært karcinom (B)**

2. **For patienter med særlig høj risiko – som fx organtransplanterede – anbefales regelmæssig undersøgelse af huden mhp. opsporing af nye primære hudkarcinomer (se separat retningslinje)**

Udredning

3. **Der anbefales generelt histologisk verifikation forud for behandling af planocellulært karcinom (D)**

4. **Den endelige patologibeskrivelse af et egnet ekscisionsmateriale med planocellulært karcinom bør indeholde følgende information (D)**

   - **Histologisk subtype iht. gældende WHO klassifikation**
   - **Differentieringsgrad fra lavt (G3), middel (G2) og højt (G1) differentieret**
   - **Tumorinvasionsdybde målt fra stratum granulosum i tilstødende normale epidermis til bunden af tumor jf. AJCC/Europæisk multidisciplinært konsensus.**
   - **Dybeste nedvækst (dermis, subcutis, skeletmuskulatur, knogle eller brusk mfl.)**
   - **Perineural invasion: Angiv om der forekommer ekstratumoral perineural invasion. Hvis ja, oplys om én eller flere nervegrene synes involveret, og mål den største nervegrens diameter (angives i nærmeste hundrededel af en millimeter).**
   - **Om der er observeret lymfatisk/vaskulær invasion**
   - **Angivelse af afstand til nærmeste kirurgiske siderand og profunde rand i mm og lokalitet i forhold til evt. topografisk markering af præparatet, hvor tumoren involverer randen eller er i mindre end 1 mms' afstand.**

5. **Alle planocellulære karcinomer bør risikostratificeres ved hjælp af UICC's TNM-baserede stadieinddeling (version 8) (B)**

6. **Der bør foretages palpation af regionale lymfeknuder, og ved suspicio bør der udføres ultralyd med efterfølgende biopsi, hvis ultralyden også vækker mistanke (C)**

7. **Ultralydsundersøgelse af regionale lymfeknuder bør tilbydes til patienter med UICC T3/T4 planocellulært karcinom, selv i fravær af klinisk mistanke om metastasering (C)**

8. **Yderligere billeddiagnostik bør overvejes ved mistanke om indvækst i dybere strukturer (C)**

9. **Sentinel node-biopsi anbefales ikke rutinemæssigt til patienter med kutant planocellulært karcinom (B)**

10. **Patienter med komplekse tilfælde af kutane planocellulære karcinomer bør overvejes vurderet i tværfagligt forum (MDT) (D)**

Behandling

11. **Hos patienter med resektabelt planocellulært karcinom er kirurgisk excision førstevalget (B)**

12. **Primær strålebehandling kan være et godt alternativ til kirurgi som primær behandling hos udvalgte patienter (B)**

13. **Der er flere velegnede behandlingsmuligheder af keratoakantomer, f.eks. dobbelt-curettage og el-kaustik eller kirurgi (C)**

14. **For T1 planocellulære karcinomer kan excision i 5 mm afstand være tilstrækkeligt (B)**

15. **For T2/T3/T4 planocellulære karcinomer kan man overveje en excisionsafstand på 10 mm (C)**

16. **Den profunde margin ved excision af PCC bør være inklusiv en sikkerhedsmargin af subkutant væv under tumor (D)**

17. **I tilfælde med en utilstrækkelig margin (< 1mm) bør re-excision eller postoperativ stråleterapi generelt tilbydes (C)**

18. **Man kan overveje postoperativ strålebehandling, selv når der er frie marginer (≥1mm) (se separat retningslinje) (C)**

19. **Man bør som udgangspunkt tilbyde lokal lymfeknudeexairese ved klinisk eller radiologisk påviste regionale metastaser (C)**

20. **Der bør overvejes postoperativ strålebehandling af N-site efter exairese (se separat guideline) (C)**

21. **Ved dissemineret sygdom (fjernmetastaser) kan systemisk behandling være en mulighed (se separat retningslinje)**

Opfølgning

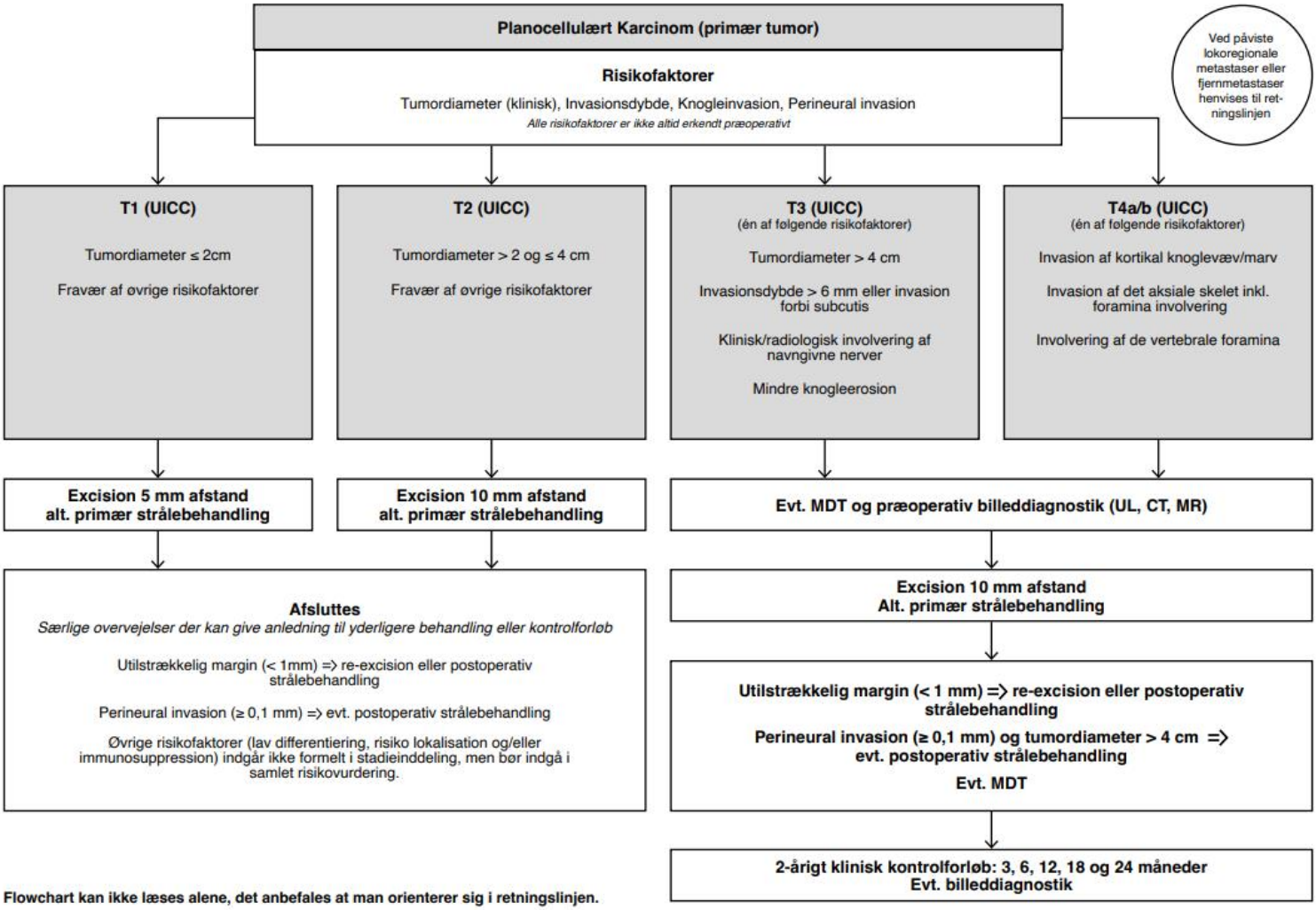
22. **T1/T2 planocellulære karcinomer tilbydes ikke rutinemæssigt opfølgning (C)**

23. **T3/T4 planocellulære karcinomer bør følges i 2 år (C)**

24. **Opfølgningsprogrammet for metastatisk og lokalavanceret PCC bør tilrettelægges individuelt (C)**

25. **Patienterne bør ved diagnosen informeres om kontrol af egen hud og hensigtsmæssig soladfærd (B)**

Flowcharts for udredning, behandling og opfølgning



Flowchart kan ikke læses alene, det anbefales at man orienterer sig i retningslinjen.

Planocellulært Karcinom

Primær tumor - Stagning og behandlingsprotokol

Risikofaktorer

- **Tumordiameter (klinisk)**
- **Tumors invasionsdybde, også kaldet depth of invasion (DOI) (måles histologisk)***
- **Dybeste nedvækst, for eksempel invasion forbi subcutis***
- **Knogleinvasion**
- **Perineural invasion**

** Ikke altid erkendt præoperativt*

T1 UICC

- ✓ Tumordiameter ≤ 2cm
- ✓ Fravær af øvrige risikofaktorer

Behandling

- Excision 5 mm afstand
- Alt. primær strålebehandling
- Hvis curettage er foretaget på anden klinisk mistanke og histologi udkommer med PCC, kan vælges tæt observation ved behandlende dermatolog uden supplerende behandling, såfremt det drejer sig om lav-risiko tumor

Kontrolforløb

Der tilbydes ikke rutinemæssigt opfølgning

T2 UICC

- ✓ Tumordiameter > 2 og ≤ 4 cm
- ✓ Fravær af øvrige risikofaktorer

Behandling

- Excision 10 mm afstand
- Alt. primær strålebehandling

Kontrolforløb

Der tilbydes ikke rutinemæssigt opfølgning

T3 UICC

- ✓ Tumordiameter > 4 cm
- ✓ **eller** Invasionsdybde, DOI, > 6 mm eller invasion forbi subcutis
- ✓ **eller** Klinisk/radiologisk involvering af navngivne nerver
- ✓ **eller** Mindre knogleerosion

Behandling

- Evt. præoperativ billeddiagnostik (UL, CT, MR)
- MDT
- Excision 10 mm afstand
- Alternativt primær strålebehandling

Kontrolforløb

Der anbefales kliniske kontroller efter 3, 6, 12, 18 og 24 måneder

T4a/b UICC

- ✓ Invasion af kortikal knoglevæv/marv
- ✓ **eller** Invasion af det aksiale skelet inkl. foramina involvering
- ✓ **eller** Involvering af de vertebrale foramina

Behandling

- Evt. præoperativ billeddiagnostik (UL, CT, MR)
- MDT
- Excision 10 mm afstand
- Alternativt primær strålebehandling

Kontrolforløb

Der anbefales kliniske kontroller efter 3, 6, 12, 18 og 24 måneder

N+ Regionale metastaser

Behandling

- Ved regionale metastaser bør man tilbyde lokal lymfeknudeexairese
- Der bør overvejes postoperativ strålebehandling af N-site efter exairese
- Disse patienter bør drøftes på MDT

Kontrolforløb

Opfølgningsprogrammet fastlægges individuelt

Der foreslås et klinisk kontrolbesøg efter 3, 6 og 12, 18 og 24 måneder, herefter årligt til 5 år efter behandling. På baggrund af historik bør overvejes forudgående ultralyd af lokale lymfeknuder og/eller PET-CT forud for klinisk kontrol

M+ Fjernmetastaser

Behandling

Ved dissemineret sygdom (fjernmetastaser) kan systemisk behandling være en mulighed

Kontrolforløb

For patienter der er kurativt behandlet og der ikke er tegn på restsygdom må man overveje et kontrolforløb der minder om det for N+ sygdom

Særlige Overvejelser

Postoperativ strålebehandling:

1) Postoperativ strålebehandling kan overvejes for T3 og T4 tumorer selv ved frie marginer
2) Postoperativ strålebehandling kan overvejes ved nerveindvækst i nerver over 0,1mm
3) Postoperativ strålebehandling kan overvejes som alternativ til re-excision ved en utilstrækkelig margin (< 1 mm)
4) Postoperativ strålebehandling kan overvejes ved radikalt foretaget exairese

Utilstrækkelige marginer: Ved utilstrækkelig margin (< 1mm) → re-excision eller postoperativ strålebehandling

Øvrige risikofaktorer: Lav differentiering, risiko lokalisation, immunosuppression kan give anledning til kontrolforløb

2. Introduktion

Forekomsten af hudkræft er steget markant globalt i de seneste to årtier, hvilket skyldes en kombination af stigende incidens, aldrende befolkning og bedre rapportering (1). I et nyligt studie fra 2025 omkring keratinocytcarcinomer i Danmark fra 2007 til 2021 har man vist en 5-6% årlig stigning for PCC og i 2021 var der 4866 nye tilfælde. Samme år var incidencen 131,7/100.000 for mænd og 81/100.000 for kvinder. Det bemærkes også, at man i dette studie påviste at 10% var T2 eller derover (2).

Hudkræft inddeles i kutant melanom og keratinocyt-deriverede tumorer, også kaldet non-melanom hudkræft (NMSC). De to hyppigste former for NMSC er basalcellekarcinom (BCC) og kutant planocellulært karcinom/spinocellulært (PCC/SCC, i denne guideline bruges herefter PCC). Hvor BCC yderst sjældent metastaserer, har PCC et større metastatisk potentiale (3) og opstår primært i kronisk soleksponeret hud, især hos ældre patienter (4).

PCC diagnosticeres typisk i 70-årsalderen, og mere end 80 % af tilfældene forekommer hos ældre (5). Tumoren udgør omkring 20 % af NMSC og udvikles enten de-novo eller fra prækursorlæsioner som aktinisk keratose (6).

Risikoen for metastaser varierer mellem 1,2 % og 5 %, afhængigt af risikofaktorer (7-9) og spredning sker oftest til regionale lymfeknuder og sjældnere til organer som lunger, lever, hjerne og knogler (10).

Ifølge Nordcan-data var prævalensen af PCC i Danmark 30.936 i 2021, med en årlig incidensstigning på 6,5 % samlet set. Denne stigning er forbundet med både den aldrende befolkning og en stigende middellevealder, hvor andelen af danskere over 66 år forventes at stige fra 20 % til 23 % over de næste ti år (11).

Denne guideline er baseret på flere guidelines – se Appendix 1. Især refereres der dog til de europæiske guidelines (European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma) (12, 13). Den er også inspireret af de amerikanske guidelines fra NCCN (14) og de britiske guidelines (15).

Betydningen af alder i forhold til behandlingen
Det kan være udfordrende at vælge den rigtige behandling for avanceret PCC hos svage ældre patienter med en begrænset forventet restlevetid. Generelt for almindelig hudkræft (NMSC) findes der kun få kliniske studier, der fokuserer på betydningen af geriatrisk vurdering og relaterede faktorer i beslutningstagning og behandlingsresultater for PCC.

Selvom skrøbelighed (frailty) er en velkendt risikofaktor hos ældre patienter, betragtes det ikke nødvendigvis som en afgørende faktor for at bestemme behovet for kirurgisk behandling af PCC, selvom denne patientgruppe har en øget risiko for bivirkninger (16). Behandlingen af lokalt avanceret og metastatisk PCC, især hos ældre patienter, udgør et andet komplekst problem, primært på grund af begrænset klinisk evidens.

Et systematisk review udført af Leus et al. viste, at patienternes alder i sig selv ikke havde en signifikant effekt på operationsresultater, herunder recidiv, komplikationsfrekvens og sygdomsspecifik overlevelse (17). Imidlertid kan skrøbelighed (frailty) være et mere relevant problem end alder i sig selv. Det er bemærkelsesværdigt, at skrøbelige patienter (Eastern Cooperative Oncology Group performancestatus 2 eller højere) ikke har været inkluderet i centrale kliniske studier for PCC. Når man udarbejder en behandlingsplan for en patient med PCC, skal man derfor tage højde for flere aspekter: sygdommens udbredelse, eventuelle prækankrøse tilstande, antallet af primære PCC'er samt en vurdering af patientens skrøbelighed, livskvalitet og forventet restlevetid (18, 19).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftbehandling af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Patientgruppen med PCC er primært ældre (over 65), og langt de fleste patienter kan behandles ambulant. Nogen vil blive behandlet i dermatologisk speciallæge praksis, andre i plastikkirurgisk speciallægepraksis og andre igen vil blive behandlet i sygehusregi på enten dermatologisk, oftalmologisk, plastikkirurgisk og/eller onkologisk afdeling.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

Forkortelser

BCC: Basalcellekarcinom
LVI: Lymfovaskulær invasion
PCC: (kutant) planocellulært karcinom eller på engelsk squamous cell carcinoma (SCC).
Avanceret PCC: Avanceret PCC klassificeres som lokalt avanceret (LaPCC), lokoregionalt metastatisk eller fjernmetastatisk PCC. LaPCC defineres som ikke-metastatisk PCC, der ikke er modtagelig for hverken kirurgi eller strålebehandling med rimelig forventning om helbredelse, på grund af flere recidiver, stor størrelse, knogleerosion, invasion eller dyb infiltration ud over det subkutane væv i muskler eller langs nerver, eller andre tumorer, hvor kurativ resektion ville resultere i uacceptable komplikationer, morbiditet eller deformitet.
PNI: Perineural invasion
RT: strålebehandling
SCC: Spinocellulært karcinom. Denne term benyttes også som alternativ til PCC.
AJCC: American Joint Committee on Cancer
UICC: Union for International Cancer Control
BWH: Brigham and Women's Hospital
GNB: Grovnålsbiopsi
FNA: Finnålsbiopsi
NCCN: National Comprehensive Cancer Network

3. Grundlag

Screening

1. Der anbefales ikke primær befolkningsscreening for kutant planocellulært karcinom (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Den nuværende evidens viser ikke klare fordele ved at indføre generel befolkningsscreening for PCC hos immunkompetente voksne uden højrisikofaktorer (20). En tysk undersøgelse (SCREEN-studiet) omfattende næsten 1,8 millioner individer fandt ingen væsentlig forskel i stadiet ved diagnose mellem screenede og ikke-screenede grupper, hvilket indikerer begrænset nytte af systematiske hudundersøgelser (21). Screening kan desuden medføre ulemper som falsk positive resultater, overdiagnostik og unødvendige biopsier.

Analyser af omkostningseffekt viser, at forebyggelse gennem solbeskyttelse og uddannelsesinitiativer er langt mere omkostningseffektive end befolkningsscreening for PCC (22). Sammenfattende understøtter den nuværende evidens ikke en anbefaling om generel befolkningsscreening for PCC i lavrisikopopulationer.

Patientværdier og – præferencer

Anbefalingerne tænkes at være præferencefølsomme, da patienter kan vælge forskelligt baseret på individuelle værdier og præferencer. Der kan forventes variation i valgene, da nogle patienter prioriterer tidlig kræftpåvisning, mens andre vægter ulemperne ved screening, såsom falsk positive fund og overdiagnostik højere. Generel screening har ikke vist sig at forbedre kliniske resultater eller livskvalitet hos immunkompetente voksne uden høj risiko, og ulemperne ved screening overstiger derfor sandsynligvis fordelene i denne gruppe.

2. For patienter med særlig høj risiko – som fx organtransplanterede – anbefales regelmæssig undersøgelse af huden mhp. opsporing af nye primære hudkarcinomer (se separat retningslinje)

Litteratur og evidensgennemgang

Der er udfærdiget en separat retningslinje for organtransplanterede patienter med titlen: "*Non-melanom hudcancer hos organtransplanterede – Screening, forebyggelse, behandling og opfølgning*", hvortil der henvises (23).

Udredning

3. Der anbefales generelt histologisk verifikation forud for behandling af planocellulært karcinom (D)

Litteratur og evidensgennemgang

En biopsi før behandling af PCC er kritisk for præcist at fastslå tumortypen og sikre korrekt behandling. Dermatoskopi kan være en nyttig ikke-invasiv metode til at vurdere hudlæsioner og hjælpe med differentialdiagnoser, men den giver ikke en endelig diagnose (24-27). Dermatoskopi anbefales i de europæiske retningslinjer, som et supplement til den kliniske vurdering (13).

Biopsier anbefales, fordi de giver en mere præcis vurdering af tumoren, herunder dens dybde og eventuel differentieringsgrad. Ved klinisk mistanke om tykkere tumor, bør biopsien inkludere retikulære dermis eller subcutis, da nogle tumorer kun fremtræder med invasiv vækst i dybere lag. Dette er vigtigt, fordi nogle tumorer kun viser en infiltrativ histologi i de dybere lag, og overfladiske biopsier risikerer at overse disse komponenter (28, 29).

Biopsier bør derfor være repræsentative for tumoren og udføres i fuld tykkelse, med inklusion af perifere og dybe marginer. Der bør undgås biopsi af ulcererede områder, da disse ikke giver et klart billede af tumorens tykkelse. Der bør således tages en biopsi fra en fortykket, ikke-ulcererende del af tumoren. I tilfælde af usikker diagnose bør man overveje rebiopsi eller excisionsbiopsi. Curetteret materiale er ikke ideelt til diagnostik, da det ikke altid giver tilstrækkelige oplysninger om overordnet morfologi herunder arkitektur, tumortykkelse eller invasionsdybde.

Generelt bør klinikere have en lav tærskel for at udføre biopsier, især hvor den kliniske vurdering kan være vanskelig (30). Der skal foretages opmåling af læsionens diameter, da det indgår i stadieinddeling og efterfølgende behandling. Præoperative fotos kan være en hjælp til vurdering.

Patientværdier og – præferencer

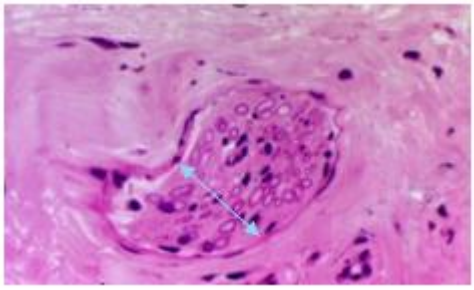
Anbefalingen om biopsi før behandling af PCC tænkes ikke at være væsentligt præferencefølsomt, da korrekt diagnose og behandling er afgørende for at undgå under- eller overbehandling. De fleste patienter accepterer biopsi, når de forstår dens betydning for præcis diagnose og behandling. Nogle kan dog tøve på grund af frygt for smerte eller ardannelse, hvilket kræver ekstra kommunikation og støtte fra klinikeren.

4. Den endelige patologibeskrivelse af et egnet ekscisionsmateriale med planocellulært karcinom bør indeholde følgende information (D)

- **Histologisk subtype iht. gældende WHO klassifikation**
- **Differentieringsgrad fra lavt (G3), middel (G2) og højt (G1) differentieret**

- **Tumorinvasionsdybde målt fra stratum granulosum i tilstødende normale epidermis til bunden af tumor jf. AJCC/Europæisk multidisciplinært konsensus.**
- **Dybeste nedvækst (dermis, subcutis, skeletmuskulatur, knogle eller brusk mfl.)**
- **Perineural invasion: Angiv om der forekommer ekstratumoral perineural invasion. Hvis ja, oplys om én eller flere nervegrene synes involveret, og mål den største nervegrens diameter (angives i nærmeste hundrededel af en millimeter).**
- **Om der er observeret lymfatisk/vaskulær invasion**
- **Angivelse af afstand til nærmeste kirurgiske siderand og profunde rand i mm og lokalitet i forhold til evt. topografisk markering af præparatet, hvor tumoren involverer randen eller er i mindre end 1 mms' afstand.**

Perineural invasion
Perineural invasion (PNI) er defineret som forekomst af tumorceller i det perineurale hulrum (imellem perineuriet og nervefasciklen/nervefiberbundterne) ekstratumoralt. Hvis der er perineural invasion (ved tvivl kan supplerende IHC og trinsnit benyttes), skal der angives, hvorvidt der synes at være én eller flere nervegrene involveret, og den største nervegrens diameter måles og angives i nærmeste hundrededel af en mm. Hvis nervegrenen er tangentielt skåret (ovoid form), måles den korteste diameter (Fig.1) og nervens anatomiske lokalisation angives (fx dermis, subcutis, muskulatur).

- 

WHO, skin tumours (5th edition), Diameter of involved Nerves predicts outcomes in cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion; Ross et al., UICC TNM 8.

Mikroskopi - kodning

Resektionsrande vurderes ved ekscisionsmateriale, og anføres som værende:

- Resektionsrande frie, M09400
- Resektionsrande ikke frie, M09401
- Resektionsrande kan ikke vurderes, M09402.

Ud over relevant T- og P-kode bør materialet kodes som "planocellulært karcinom, M80703".

Er materialet ikke fuldt diagnostisk kan "planocellulært karcinom, OBS PRO, M8070X" vælges. Er der tale om recidiv, bør kode " planocellulært karcinom, recidiv, M80707" anvendes.

Følgende højrisikofaktorer kodes,hvis tilstede:

- Nerveindvækst påvist, M09431
- Karinvasion påvist, M09421
- Lav differentieringsgrad, ÆYYYD3; alternativt lavt differentieret planocellulært karcinom, M80833

Øvrige risikofaktorer, hvis til stede, kodes som "se tekst, MÆ0024"

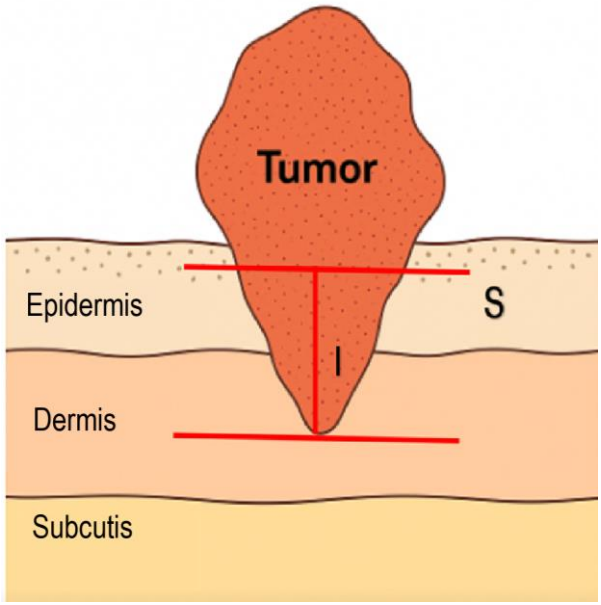


Fig. A Invasionsdybde (I) i en tumor med eksofytisk komponent, målt fra stratum granulosum i tilstødende normale epidermis/"skulder" (S) til bunden af tumor. (Invasionsdybden er mindre end "tykkelsen ad modum Breslow").

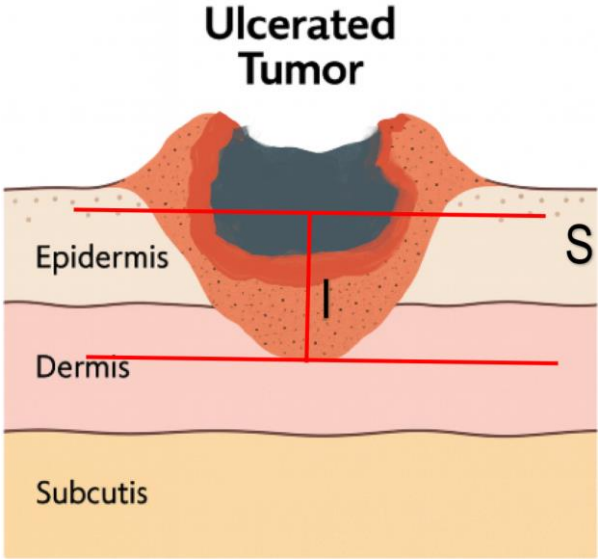


Fig. B Invasionsdybde (I) i en ulcereret tumor, målt fra stratum granulosum i tilstødende normale epidermis/"skulder" (S) til bunden af tumor. (Invasionsdybden er større end "tykkelsen ad modum Breslow").

Inspiration til mikroskopisk beskrivelse: PCC
Hud med planocellulært karcinom.

Aggressiv histologisk subtype (desmoplastisk eller adenoskvamøs): ja/nej
Differentieringsgrad (lav/middelhøj/høj):
Tumordimension (horisontal udbredning/makroskopisk) (mm):
Tumors invasionsdybde (mm):
Nedvækst i subcutis: ja/nej
Nedvækst i muskulatur: ja/nej
Nedvækst i brusk: ja/nej
Perineural invasion: ja/nej
Hvis ja: til stede i flere nerver: ja/nej
Nervens lokalitet (dermis, subcutis, muskulatur):
Nerve diameter ≥0,1 mm: ja/nej (mm)
Karinvasion: ja/nej
Afstand til profunde rand (mm):
Afstand til nærmeste siderand (mm):

Litteratur og evidensgennemgang

Dette er i overensstemmelse med anbefalingerne fra de europæiske guidelines (13). Disse informationer er primært nyttige i forbindelse med risikostratificeringen.

Det anbefales, at der angives, hvor tæt tumor var på side- og bundresektionsrande med angivelse af antal mm til nærmeste rand.

5. Alle planocellulære karcinomer bør risikostratificeres ved hjælp af UICC's TNM-baserede stadieinddeling (version 8) (B)

Litteratur og evidensgennemgang

For at sikre korrekt behandling og opfølgning bør alle PCC'er risikostratificeres. Risikofaktorer kan relateres til tilbagefald, metastaser og sygdomsspecifik overlevelse, men de er ikke altid overlappende. Valg af risikogruppe påvirker ofte den kirurgiske resektionsafstand og opfølgningsplanen, men endelig risikostratificering kan ofte først ske, når det endelige histologisvar foreligger.

Staging-systemer til risikoklassificering af PCC

En række kohortestudier (31-34) har søgt at foretage ekstern validering af eksisterende staging-systemer til risikoklassificering af PCC. I vurderingen af disse systemer bør der anvendes målbare og anerkendte mål for modelpræcision såsom tidsafhængige risici (fx 5- eller 10-års risiko), diskrimination (AUC, C-index eller Briers score) og kalibrering. Klassiske mål som monotonicitet, homogenicitet og distinkthed anvendes ikke længere som standardmål for model performance.

Staging systemerne:
AJCC: American Joint Committee on Cancer (35)
UICC: Union for International Cancer Control (36)
BWH: Brigham and Women's Hospital Staging System (14)
NCCN: National Comprehensive Cancer Network

Kun få studier opfylder ovenstående kriterier og foretager ekstern validering af de eksisterende systemer. På baggrund af disse kan følgende konkluderes:

- AJCC, UICC og BWH viser ensartede risici for 5- og 10-års outcomes.
- Der ses for alle systemer en stigende risiko med stigende T-stadie, dog ses stort overlap i risikoprofilen for AJCC T3 og T4.
- UICC synes at give de største kontraster mellem T-stadier, både ift. lokalrecidiv (LR), nodale metastaser (NM) og sygdomsspecifik død (DSD).
- C-indices er ensartede på tværs af AJCC, UICC og BWH (omkring 0.70).
- NCCN-systemet frarådes som værktøj til staging af PCC, da det har meget få patienter i lavrisikogruppen, lav kontrast mellem risikogrupperne og et lavt C-index (~0.52).
- Der er fortsat behov for større valideringsstudier med eksterne kohorter til yderligere vurdering af AJCC, UICC og BWH.

Konklusion
AJCC (version 8) har kun en klassifikation for kutan PCC i hoved-halsområdet, mens UICC (version 8) omfatter både kutan PCC i hoved-halsområdet og trunkus/ekstremiteter.
AJCC adskiller sig primært ved at definere T1 som tumor < 2 cm, mens UICC definerer T1 som tumor ≤ 2 cm.
AJCC adskiller sig også fra UICC ved, at perineural invasion ved T3 også omfatter nerveindvækst dybere end dermis eller har en størrelse ≥ 0,1 mm i kaliber.

Risikostratificering er afgørende for korrekt behandlingsvalg, kirurgisk planlægning og opfølgning. UICC's TNM-klassifikation (version 8) er det bedst validerede system og skaber klare risikokontraster mellem T-stadier. Disse stadier er forbundet med varierende risiko for lokalrecidiv, metastasering og sygdomsspecifik død. Det giver mulighed for systematisk inddeling af patienter i lav- og højrisikogrupper og bør danne grundlag for behandlingsstrategi og opfølgning. Tumorer klassificeret som T2 eller højere skal betragtes som havende højere risiko.

I denne retningslinje er der konsensus om at anvende UICC's staging system for kutant PCC, som anført nedenfor. Det bemærkes dog, at perineural invasion med nerveindvækst ≥ 0,1 mm i kaliber fortsat inddrages i forhold til anbefaling om postoperativ stråleterapi.

UICC version 8 TNM klassifikation af PCC
Hudkarcinom (eksklusive øjenlåg, perianalt, vulva og penis)

Regler for klassifikation
Klassifikationen gælder kun for karcinomer, eksklusive Merkelcellekarcinom.
Der skal foreligge histologisk bekræftelse af sygdommen samt opdeling af tilfælde efter histologisk type.
Følgende procedurer anvendes til vurdering af T-, N- og M-kategorierne:

- **T-kategorier:** Fysisk undersøgelse
- **N-kategorier:** Fysisk undersøgelse og billeddiagnostik
- **M-kategorier:** Fysisk undersøgelse og billeddiagnostik

Bemærk:
***** AJCC har kun en klassifikation for PCC i hoved- halsområdet.

Regionale lymfeknuder
De regionale lymfeknuder er dem, der dræneres fra lokalisationen af den primære tumor

TNM Klinisk Klassifikation

T – Primær tumor

- **TX** Primær tumor kan ikke identificeres
- **T0** Ingen tegn på primær tumor
- **Tis** Carcinoma in situ
- **T1** Tumor ≤2 cm i største dimension
- **T2** Tumor >2 cm og ≤4 cm i største dimension
- **T3** Tumor >4 cm i største dimension *eller* mindre knogleerosion *eller* perineural invasion *eller* dyb invasion*

  **Dyb invasion defineres som invasion forbi det subkutane fedt eller >6 mm (målt fra stratum granulosum i tilstødende normale epidermis til bunden af tumor). Perineural invasion i relation til T3-klassifikationen defineres som klinisk eller billeddiagnostisk påvist involvering af navngivne nerver uden invasion eller gennembrud af foramina eller basis cranii.*
- **T4a** Tumor med tydelig invasion af kortikalt knoglevæv/marv
- **T4b** Tumor med invasion af det aksiale skelet, inkl. foraminal involvering og/eller involvering af de vertebrale foramina ind til epiduralrummet

Bemærk
Ved forekomst af multiple samtidige tumorer klassificeres tumoren med det højeste T-stadium, og antallet af separate tumorer angives i parentes, f.eks. T2(5)

N – Regionale lymfeknuder *

- **NX** Regionale lymfeknuder kan ikke vurderes
- **N0** Ingen regional lymfeknude metastase

- **N1** Metastase i en enkel lymfeknude ≤ 3 cm i største dimension
- **N2** Metastase i en enkel lymknude > 3 cm og ≤ 6 cm i største dimension *eller* i multiple ipsilaterale knuder ≤ 6 cm i største dimension
- **N3** Metastase i en lymfeknude > 6 cm i største dimension

***** *For PCC i hoved-halsområdet er N-klassifikationen anderledes. Der henvises til UICC (version 8) for detaljeret beskrivelse (36)*

M – Fjernmetastaser

- **M0** Ingen fjernmetastaser
- **M1** Fjernmetastaser (kontralateral lymknudemetase udenfor hoved-hals er fjernmetastase)

For kutant PCC på øjenlåg foreligger særskilt TNM-klassifikation. Der henvises til UICC (version 8) for detaljeret beskrivelse (36).

Studier omkring risikofaktorer

Der er en omfattende liste af studier, der identificerer forskellige højrisikofaktorer, som beskrevet i et systematisk review med metaanalyse af Zakeem et al (37). Et problem med sådanne systematiske reviews er, at de ikke indeholder individuelle patientdata, hvilket begrænser muligheden for at udføre multivariate analyser og identificere uafhængige risikofaktorer. Hvis vi havde mere præcis viden om uafhængige risikofaktorer, ville risikostratificeringen blive mere nøjagtig, fordi man kunne kombinere flere risikofaktorer. Dette er blevet forsøgt med BWH-modellen hvor risikoen angives at øges i takt med antallet af risikofaktorer (31, 38).

Risikofaktorer af relevans for UICC klassifikation

Diameter

Tumorer over **2 cm** i diameter har en øget risiko for recidiv og metastasering. Risikoen stiger yderligere for tumorer over **4 cm i diameter**, hvor sygdomsspecifik overlevelse falder markant (DSS) (39-50). Tumorer > 5 cm er også forbundet med øget risiko for lymfeknudemetastaser (43).

Tumortykkelse og invasionsdybde (a.m. Clark)

I denne retningslinje anbefales måling af tumortykkelsen iflg. AJCC/europæisk multidisciplinær konsensus (2023). Det måles tykkelsen fra stratum granulosum af nærliggende epidermis/skulder til den dybeste del af tumor. Metoden kan nogle gange være vanskelig at anvende i praksis især ved undersøgelse af mindre biopsier, og kan mangler reproducebarhed. Det må bemærkes, at metodik og nomenklatur mht. måling tumortykkelse er ikke konsekvent. Man kan finde i forskellige litteraturkilder, tumortykkelse, invasionsdybde og DOI bliver brugt som synonymer. F.eks. anbefaler CAP (College of American pathologists) måling af modum Breslow, og metoden er lettere praktisk anvendelig. Enkelte mindre pilotstudier viser diskrepans af resultaterne ved anvendelse af begge målingsmetoder. De peger også på tendensen, Breslow tykkelsen kan være en uafhængig prognotisk faktor (Weinhammer et al, 2022, JAAD).

Risikoen for metastasering stiger med øget tykkelse. Vertikal tumortykkelse måles ud fra stratum granulosum i tilstødende epidermis eller ved skulderen af tumor (se europæisk guideline (13)). Tumorer > 2 mm har signifikant højere risiko, og metastaseraten stiger markant ved invasion i subkutant fedt (31, 35, 39-45, 48-54).
Perineural invasion

PNI er en alvorlig risikofaktor, især når større nerver er involveret (> 0,1 mm). Dette kan kræve yderligere billeddiagnostik for at evaluere tumorudbredelse (31, 35, 40-42, 44, 48, 49, 55-74).

Lymfovaskulær og knogle invasion
Lymfovaskulær invasion (LVI) og knogleinvasion øger risikoen for metastaser og nedsat sygdomsspecifik overlevelse (62, 63, 69, 75, 76). Dette kan kræve yderligere billeddiagnostik for at evaluere tumorudbredelse uafhængigt af øvrige risikofaktorer.

Øvrige risikofaktorer

Lokalisation
Anatomisk placering er en vigtig risikofaktor. Tumorer i **hoved og hals** (især ører og læber) samt områder som hænder, fødder og anogenitale regioner har højere risiko for recidiv og metastasering end tumorer på trunkus og ekstremiteter (37, 39-42, 55, 77, 78).
Obs. Tumorer ≤ 5 cm fra analåbningen er defineret som analcancer og er ikke en del af denne retninglinje og skal henvises til abdominalkirurgisk afdeling.

Primær versus recidiverende sygdom
Recidiverende PCC'er har højere risiko for metastasering end primære tumorer, hvilket sandsynligvis skyldes deres mere aggressive biologi (42, 44, 49, 51, 75, 79).

Immunsuppression
Immunkompromitterede patienter, har højere risiko for aggressiv PCC med dyb invasion, perineural invasion og øget metastasehyppighed (38-40, 42, 48, 80-86). Det gælder f.eks. patienter med lymfom eller iatrogen immunsuppression. For patienter i immunsupprimerende behandling grundet transplantation af solidt organ henvises til **separat guideline for de organtransplanterede** (23).

Patologi

- *Grad af differentiering og histologi*

Lavt differentierede tumorer er forbundet med højere risiko for recidiv og metastasering (31, 40-43, 46, 49, 51, 52, 55, 56, 75, 87-89).

- *Histologi*

Visse histologiske undertyper (såsom desmoplastisk PCC og adenosquamøs PCC), har en højere risiko for recidiv (39, 45, 57, 90, 91).

Frie rande
Positive kirurgiske marginer øger risikoen for lokalt recidiv. Dette understreger behovet for præcis kirurgisk fjernelse (7, 39, 92).
Disse risikofaktorer, som ikke forefindes i ovenstående skema, er også dokumenteret vist at have en betydning i forhold til risiko for recidiv og metastasering. Det vil derfor altid være op til en klinisk vurdering, om man ønsker at inkludere dem i den kliniske beslutning for videre behandling og opfølgning.

6. Der bør foretages palpation af regionale lymfeknuder, og ved suspicio bør der udføres ultralyd med efterfølgende biopsi, hvis ultralyden også vækker mistanke (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Selvom risikoen for spredning til lymfeknuder er relativt lav ved diagnosetidspunktet for PCC (op til 5%) (41), anbefales det, at alle patienter gennemgår en objektiv undersøgelse med særligt fokus på palpation af de regionale lymfeknudestationer (39, 93). Dette er nødvendigt for at identificere eventuelle tegn på lymfeknudemetastaser.

Ultralyd (UL) har vist sig at være mere følsom end palpation til at opdage lymfeknudemetastaser hos patienter med PCC (94). Hvis der er mistanke om lymfeknudemetastaser ved den kliniske eller radiologiske undersøgelse, anbefales ultralydsvejledt grovnålsbiopsi (GNB) for at bekræfte, om der er PCC (95). Som et alternativ til GNB kan udføres finnålsbiopsi (FNAC) (95). Ved GNB sikres en mere nøjagtig vurdering af spredning til lymfeknuderne og hjælper med at guide det videre behandlingsforløb. Det er vigtigt, da tidlig påvisning af lymfeknudemetastaser kan guide beslutninger omkring behandling og opfølgning.

7. Ultralydsundersøgelse af regionale lymfeknuder skal overvejes hos patienter med UICC T3/T4 planocellulært karcinom, selv i fravær af klinisk mistanke om metastasering (C)

Litteratur og evidensgennemgang

I de amerikanske retningslinjer (NCCN) anbefales det, at man bør overveje billeddiagnostik for patienter kategoriseret som "very-high-risk", selv uden klinisk mistanke om metastaser i det regionale lymfeknudebassin (14). Ligeledes anbefaler de britiske guidelines (15) ultralydsskanning af de regionale lymfeknuder i særlige tilfælde, selv i fravær af kliniske indikationer på metastasering. I de europæiske guidelines anbefales billeddiagnostik også for visse patienter med højrisiko tumorer, herunder dem med lokalavanceret sygdom, selvom der ikke gives en nøjagtig definition på, hvad der kvalificerer som "højrisiko" (13). De angiver dog følgende som rettesnor: AJCC8 T3/T4 and BWH T2b/T3.

En metaanalyse af 17 undersøgelser, der involverer patienter med hoved- og hals planocellulært karcinom ikke kutant PCC, evaluerede forskellige billeddiagnostiske metoder, herunder ultralyd (US), US-guidet finnålsaspirationscytologi (USgFNAC), CT og MR til påvisning af lymfeknudemetastaser (96). USgFNAC viste sig at have den højeste diagnostiske oddsratio og klarede sig markant bedre end MR (96). Den

gennemsnitlige sensitivitet var højest for US (87 %) og specificiteten var højest for USgFNAC (98 %), men kun to undersøgelser evaluerede den kliniske N0 hals (96).

I en retrospektiv undersøgelse, der involverede billeddiagnostik ved baseline og opfølgning af 87 patienter med højrisiko PCC, blev cancer påvist i 26 (30 %) af tilfældene, heraf var 18 subkliniske (97). Yderligere forskning med BWH T-klassificeringen i en gruppe på 2074 PCC patienter viste, at patienter med BWH T2b PCC'er havde en forhøjet risiko for nodale metastaser (24 % og 37 %) og sygdomsspecifik død (16 % og 20 %) sammenlignet med AJCC-7 klassifikationen (31). Risikoen for en positiv sentinel node i tilfælde af BWH T2b PCC'er varierede fra 29 % til 37 %, hvilket underbygger behovet for nøje overvågning og muligvis mere aggressiv behandling i disse tilfælde (48, 98).

Baseret på ovenstående synes det derfor rimeligt at overveje billeddiagnostik når der er tale om en T3/T4 tumor i henhold til UICC´s TNM klassifikation.

8. Yderligere billeddiagnostik bør overvejes ved mistanke om indvækst i dybere strukturer (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Alle personer med PCC bør have vurderet, om læsionen er adhærent til det underliggende væv eller er frit mobil. Ifølge de britiske retningslinjer anbefales det at øge dybden af excisionen for dybt infiltrerende tumorer eller dem, der er adhærente (15). Dette kan indebære at medtage underliggende fascie, muskel, knogle eller andre strukturer for at sikre frie rande, baseret på enten klinisk vurdering eller forudgående billeddiagnostik.

For store PCC'er eller dem med mulig invasion i dybere strukturer, såsom orbital invasion eller perineural invasion (PNI), kan yderligere billeddiagnostiske undersøgelser som CT eller MR være nødvendige for præcist at vurdere tumorens omfang og tilstedeværelsen af metastaser (72, 99-101). MR kan overvejes ved mistanke om intrakraniel sygdom og perineural spredning for at opnå bedre påvisning af tumorinvasion i omgivende bløddelsvæv (100, 101). CT-scanning og PET-CT er effektive til påvisning af fjernmetastaser (100).

Det er vigtigt at overveje, om disse radiologiske undersøgelser vil føre til ændringer i patientens udredning eller behandling. En retrospektiv undersøgelse af billeddiagnostik for avancerede stadier - BWH T2b og T3 - af 45 patienter viste, at de fleste anvendte CT (79%), PET/CT eller MR, og ingen i kohorten fik udført ultralyd (70). Billeddiagnostikken resulterede i ændret behandling hos 16 (33%) af patienterne (70).

Ved ekstensiv sygdom, der involverer dyb invasion som f.eks. i knogler, navngivne nerver og dybt i bløddelsvævet, kan det være relevant at overveje MR med og uden kontrast. Ved mistanke om knogleinvasion foretrækkes CT med kontrast, medmindre dette er kontraindiceret. Valget af billeddiagnostisk modalitet og målområde bør baseres på det behandlende teams vurdering af sygdommens formodede omfang, hvad enten det er lokalt, regionalt eller metastatisk.

9. Sentinel node-biopsi anbefales ikke rutinemæssigt til patienter med kutant planocellulært karcinom (B)

Litteratur og evidensgennemgang

I britiske retningslinjer anbefales sentinel node-biopsi (SNB) kun som en del af forskningsprotokoller, og i europæiske retningslinjer anbefales det generelt ikke (13, 15). I de amerikanske retningslinjer (NCCN) anbefales SNB til patienter med recidiverende tumorer eller flere højrisikofaktorer (14).

Flere studier har undersøgt forekomsten af subkliniske lymfeknudemetastaser ved SNB og rapporteret positiv SNB i 3-21 % af højrisiko PCC-tilfælde. En retrospektiv undersøgelse af 720 patienter fandt dog ingen signifikant forskel i lymfeknudemetastaser eller sygdomsspecifikke dødsfald mellem SNB og observation efter 3 år (63, 64, 98, 102-104).1

Desuden er der rapporteret falsk negative tilfælde, hvor patienter med negativ SNB senere udviklede metastaser eller lokalt tilbagefald. Samlet set er der **utilstrækkelig evidens** til at konkludere, at SNB forbedrer patienternes prognose (63, 64, 77, 98, 103, 105-109).

SNB anbefales ikke som en rutinemæssig del af behandlingen for kutant PCC, da der mangler evidens for dens effekt. SNB bruges derfor ikke rutinemæssigt, selvom der heller ikke er evidens for, at det ikke virker.

10. Patienter med komplekse tilfælde af kutane planocellulære karcinomer bør overvejes vurderet i tværfagligt forum (MDT) (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Planocellulære karcinomer vurderes i tværfagligt forum med tilstedeværelse af relevante specialer (110, 111). Der er i alle regioner etableret MDT konferencer, og formålet bør være at optimere patientforløb og reducere tiden fra diagnose til behandling.
Komplekse hudtumorer kan defineres som:

- Tumorer hvor der forventes multimodalitetsbehandling, pga. størrelse, histologi eller beliggenhed i et komplekst område. F.eks. hvor komplet resektion ikke skønnes mulig eller ved aggressiv histologi (fx lavt differentierede)
- Patienter med betydende komorbiditet, hvor det skønnes, at der er brug for komplekse løsninger. Det kan være ved multi-morbiditet eller ved visse syndromer.
- Tumorer, hvor såvel strålebehandling som kirurgi er lige gode behandlings-modaliteter, men hvor det kosmetiske og funktionelle resultat kan være forskelligt, alt efter hvilken modalitet der vælges. Dette gælder tumorer lokaliseret omkring legemsåbninger, øjne, næse, mund, ører
- Unge (< 50-55 år) hvor man fra kirurgisk side skønner, at kirurgien er omfattende, og hvor man gerne sammen med patienten vil drøfte fordele/risici (herunder sekundær malignitet) ved strålebehandling
- Lymfeknudemetastaser
- Betydelig perineural vækst (fx klinisk eller i større nerver histologisk)
- Ikke radikal operation
- T3/T4 karcinomer
- Øjennære tumorer hvor man bør overveje at inddrage øjenlæger i behandlingen

Behandling

11. Hos patienter med resektabelt planocellulært karcinom er kirurgisk excision førstevalget (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser, der direkte sammenligner mikrografisk kontrollerede kirurgiske teknikker, såsom Mohs kirurgi, med konventionel kirurgisk excision specifikt for PCC (112, 113). Et nyligt systematisk review med metaanalyse fra 2023 fandt ingen signifikant forskel i risikoen for recidiv mellem Mohs kirurgi og konventionel kirurgisk excision for PCC-undergruppen (114), med en incidence rate ratio (IRR) på 0,57 (95% CI 0,29-1,13).

Et efterfølgende systematisk review af observationsstudier undersøgte standard kirurgisk excision, Mohs mikrografisk kirurgi, stråleterapi, brachyterapi, curettage og elektrodesikkation, og konkluderede, at evidensgrundlaget for disse indgrebs effektivitet var svagt (113). De fleste undersøgelser inkluderet i disse systematiske reviews var retrospektive case-serier.

Tabel 1 Denne tabel er adapteret fra en artikel fra BMJ fra 2013 (113).

Behandling	Overlevelse		Lokalt recidiv		Regionalt recidiv	
Standard kirurgisk excision	n=485	95.9%	n=1144	5.4%	n=786	4.4%
Mohs kirurgi	n=941	98.1%	n=1572	3.0%	n=1162	4.2%
Ekstern strålebehandling	n=191	90.9%	n=761	6.4%	n=272	2.6%
			Recidiv			
Curettage			n=1131		1.7%	

Sammenligning af resultater efter forskellige behandlinger bør fortolkes med forsigtighed på grund af den bias, der er iboende i de inkluderede undersøgelsestyper, og manglen på direkte sammenligninger for at muliggøre estimering af relative behandlingseffekter.

På baggrund af disse overvejelser forbliver kirurgisk excision det foretrukne førstevalg, mens andre behandlingsmodaliteter kan overvejes under specifikke omstændigheder. Det bemærkes at Mohs kirurgi ikke anvendes som behandling af PCC i Danmark.

Ved tumorresektion, der direkte eller indirekte påvirker øjet eller periokulære strukturer (fx tåreveje, ligamenter, tarsus og øjenlågsmuskler), anbefales involvering af øjenlæge.

12. Primær strålebehandling kan være et godt alternativ til kirurgi som primær behandling hos udvalgte patienter (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Primær strålebehandling er en effektiv og vævsbesparende behandling og kan derfor være et godt alternativ til kirurgi som primær behandling hos patienter, der 1) ikke er kandidater til kirurgi (f.eks. pga. lokalt fremskreden

sygdom eller komorbiditet), 2) hos patienter, som ikke ønsker kirurgi, 3) hos patienter, hvor kirurgi kan give væsentlige funktionelle eller kosmetisk skæmmende sequelae (f.eks. tumorer omkring øjne, næse og mund, store læsioner på ører, i panden eller på skalpen eller T3/T4 tumorer).

Stråleterapi kan desuden bruges som alternativ til re-excision efter ikke radikal kirurgi, i behandlingen af recidiverende sygdom, hvor der kan være behov for at behandle et større anatomisk område for at sikre sygdomskontrol samt ved avanceret sygdom, hvor der f.eks. kan være indikation for kombinationsbehandling med kirurgi og postoperativ stråleterapi.

For mere detaljeret baggrund og gennemgang henvises til "*Retningslinje for onkologisk behandling af nonmelanom hudcancer*".

13. Der er flere velegnede behandlingsmuligheder af keratoakantomer, f.eks. dobbelt-curettage og el-kaustik eller kirurgi (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Keratoakantomer (KA) er hurtigt udviklende, typisk 1-2 cm store, kuppelformede tumorer med et karakteristisk udseende med en central keratinprop. Diagnosen stilles klinisk baseret på udseende og forløb. Typisk diagnosticeres KA ved hjælp af 3 karakteristika 1) typisk klinisk præsentation 2) hurtig (uger til måneder) vækst med et trifasisk forløb (proliferation, stabilisering samt regression) og 3) histologisk undersøgelse med en sufficient biopsi.

KA præsenterer sig typisk solitært, men der kan også ses andre morfologiske varianter (gigant KA samt KA centrifugum marginatum). Nogle patienter har et større antal KA, dette ses dog typisk hos patienter med genetiske syndromer (115).

De europæiske retningslinjer (12) giver ikke specifikke anbefalinger for behandling af KA.

Klassifikationen af KA har svinget. Der er fortsat debat om dets biologiske potentiale til udvikling af malign tumor. I den nyeste WHO beskrives keratoakantom som en malign tumor under epidermale karcinomer, men er fjernet som værende en variant af planocellulært karcinom, og står derfor "alene" under epidermale karcinomer. Der er dog fortsat en opfattelse af, at KA sandsynligvis repræsenterer en PCC-variant som ofte har spontan regression (116).

Der findes flere velegnede behandlingsmuligheder til KA som gennemgået nedenfor. Evidensen er baseret på cases eller case series, da litteraturen generelt er sparsom angående behandling og recidiv rater for KA. Et review fra 2022 har gennemgået behandlingsmuligheder af KA. Gennemgangen baseres på 67 artikler (117).

Et systematisk review fra 2014 gennemgik publicerede cases og case series (i alt 113 artikler fra perioden 1954 til 2013) med samlet 445 cases med dokumenteret follow-up. Reviewet går dog ikke i detaljer med den præcise behandlingsmodalitet eller recidivrate efter de enkelte behandlingsmodaliteter. Der blev i alt fundet 18

recidiver (118) [C]. Et yderligere review gennemgår litteraturen omhandlende topikal og intralæsional behandling af KA, det er baseret på 40 publikationer med i alt 184 patienter (119).

Ved usikkerhed om diagnosen KA bør tumor behandles som T1 PCC.

Excision med snæver margin

Anbefaling:

Kan anbefales til de fleste KA. Anbefales som 1. valg ved recidiv KA efter curettage eller non-kirurgisk behandling. Excision kan overvejes ved gigant KA.

Excision

Behandling af KA med excision baseres på et review af Ambur et al. (117) som angiver recidivrater på 4-8% ved standard excision.
Tran et al. gennemgik 261 patienter med samlet 363 KA behandlet i perioden 1998-2016 i én afdeling (120). Heraf var der 100 patienter (112 KA) behandlet med excision. De fandt ved excision en recidivrate på 0.9% (1/112) (120).

Curettage og el-kaustik

Anbefaling:

Kan anbefales til de fleste KA fraset meget store KA samt i kosmetisk sensitive områder. Det bemærkes, at der ikke anbefales curretage i øjenomgivelserne.

Curettage og el-kaustik

Behandling af KA med curettage og el-kaustik baseres på et review af Ambur et al. (117) som inddrager et studie med curettage og el-kaustik, hvor der er beskrevet en cure rate på 96.4% (4 recidiver ud af 111 KA hos 106 patienter) studiet var retrospektivt.
Tran et al behandlede 8 KA med curettage hvoraf 1 recidiverede. Her er det svært at opgøre egentlig recidiv frekvens med så lille datamateriale (120).

Ikke-kirurgiske behandlinger

Anbefaling:

Der er flere ikke-kirurgiske behandlinger. Bl.a. kryoterapi, topikal terapi, intralæsional terapi eller medicinsk behandling som systemisk retinoid. Afventning af spontan regression / naturforløbet kan også være et valg. Disse kan være et alternativt behandlingsvalg til KA som fx er store, hvor patienten ikke ønsker kirurgi, som kombinationsbehandling før excision eller hvis der er mange KA.

Kryoterapi

Ved kryoterapi er der rapporteret cure-rate op til 87.5% (117).

Topikale behandlinger

Baseret på Seger et al.s review (119) er der følgende resultater:
For 5-FU fandtes der en cure-rate på 96% på 5 inkluderede studier med i alt 41 patienter.

For Imiquimod var cure-rate 100% blandt 12 studier med i alt 24 patienter.

Intralæsionel behandling
Baseret på Seger et al.s review (119) er der følgende resultater:
For intralæsionel 5-FU fandtes cure-rate på 98% (7 studier med i alt 53 patienter).
For intralæsionel methotrexat fandtes cure-rate på 92% (15 studie med i alt 60 patienter).
For intralæsionel bleomycin, fandtes ingen recidiver (inkluderede kun et studie med i alt 6 patienter).

Systemisk retinoid
For multiple og mere aggressive varianter har systemisk retinoid behandling været brugt med succes iflg. review af Ambur et al. (117).
Det kan også kombineres med andre behandlinger (115).

Spontan regression/aktiv overvågning
Et systematisk review fra 2014 (118) gennemgik cases og case series publiceret med 445 cases med dokumenteret follow-up fra 113 artikler fra 1954 til 2013. Cases bestod af solitære og multiple læsioner. Der var KA lokaliseret på hud og slimhinde. Follow-up var fra 1 uge til 288 måneder. Ud af de 445 cases havde i alt 52 patienter spontan regression uden behandling. Blandt disse 52 blev der ikke fundet recidiv ej heller metastasering.
I et studie af Tran et al. (120) fik 22 patienter (27 KA) aktiv overvågning i 3 måneder hvoraf 14,8% (4/27) ikke forsvandt. Såfremt man i samråd med patienten vælger aktiv overvågning, bør man se patienten hver 4. til 6. uge. Det er dog vigtigt, at patienten kan reagere relevant før tid og kontakte klinikeren ved behov.

Patientværdier og – præferencer

Curettage og el-kaustik kan være et godt valg, da behandlingen er overstået i en seance og vil være et mindre indgreb for patienten end regelret excision med snæver margin. Det er en billig og nem behandling, som kan foregå samme dag, som patienten får stillet diagnosen. Der fjernes mindst muligt, og omkringliggende væv bevares. Der kan ses en forsænket depigmenteret cikatrice. Der foreligger dog også cases, hvor curettage har medført recidiv med endnu større KA omkreds.

Excision kan være et godt valg, da behandlingen er overstået i en seance. Ved excision fås relativ hurtig behandling, definitiv histologi, forebyggelse af lokal invasion og minimalt arvæv. Der vil typisk også være hurtigere afslutning af behandlingsforløbet sammenlignet med gentagne behandlinger eller observation. Der foreligger dog også cases, hvor excision har medført recidiv med endnu større KA omkreds.

Kryoterapi kan være en fordel for patienter, som ikke ønsker kirurgi, men behandling i en seance. Kan være et alternativt behandlingsvalg til KA ved mindre og velafgrænsede KA.

Injektion eller lokal 5-FU kan være en mulighed ved større KA lokaliseret på steder, som er svære at behandle fx concha, ved næsevæggen eller ved flere KA. Flere cases rapporterer også pænt kosmetisk resultat.

Injektion methotrexat kan fx bruges som tillægsbehandling til kirurgi for aggressive KA.

Strålebehandling er som udgangspunkt ikke en behandlingsmulighed af KA.

Systemisk retinoid kan være et fint valg til behandling og også forebyggelse hos patienter med multiple KA.

Spontan regression/aktiv overvågning kan være en fordel hos patienter, som ikke ønsker hverken kirurgisk eller ikke-kirurgisk behandling. Det er dog ikke førstevalget. Da man ikke kan forudsige den endelige størrelse på KA inden spontan regression (som kan være flere cm), kan man ende med et potentielt større ar. Det understreges også, at hvis der er tvivl om diagnosen KA, bør man foretage excision.

14. For T1 planocellulære karcinomer kan excision i 5 mm afstand være tilstrækkeligt (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Kirurgi med det formål at opnå fuldstændig excision (R0) af tumor inklusiv histologisk bekræftelse af frie perifere og dybe marginer er essentiel. Af samme årsag kan man overveje peroperativ marginkontrol, hvis man foretager en laprekonstruktion, der vil vanskeliggøre en eventuel re-resektion, såfremt man ikke opnår frie rande (>1mm). På grund af PCCs asymmetriske histologiske karakter er en klinisk margin af normal hud, der strækker sig ud over den synlige afgrænsning af tumor, nødvendig for fuldstændig fjernelse af tumoren, specielt ved anvendelse af standard histologiske snit (121-123).

De europæiske retningslinjer anbefaler en resektionsmargin på 5 mm for lav-risiko tumorer (12), de amerikanske retningslinjer anbefaler 4 til 6 mm (14) og de britiske retningslinjer anbefaler 4 mm (15).

Broadland et al. brugte Mohs kirurgi til at vurdere den nødvendige margin til clearance i 95 % af tilfældene (123). Hos patienter med lavrisiko tumorer var en margin på 4 mm nødvendig. Ved højrisikotumorer blev der dog anbefalet en margin på mere end 6 mm. Broadlands analyse viste, at for velafgrænsede PCC læsioner mindre end 2 cm i diameter, bør excision med 4 mm kliniske marginer resultere i fuldstændig fjernelse i mere end 95 % af tilfældene.

En nyligt offentliggjort case-serie med? 142 tilfælde af PCC lokaliseret i ansigtet, fandt ingen forekomst af lokalt recidiv med perifere og dybe marginer på > 4 mm (124). Et andet studie så på 92 avancerede tilfælde af PCC i hoved-hals området og fandt, at en histologisk margin på mindst 5 mm måske kunne øge overlevelsen i disse patienter (125).

I klinisk veldefinerede lavrisiko-PCC'er med en diameter på mindre end 2 cm, har en margin på 4 mm opnået helbredelsesrater på 95%-97% i prospektive studier (123, 126). Tumordiameter er kun en risikofaktor blandt mange andre og andre patient eller tumor faktorer kan øge risikoen for positive marginer, selv i små tumorer (127).

Et prospektivt studie fra 2022 fandt at 98% af T1-tumorerne var komplet exciderede ved en margin på 5 mm, versus 91% for T2-tumorer og kun 81% af T3-tumorer excideret med 1 cm. Det var dog som oftest den dybe margin, som var involveret (128).

Der er overraskende store variationer i udfaldet i publicerede serier for grupper, der burde have samme risiko. Dette tyder på, at en sådan variation i resultatet meget vel kan skyldes tvivlsom radikalitet ved operation og ikke aggressiv sygdom.

Behandlingsalternativer

Curettage og el-kaustik

Der findes ingen prospektive studier, der sammenligner curettage alene eller curettage og el-kaustik med andre behandlingsformer. I en retrospektiv serie af 89 primært højt differentierede og mindre PCC'er (gennemsnitlig diameter på 9 mm) fjernet ved dobbeltcurettage alene, rapporterede Yakish et al. at 97 % var uden recidiv efter en median opfølgning på 6 år (129). Danske data bekræfter dette. Når vi ser på den nyeste årsrapport for Hudkræftdatabasen ses en 1 års recidivfrihed på 98% (130). Et systematisk review af observationsstudier om kombineret curettage og el-kaustik (C&E) rapporterede lave recidivrater for små PCC'er (< 2 cm) (113), hvilket blev bekræftet af en nylig metaanalyse for både in situ og invasive PCC'er, som blev undersøgt samlet (14, 131).

Det bemærkes, at der ikke anbefales curretage i øjenomgivelserne.

Opdaterede amerikanske retningslinjer fra 2023 og en ekspertkonsensus i American Academy of Dermatology (AAD)-retningslinjerne angiver, at C&E kan overvejes for små, lavrisiko primære PCC'er (baseret på NCCN's risikostratificering) (14, 132). Dobbeltcurettage og el-kaustik kan i erfarne hænder udføres på små, lavrisiko tumorer og i udvalgte tilfælde. Kirurgi bør generelt foretrækkes frem for denne metode.

Hvis dobbeltcurettage er foretaget på anden klinisk mistanke og histologi udkommer med PCC, kan vælges tæt observation ved behandlende dermatolog uden supplerende behandling, såfremt det drejer sig om T1 tumor.

15. For T2/T3/T4 planocellulære karcinomer bør man overveje en excisionsafstand på 10 mm (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Internationale retningslinjer amerikanske (NCCN) (14), engelske (BAD) (15) og europæiske guidelines (12) anbefaler generelt en klinisk exicisionsafstand på 6–10 mm ved højrisiko planocellulært karcinom (PCC). Flere observationsstudier og systematiske reviews dokumenterer, at bredere marginer reducerer risikoen for ufuldstændig excision og recidiv, særligt i anatomisk komplekse områder (128, 133, 134).

En nyere japansk retrospektiv undersøgelse har dog udfordret nødvendigheden af 10 mm margin ved højrisikotumorer. Studiet fandt ingen signifikante forskelle i recidiv eller sygdomsspecifik død mellem grupper

excideret med henholdsvis ≤5 mm og 6–10 mm margin, så længe positive marginer blev håndteret med re-excision.

Det vurderes derfor, at en resektionsafstand på 10 mm kan overvejes ved højrisikotumorer, men resektionsafstand bør afpasses efter kliniske forhold, tumorens karakteristika og mulighed for marginkontrol. For eksempel kan man overveje at foretage resektion i mindre afstand end de 10 mm, hvis man foretager peroperativ marginkontrol. Dette gælder også for øjennære tumorer, hvor margin kan reduceres til fx 3mm, når der foretages samtidig peroperativ marginkontrol. Det bør vurderes, om det er tilstrækkeligt med peroperativ marginkontrol, eller om det er mere hensigtsmæssigt at afvente endelig histologi inden en sekundær rekonstruktion.

16. Den profunde margin ved excision af PCC bør være inklusiv en sikkerhedsmargin af subkutant væv under tumor (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Der er ingen entydig definition af, hvordan den dybe margin skal håndteres i de europæiske eller amerikanske retningslinjer, hverken for lav-risiko eller høj-risiko tumorer (12, 14). Dette gælder også for definitionen af selve den dybe margin. Der er dog en omtale af den dybe margin i de britiske guidelines (15). Der foreligger ingen RCTer eller opgørelser, der specifikt omhandler den dybe margin.

Den dybe margin synes dog at være et problemområde. Khan et al. analyserede retrospektivt 633 excisioner af PCC og fandt, at 94% af de ufuldstændige excisioner var ufuldstændige ved den dybe margin (135). Et nyligt prospektivt studie rapporterede at 98 % havde en fri margin, når T1-tumorer blev skåret ud med en 5 mm margin versus 91 % af T2-tumorer og 81 % af T3-tumorer excideret med 1 cm margin. Det meste af den resterende tumor involverede den dybe margin (128).

For ikke-adhærente læsioner bør den profunde margin være inden for det næste klare kirurgiske plan, og på skalpen bør excisionen inkludere galea. For dybt infiltrerende eller fastsiddende læsioner, kan det være nødvendigt at opnå en fri resektionsrand profund ved at inkludere en eller flere af følgende strukturer: fascie, muskel, knogle eller anden underliggende struktur, som kan bestemmes klinisk eller ved billeddiagnostik eller begge dele.

Der bør overvejes excision af et yderligere orienteret stykke væv fra den dybe margin, hvor det er muligt, hvis der er klinisk bekymring for om bundresektionen er radikal.

For både øvre og nedre øjenlåg anbefales det, at m. orbicularis oculi medtages i dybden. Ved lokalisationer ved øjenlågskanten bør fuld-tykkelses excision af øjenlåget sv.t. området overvejes.

PCC på næsen anbefales fjernet i dybden til perichondrium eller periost. Ved lokalisation nær næsebor kan fjernelse af alle lag overvejes.

PCC på ører anbefales fjernet i dybden til perichondrium. Ved lokalisationer med sparsomt bløddelsdække som anteriort på øret anbefales det at tage brusken med evt. kun centralt under tumor. Ved PCC på ørekanten bør fjernelse af alle lag overvejes.

Ved PCC i og omkring negle bør man overveje en "funktionel" partiel amputation, som i de fleste tilfælde foretages ved nærmeste proksimale led.

17. I tilfælde med en utilstrækkelig margin (< 1mm) bør re-excision eller postoperativ stråleterapi generelt tilbydes (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Både de britiske, amerikanske og europæiske guidelines anbefaler re-excision som førstevalg, når der er positive marginer (12, 14, 15). Re-excision anbefales derfor som standardbehandling ved utilstrækkelige (<1mm) marginer efter PCC, da det ofte resulterer i frie marginer og reducerer risikoen for recidiv. Et specifikt studie, der undersøgte PCC på skalpen, konkluderede, at snæver radikalitet (0,1-1,9 mm) ved den dybe margin – sammenlignet med en gruppe med større margin - på grund af anatomiske begrænsninger ikke signifikant påvirker risikoen for regionalt recidiv, men øger risikoen for lokalt recidiv (136).

Alternativt kan strålebehandling overvejes, hvor kirurgisk re-excision ikke er mulig med acceptabelt kosmetisk/funktionelt resultat—efter individuel vurdering og evt. MDT.

Vi anbefaler ved en **konsensusbeslutning** at etablere <1 mm som en kritisk tærskel for marginer, da dette kan give klinikere klare retningslinjer for, hvornår yderligere behandling bør overvejes. Dette fremmer en mere standardiseret tilgang til behandling af PCC og sikrer mere konsistente patientresultater.

Tætte marginer (<1 mm) ved T1 PCC kan i nogle tilfælde håndteres med observation, især hvis marginen er klart fri af tumor, og området er let at overvåge. Ved alle øvrige end T1 PCC bør yderligere behandling overvejes. Patientens præferencer og tumorens karakteristika skal indgå i beslutningen mellem observation, re-excision eller strålebehandling for at sikre optimal behandling.

18. Man kan overveje postoperativ strålebehandling selv når der er frie marginer (≥1mm) (se separat retningslinje) (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Denne anbefaling er i tråd med de europæiske guidelines, om end man som udgangspunkt ikke anbefaler brug af postoperativ stråleterapi, når der er frie marginer (12). De amerikanske guidelines støtter i bredere omfang brugen af postoperativ strålebehandling ved høj-risiko tumorer (14).

Postoperativ strålebehandling anbefales ofte til patienter med stor risiko for tilbagefald, enten pga. af højt TNM stadie (T3/T4), manglende radikalitet eller ved klinisk/radiologisk perineural vækst (59, 137, 138), om end de aktuelle studier er uensartede (12). Retrospektive opgørelser har vist forbedret sygdomsspecifik og total overlevelse ved postoperativ strålebehandling af avancerede PCC´er i hoved-hals-området (139, 140), og en

metaanalyse har vist, at ekstrakapsulær vækst og immunsuppression begge er indikationer for postoperativ strålebehandling (141).

Der har i mange lande været tradition for at tilbyde postoperativ strålebehandling for visse grupper af patienter med PCC, særligt dem med perineural invasion, for at reducere risikoen for lokalt recidiv. Der er særligt indikation ved indvækst i nerver over 0,1 mm (142-145).

En metaanalyse af Zhang et al. har konkluderet, at postoperativ strålebehandling kan reducere antallet af recidiver og forlænge sygdomsfri samt samlet overlevelse (146).

For mere detaljeret baggrund og gennemgang henvises til "*Retningslinjer for onkologisk behandling af nonmelanom hudcancer*"

19. Man bør som udgangspunkt tilbyde lokal lymfeknudeexairese ved klinisk eller radiologisk påviste regionale metastaser (C)

Litteratur og evidensgennemgang

I tilfælde af regionale lymfeknudemetastaser fra PCC, anbefales det ifølge amerikanske og europæiske retningslinjer, at udføre regional lymfeknudeexairese, frem for at vælge strålebehandling, når patienten er egnet kandidat til kirurgi (12, 14). Det skal understreges, at der mangler randomiserede studier, der direkte undersøger disse behandlinger.

De fleste undersøgelser af patienter med regional spredning af PCC har fokuseret på behandling af parotis og/eller cervikale lymfeknuder, enten med operation alene (parotidektomi og/eller selektiv halsdissektion) eller operation og postoperativ strålebehandling (141, 147). Evidensen for håndtering af regionale lymfeknudemetastaser hos patienter med PCC er også i vid udstrækning baseret på undersøgelser udført i hoved- og halsslimhinde-PCC (141, 147).

Når der er regionale lymfeknudemetastaser fra PCC med metastaser i parotis, er standardbehandlingen selektiv halsexairese og (superficiel) parotidektomi (148). Der er dog ingen prospektive randomiserede studier, der har undersøgt disse behandlinger.

Ifølge den 7. udgave af AJCC-klassifikationen er N1 sygdom uden ekstrakapsulær spredning (ECE) associeret med en femårs overlevelse på 92% (138). I kontrast hertil er overlevelsen for N2 sygdom, især blandt immunsupprimerede patienter som organtransplanterede eller personer med hæmatologiske maligniteter, kun 52% sammenlignet med 72% for immunkompetente patienter (149).

Den nyeste udgave af AJCC klassifikationen inkluderer også ECE som et kriterium for bestemmelse af N-stadiet (35). Det skal også noteres, at visse undersøgelser indikerer, at sammenhængen mellem ECE eller marginstatus og dårligere prognose ikke altid er signifikant (150, 151).

For alle tumorer, der ikke er modtagelige for kirurgi (på grund af patientrelaterede faktorer, eller når intentionen om en R0-resektion ikke kan opnås), bør strålebehandling overvejes baseret på en MDT diskussion.
En exairese af lymfeknuder, der enten er klinisk påvist eller identificeret via billeddiagnostik, er den foretrukne kirurgiske behandling (95, 132, 152-158). I lyset af manglende evidens for en forbedret overlevelse ved mere omfattende radikale exaireser, bør omfanget af kirurgisk resektion altid overvejes nøje for hver enkelt patient. Dette indebærer fx at iliaca exairese kun bør udføres, når der enten er påvist (via cytologi eller billeddiagnostik) eller er stærk mistanke om involvering af de iliacale lymfeknuder.
I de senere år har der udviklet sig en tendens til at tilbyde mindre omfattende og mere selektive lymfeknudedissektioner, især for patienter med PCC i hoved-og-halsområdet. Denne tilgang har vist kontrol- og overlevelsesrater på 85-100%, hvilket er sammenlignelig med dem rapporteret for traditionelle radikale halsdissektioner (159, 160).

Det er også afgørende, at der foreligger billeddiagnostik (PET-CT eller CT) forud for operation for at klarlægge omfanget af sygdom i de regionale lymfeknuder og omfanget af eventuelle fjernmetastaser. Fjernmetastaser er ikke nødvendigvis en kontraindikation for at udføre lokal exairese, hvis den er en del af yderligere systemisk behandling, eller for at skabe regional kontrol. Specifikt forud for exairese i hoved-halsområdet bør man overveje en præoperativ MR.

Der bør udføres (superficiel) parotidektomi udover selektiv halsdissektion og postoperativ strålebehandling, hvis der er spredning til en lymfeknude i parotis, da man har påvist en lavere sygdomsspecifik overlevelse i denne specifikke situation (148).

For PCC'er der ikke er lokaliseret i hoved-halsområdet kan regional exairese +/- postoperativ strålebehandling (aksillen/ingven) overvejes som ovenfor, selvom data er begrænsede og for det meste stammer fra case-serier (161).

Omfang af halsexairese
I de britiske guidelines gives følgende retningslinjer for omfanget af halsdissektionen:

- Hvis der er påvist metastaser i parotiskirtlens lymfeknuder, og halsen er cN0, bør en terapeutisk parotidektomi, som oftest kun af den superficielle del, kombineres med en selektiv halsdissektion af niveauer I–III.
- Hvis primærtumoren er placeret i den forreste skalp eller tinding, og der er påvist metastaser i halsens lymfeknuder, bør der overvejes en superficiel parotidektomi samtidig med den terapeutiske halsdissektion.
- Hvis der er påvist metastaser i halsens lymfeknuder, bør den terapeutiske halsdissektion omfatte de niveauer og strukturer, der maksimerer tumorfjernelse, samtidig med at unødig morbiditet minimeres.
- Det kan være hensigtsmæssigt at bevare et klinisk og radiologisk upåfaldende niveau I, hvis primærtumoren var placeret posteriort, hvilket indebærer en posterolateral halsdissektion af niveauer II–V.
- Der kan også overvejes at bevare et upåfaldende niveau V, hvis primærtumoren var placeret i den centrale nedre ansigtsregion.

- Lymfeknuder i det superficielle system, såsom de occipitale lymfeknuder eller den eksterne jugularisknude, bør også inkluderes i dissektionen afhængigt af primærtumorens placering og de identificerede metastasers lokalisation.

Omfang af aksil-exairese og lyskeexairese
For en aksil-exairese bør operationen omfatte niveau I-III og for en lyskeexairese både de overfladiske og profunde lymfeknuder.
Ved lokalt eller lokoregionalt recidiv af PCC, bør man overveje om kombineret kirurgisk resektion og postoperativ strålebehandling kan føre til lokal sygdomskontrol. Der er ingen prospektive randomiserede data eller komparative data for dette.
Beslutningen om behandling skal naturligvis tage hensyn til patientrelaterede faktorer såsom deres generelle tilstand, performance status, præferencer, forventninger med videre.

Primær strålebehandling for lymfeknudesygdom er som udgangspunkt reserveret til patienter, der ikke er kandidater til kirurgi (148, 162-168).

20. Der bør overvejes postoperativ strålebehandling af N-site efter exairese (se separat guideline) (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Postoperativ strålebehandling anbefales efter operation med fund af > 1 lymfeknudemetastase, ved lymfeknudemetastaser ≥ 3 cm, ved ekstra-kapsulær vækst samt efter operation for in-transit metastaser. Det kan desuden overvejes ved solitær lymfeknudemetastase til parotis, ved lymfeknuderecidiv efter kirurgisk radikal operation af T-site, ved lymfeknudemetastaser i usædvanlige lokalisationer (fossa supraclavicularis, occipitale lymfeknuder hvor primær tumor var lokaliseret på posteriore skalp eller ryg, i albueregioner eller ved poplitære lymfeknuder, ved lymfeknudemetastaser med samtidigt recidiv i T-site samt hos immunsupprimerede patienter.

Desuden anbefales primær strålebehandling til patienter med lymfeknudemetastaser, hvis patienten er medicinsk eller kirurgisk inoperabel eller hos patienter, som ikke ønsker operation. Det kan også overvejes at give primær strålebehandling ved samtidigt recidiv i T-site.

For mere detaljeret baggrund og gennemgang henvises til "*Retningslinjer for onkologisk behandling af nonmelanom hudcancer*"

21. Ved dissemineret sygdom (fjernmetastaser) kan systemisk behandling være en mulighed (se separat retningslinje)

Opfølgning

22. T1/T2 planocellulære karcinomer tilbydes ikke rutinemæssigt opfølgning (C)

Litteratur og evidensgennemgang

En metaanalyse fra 2023 har gennemgået anbefalingerne for follow-up for PCC og BCC (169). Den overordnede konklusion var, at der ikke var konsensus om hverken længden af opfølgning, frekvensen af opfølgningsbesøg eller hvad et opfølgningsbesøg skulle indeholde (169).

PCC rammer typisk ældre patienter med flere komorbiditeter. Alt andet lige vil målene for opfølgning i denne særlige kohorte af geriatrisk-onkologiske patienter adskille sig på flere måder fra andre typer af kræft (5). Det er således vigtigt, at man i sit forslag til opfølgningsprogram tager hensyn til patientens skrøbelighed, livskvalitet, forventede restlevetid og ønsker (18).

Der er taget udgangspunkt i, at formålet med et opfølgningsprogram er at identificere recidiv.

I en undersøgelse fra England metastaserede kun 1,6 % af primære PCC'er (170), hvilket er i overensstemmelse med en 10-årig retrospektiv opgørelse fra New Zealand, hvor metastaseringsraten var 1,9-2,6 % i løbet af en median opfølgning på 70 måneder (55). Lokalt recidiv er hyppigere end metastaser, og hyppigheden varierer mere, som det ses i to retrospektive case-serier fra Storbritannien, der fandt at henholdsvis 1,25 % (171) og 5,8 % udviklede et lokalt recidiv (135). Det er vurderet, at risikoen for et recidiv i gruppen med T1/T2 tumorer er så lavt, at et egentligt opfølgningsprogram ikke vil være i balance i forhold til risikoen for recidiv og antallet af kontrolbesøg. Risikoen for et lokal-recidiv i løbet af 10 år for en patient med en T1 tumor har i en opgørelse fra 2014 vist sig at være 2% (95%CI: 1%-2%) og tilsvarende 7% (95%CI: 4-12%) for en T2 tumor. De tilsvarende tal for at udvikle lymfeknude-metastaser i løbet af en 10-årig periode for henholdsvis en T1 og T2 tumor er 1% (95%CI: 0-1%) og 3% (95%CI: 1-7%) (31). Denne risiko for at udvikle lymfeknudemetastaser i løbet af en 10-årig periode er sammenlignelig med risikoen for at udvikle lokoregionalt recidiv hos patienter med T1a melanom, hvor man har vurderet, at der ikke er indikation for et opfølgningsprogram grundet den lave risiko for recidiv (172) jf DMCG retningslinjen "*Opfølgningsprogram for kutant melanom".* I afsnittet omkring risikofaktorer er foruden størrelse, som inddeler tumorer i T1 og T2, også nævnt andre dokumenterede risikofaktorer for recidiv og lymfeknudemetastaser. For patienter med T2 tumorer hvor der er tale om relativt immunsupprimerede patienter og/eller med lavt differentierede tumorer kan man i nogle tilfælde overveje at foretage opfølgning. Patientuddannelse med information om solbeskyttelse og regelmæssig selvundersøgelse af huden er vigtige elementer som nedenfor beskrevet.

23. T3/T4 planocellulære karcinomer bør følges i 2 år (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Lokalt recidiv er mere sandsynligt med tumorer, der viser perineural invasion (173). Lokalt recidiv, regionale metastaser eller fjernmetastaser vil typisk forekomme inden for 3 år (42), og et retrospektivt studie med 5 års follow-up fandt at 96 % af lokale recidiver eller regionale lymfeknudemetastaser kom inden for 2 år (173).

Mellem 70% og 90% af recidiver og metastaser forekommer inden for de første to år efter konventionel kirurgisk excision og 95% inden for fem år (113). Dette antyder, at i forhold til ønsket om at identificere eventuelt recidiv vil langt de fleste være opdaget inden for de første 2 år.

Der anbefales, at patient-uddannelse er en del af opfølgningsprogrammet som nedenfor beskrevet. Herudover bør opfølgningsbesøget indeholde

- Inspektion af det regionale hudområde behandlet for PCC
- Palpation af det behandlede område
- Palpation af regionale lymfeknuder

I forhold til varigheden af kliniske kontroller vil 70-80% af de patienter, der får et recidiv, få det inden for 2 år efter den indledende behandling (31, 41, 42, 54, 83). Derfor er tættere opfølgning af disse patienter i denne periode kritisk.

Der foreslås et klinisk kontrolbesøg efter 3, 6 og 12 måneder det første år; herefter hver 6. måned til 2 år efter behandling. Patientuddannelse med information om solbeskyttelse og regelmæssig selvundersøgelse af huden er vigtige elementer som nedenfor beskrevet.

Det anbefales, at opfølgning som udgangspunkt varetages i en afdeling/klinik med relevant ekspertise i diagnostik og/eller kirurgisk behandling af hudkræft – typisk den sidst behandlende afdeling.

Samtidig fastholder vi, at der skal være plads til regionale forskelle i organiseringen, og at retningslinjen ikke dikterer en bestemt arbejdsdeling. Det er også afgørende at undgåelse af parallelle/krydskontroller i forskellige specialer.

24. Opfølgningsprogrammet for metastatisk og lokalavanceret PCC bør tilrettelægges individuelt (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Metastatisk PCC er sjælden og estimeret til at forekomme hos 1,9-2,7 % af alle med PCC, med lymfeknudemetastaser og fjernmetastatisk sygdom estimeret til henholdsvis 3,7 % og 0,4 % (41, 55).

Der foreslås et klinisk kontrolbesøg efter 3, 6 og 12, 18 og 24 måneder, herefter årligt til 5 år efter behandling. På baggrund af historik bør overvejes forudgående ultralyd af lokale lymfeknuder og/eller PET-CT forud for klinisk kontrol.

Det ovenfor foreslåede opfølgningsprogram er for patienter, der er kurativt behandlet, og hvor der ikke umiddelbart er tegn på restsygdom. Situationen for patienter med metastatisk sygdom, der ikke modtager aktiv behandling må være guidet af den kliniske situation inklusiv symptomer.

25. Patienterne bør ved diagnosen informeres om kontrol af egen hud og hensigtsmæssig soladfærd (B)

Litteratur og evidensgennemgang

En metaanalyse har estimeret, at risikoen for at udvikle en sekundær BCC eller PCC inden for 3 år er henholdsvis 44 og 18% (174). En anden metaanalyse har estimeret, at den samlede andel der efterfølgende udvikler et ny PCC, BCC eller melanom hos PCC-patienter var henholdsvis 13,3 % (95 % CI 7,4–22,8 %), 15,9

% (5,6–37,6 %) og 0,5 % (0,3–0,6 %) (175). For hele gruppen af patienter med PCC (også dem med højrisiko) er risikoen for lokalt recidiv, lymfeknuderecidiv og død af PCC vist at være være på henholsvis 3,0%, 4,0% og 1,5% (39, 176). Der vil således være en risiko for en ny primær hudtumor, der er væsentlig højere end risikoen for recidiv, ikke mindst i gruppen med lav-risiko tumorer.

Da der således er stor risiko for nye primære keratinocytcancere hos patienter med PCC, bør man overveje i deres forløb fra diagnose til afsluttet behandling at kigge hele hudorganet igennem for at opdage uerkendte nye primære tumorer.

Der er ikke entydig evidens for, at brug af solcreme alene forebygger udvikling af planocellulært karcinom. Observationelle studier har vist modstridende resultater, og en systematisk gennemgang fra 2019 fandt ingen sikker præventiv effekt (177). Det er vist i et nyligt systematisk review med metaanalyse, at interventioner kan øge brugen af selvundersøgelse af huden (178).
Det er dog vigtigt at understrege, at disse resultater ikke bør tolkes som et argument imod generel solbeskyttelse. I overensstemmelse med internationale retningslinjer anbefales fortsat solsikker adfærd, herunder begrænsning af intensiv soleksponering, anvendelse af beskyttende tøj og korrekt brug af solcreme.

Patientværdier og – præferencer

Anbefalingerne for opfølgning af PCC kan variere afhængigt af patientens præferencer.

Behandlingen kan påvirke patientens livskvalitet, især hvis der er tale om større kirurgiske indgreb, der kan have kosmetiske eller funktionelle konsekvenser. Dette er afdækket gennem klinisk erfaring og litteratur, der viser, at patienter generelt ønsker at være involveret i beslutningstagningen omkring deres behandling, især når det kommer til mindre invasive indgreb eller opfølgning.

Rationale

Anbefalingerne for opfølgning af PCC er baseret på en vurdering af de kliniske studier, der er til rådighed, samt en afvejning af potentielle positive og negative effekter af forskellige behandlingsstrategier.

Bemærkninger og overvejelser

Der kan være kliniske opmærksomhedspunkter omkring behov for efteruddannelse, logistiske udfordringer, eller andre faktorer, der kan påvirke efterlevelsen af anbefalingerne. For eksempel kan postoperativ og primær strålebehandling kræve specialiseret udstyr og træning, og det kan være nødvendigt at tage hensyn til patientens generelle helbredstilstand, præferencer og andre faktorer, når man beslutter den bedste opfølgningsstrategi.

Generelt bør anbefalingerne implementeres med hensyntagen til den individuelle patients situation, og der bør være mulighed for fleksibilitet i behandlingsplanen for at imødekomme patientens behov og præferencer.

4. Referencer

1. Donaldson MR, Coldiron BM. No end in sight: the skin cancer epidemic continues. Semin Cutan Med Surg. 2011;30(1):3-5.
2. Holdam ASK, Koudahl V, Frostberg E, Ronlund K, Rahr HB. Prevalence, incidence and trends of keratinocyte carcinoma in Denmark 2007-2021: A population-based register study. Cancer Epidemiol. 2025;94:102732.
3. Steding-Jessen M, Birch-Johansen F, Jensen A, Schüz J, Kjær SK, Dalton SO. Socioeconomic status and non-melanoma skin cancer: a nationwide cohort study of incidence and survival in Denmark. Cancer Epidemiol. 2010;34(6):689-95.
4. Miller SJ, Alam M, Andersen J, Berg D, Bichakjian CK, Bowen G, et al. Basal cell and squamous cell skin cancers. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2010;8(8):836-64.
5. Garcovich S, Colloca G, Sollena P, Andrea B, Balducci L, Cho WC, et al. Skin Cancer Epidemics in the Elderly as An Emerging Issue in Geriatric Oncology. Aging Dis. 2017;8(5):643-61.
6. Ratushny V, Gober MD, Hick R, Ridky TW, Seykora JT. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. J Clin Invest. 2012;122(2):464-72.
7. Nelson TG, Ashton RE. Low incidence of metastasis and recurrence from cutaneous squamous cell carcinoma found in a UK population: Do we need to adjust our thinking on this rare but potentially fatal event? J Surg Oncol. 2017;116(6):783-8.
8. Waldman A, Schmults C. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. Hematol Oncol Clin North Am. 2019;33(1):1-12.
9. Ran NA, Granger EE, Brodland DG, Cañueto J, Carr DR, Carter JB, et al. Risk Factor Number and Recurrence, Metastasis, and Disease-Related Death in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. JAMA Dermatol. 2025;161(6):597-604.
10. Fu T, Aasi SZ, Hollmig ST. Management of High-Risk Squamous Cell Carcinoma of the Skin. Curr Treat Options Oncol. 2016;17(7):34.
11. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Bray F, Gjerstorff ML, Klint A, et al. NORDCAN--a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. Acta Oncol. 2010;49(5):725-36.
12. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, van Akkooi A, Bataille V, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma: Part 2. Treatment-Update 2023. Eur J Cancer. 2023;193:113252.
13. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, van Akkooi A, Bataille V, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma. Part 1: Diagnostics and prevention-Update 2023. Eur J Cancer. 2023;193:113251.
14. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Version 1.2024 — November 9, 2023 Continue Squamous Cell Skin Cancer.; 2024.
15. Keohane SG, Botting J, Budny PG, Dolan OM, Fife K, Harwood CA, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020. Br J Dermatol. 2021;184(3):401-14.
16. Linos E, Parvataneni R, Stuart SE, Boscardin WJ, Landefeld CS, Chren MM. Treatment of nonfatal conditions at the end of life: nonmelanoma skin cancer. JAMA Intern Med. 2013;173(11):1006-12.
17. Leus AJG, Frie M, Haisma MS, Terra JB, Plaat BEC, Steenbakkers R, et al. Treatment of keratinocyte carcinoma in elderly patients - a review of the current literature. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(9):1932-43.
18. Leus AJG, Haisma MS, Terra JB, Sidorenkov G, Festen S, Plaat BEC, et al. Influence of Frailty and Life Expectancy on Guideline Adherence and Outcomes in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Prospective Pilot Study. Dermatology. 2023;239(1):148-57.

19. Ahmady S, Jansen MHE, Nelemans PJ, Kessels J, Arits A, de Rooij MJM, et al. Risk of Invasive Cutaneous Squamous Cell Carcinoma After Different Treatments for Actinic Keratosis: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2022;158(6):634-40.
20. Henrikson NB, Ivlev I, Blasi PR, Nguyen MB, Senger CA, Perdue LA, et al. Skin Cancer Screening: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. Jama. 2023;329(15):1296-307.
21. Wernli KJ, Henrikson NB, Morrison CC, Nguyen M, Pocobelli G, Blasi PR. Screening for Skin Cancer in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. Jama. 2016;316(4):436-47.
22. Gordon LG, Rowell D. Health system costs of skin cancer and cost-effectiveness of skin cancer prevention and screening: a systematic review. Eur J Cancer Prev. 2015;24(2):141-9.
23. Togsverd-Bo K, Gothelf A, Heje M, Hædersdal M, Lomholt H, Venzo A. Non-melanom hudcancer hos organtransplanterede. Screening, forebyggelse,behandling og opfølgning. 2022.
24. Manfredini M, Longo C, Ferrari B, Piana S, Benati E, Casari A, et al. Dermoscopic and reflectance confocal microscopy features of cutaneous squamous cell carcinoma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(11):1828-33.
25. Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K, Bondino S, Rosendahl C, Cavicchini S, et al. Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. J Am Acad Dermatol. 2012;66(4):589-97.
26. Lallas A, Pyne J, Kyrgidis A, Andreani S, Argenziano G, Cavaller A, et al. The clinical and dermoscopic features of invasive cutaneous squamous cell carcinoma depend on the histopathological grade of differentiation. Br J Dermatol. 2015;172(5):1308-15.
27. Rosendahl C, Cameron A, Argenziano G, Zalaudek I, Tschandl P, Kittler H. Dermoscopy of squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. Arch Dermatol. 2012;148(12):1386-92.
28. Maloney M, Miller S. Aggressive vs nonaggressive subtypes (basal cell carcinoma). Cutaneous oncology Pathophysiology, diagnosis and management Malden: Blackwell Science: Malden: Blackwell Science; 1998. p. 646–56.
29. Salasche S. Features associated with recurrence (squamous cell carcinoma). Cutaneous oncology Pathophysiology, diagnosis and management Malden: Blackwell Science: Malden: Blackwell Science; 1998. p. 494–9.
30. Cheng JY, Li FY, Ko CJ, Colegio OR. Cutaneous Squamous Cell Carcinomas in Solid Organ Transplant Recipients Compared With Immunocompetent Patients. JAMA Dermatol. 2018;154(1):60-6.
31. Karia PS, Jambusaria-Pahlajani A, Harrington DP, Murphy GF, Qureshi AA, Schmults CD. 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(4):327-34.
32. Leus AJG, van Dijk BAC, Postmus D, Plaat BEC, Halmos GB, Diercks GFH, et al. Prediction of Poor Outcome for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Comparing Classification Systems: A Competing Risk Analysis. J Invest Dermatol. 2022;142(9):2532-4.e4.
33. Elaldi R, Chamorey E, Schiappa R, Sudaka A, Anjuère F, Villarmé A, et al. Comparative Performance of Four Staging Classifications to Select «High-Risk» Head and Neck Cutaneous Squamous Cell Carcinomas. J Clin Med. 2023;12(12).
34. Stevens JS, Murad F, Smile TD, O'Connor DM, Ilori E, Koyfman S, et al. Validation of the 2022 National Comprehensive Cancer Network Risk Stratification for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. JAMA Dermatol. 2023;159(7):728-35.
35. Mahul B. Amin SBE, Frederick L. Greene, David R. Byrd, Robert K. Brookland, Mary Kay Washington, Jeffrey E. Gershenwald, Carolyn C. Compton, Kenneth R. Hess, Daniel C. Sullivan, J. Milburn Jessup, James D. Brierley, Lauri E. Gaspar, Richard L. Schilsky, Charles M. Balch, David P. Winchester, Elliot

A. Asare, Martin Madera, Donna M. Gress, Laura R. Meyer. AJCC Cancer Staging Manual. 8 ed: Springer Cham; 2017. 1032 p.
36. Brierley JD, Giuliani M, O'Sullivan B, Rous B, Van Eycken E. TNM classification of malignant tumours. 9 ed. Nashville, TN: John Wiley & Sons; 2025 2025/7/10. 272 p.
37. Zakhem GA, Pulavarty AN, Carucci J, Stevenson ML. Association of Patient Risk Factors, Tumor Characteristics, and Treatment Modality With Poor Outcomes in Primary Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2023;159(2):160-71.
38. Gonzalez JL, Cunningham K, Silverman R, Madan E, Nguyen BM. Comparison of the American Joint Committee on Cancer Seventh Edition and Brigham and Women's Hospital Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Tumor Staging in Immunosuppressed Patients. Dermatol Surg. 2017;43(6):784-91.
39. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. Lancet Oncol. 2008;9(8):713-20.
40. Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, Murad MH, Baum CL. Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2016;152(4):419-28.
41. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. JAMA Dermatol. 2013;149(5):541-7.
42. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. J Am Acad Dermatol. 1992;26(6):976-90.
43. Haisma MS, Plaat BEC, Bijl HP, Roodenburg JLN, Diercks GFH, Romeijn TR, 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):722-30.
44. Clayman GL, Lee JJ, Holsinger FC, Zhou X, Duvic M, El-Naggar AK, et al. Mortality risk from squamous cell skin cancer. J Clin Oncol. 2005;23(4):759-65.
45. Quaedvlieg PJ, Creytens DH, Epping GG, Peutz-Kootstra CJ, Nieman FH, Thissen MR, et al. Histopathological characteristics of metastasizing squamous cell carcinoma of the skin and lips. Histopathology. 2006;49(3):256-64.
46. Eroğlu A, Berberoğlu U, Berreroğlu S. Risk factors related to locoregional recurrence in squamous cell carcinoma of the skin. J Surg Oncol. 1996;61(2):124-30.
47. Mullen JT, Feng L, Xing Y, Mansfield PF, Gershenwald JE, Lee JE, et al. Invasive squamous cell carcinoma of the skin: defining a high-risk group. Ann Surg Oncol. 2006;13(7):902-9.
48. Jambusaria-Pahlajani A, Kanetsky PA, Karia PS, Hwang WT, Gelfand JM, Whalen FM, et al. Evaluation of AJCC tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma and a proposed alternative tumor staging system. JAMA Dermatol. 2013;149(4):402-10.
49. Cherpelis BS, Marcusen C, Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. Dermatol Surg. 2002;28(3):268-73.
50. Maciburko SJ, Townley WA, Hollowood K, Giele HP. Skin cancers of the hand: a series of 541 malignancies. Plast Reconstr Surg. 2012;129(6):1329-36.
51. Wermker K, Kluwig J, Schipmann S, Klein M, Schulze HJ, Hallermann C. Prediction score for lymph node metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma of the external ear. Eur J Surg Oncol. 2015;41(1):128-35.
52. Farasat S, Yu SS, Neel VA, Nehal KS, Lardaro T, Mihm MC, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics. J Am Acad Dermatol. 2011;64(6):1051-9.

53. Griffiths RW, Feeley K, Suvarna SK. Audit of clinical and histological prognostic factors in primary invasive squamous cell carcinoma of the skin: assessment in a minimum 5 year follow-up study after conventional excisional surgery. Br J Plast Surg. 2002;55(4):287-92.
54. Roozeboom MH, Lohman BG, Westers-Attema A, Nelemans PJ, Botterweck AA, van Marion AM, 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):417-21.
55. Brougham ND, Dennett ER, Cameron R, Tan ST. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. J Surg Oncol. 2012;106(7):811-5.
56. Kyrgidis A, Tzellos TG, Kechagias N, Patrikidou A, Xirou P, Kitikidou K, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck: risk factors of overall and recurrence-free survival. Eur J Cancer. 2010;46(9):1563-72.
57. Salmon PJ, Hussain W, Geisse JK, Grekin RC, Mortimer NJ. Sclerosing squamous cell carcinoma of the skin, an underemphasized locally aggressive variant: a 20-year experience. Dermatol Surg. 2011;37(5):664-70.
58. Lin C, Tripcony L, Keller J, Poulsen M, Martin J, Jackson J, et al. Perineural infiltration of cutaneous squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma without clinical features. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82(1):334-40.
59. Jackson JE, Dickie GJ, Wiltshire KL, Keller J, Tripcony L, Poulsen MG, et al. Radiotherapy for perineural invasion in cutaneous head and neck carcinomas: toward a risk-adapted treatment approach. Head Neck. 2009;31(5):604-10.
60. Garcia-Serra A, Hinerman RW, Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, Williams LS, et al. Carcinoma of the skin with perineural invasion. Head Neck. 2003;25(12):1027-33.
61. Lin C, Tripcony L, Keller J, Poulsen M, Dickie G. Cutaneous carcinoma of the head and neck with clinical features of perineural infiltration treated with radiotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2013;25(6):362-7.
62. Goepfert H, Dichtel WJ, Medina JE, Lindberg RD, Luna MD. Perineural invasion in squamous cell skin carcinoma of the head and neck. Am J Surg. 1984;148(4):542-7.
63. Durham AB, Lowe L, Malloy KM, McHugh JB, Bradford CR, Chubb H, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma on the Head and Neck. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2016;142(12):1171-6.
64. Gore SM, Shaw D, Martin RCW, Kelder W, Roth K, Uren R, et al. Prospective study of sentinel node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. Head & Neck. 2016;38(S1):E884-E9.
65. Lawrence N, Cottel WI. Squamous cell carcinoma of skin with perineural invasion. J Am Acad Dermatol. 1994;31(1):30-3.
66. Kadakia S, Ducic Y, Marra D, Saman M. The role of elective superficial parotidectomy in the treatment of temporal region squamous cell carcinoma. Oral Maxillofac Surg. 2016;20(2):143-7.
67. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Hill D, Richards S, Paver R. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia II. Perineural invasion. J Am Acad Dermatol. 2005;53(2):261-6.
68. Campoli M, Brodland DG, Zitelli J. 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):630-6.
69. Carter JB, Johnson MM, Chua TL, Karia PS, Schmults CD. Outcomes of primary cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: an 11-year cohort study. JAMA Dermatol. 2013;149(1):35-41.
70. Ruiz ES, Karia PS, Morgan FC, Schmults CD. The positive impact of radiologic imaging on high-stage cutaneous squamous cell carcinoma management. J Am Acad Dermatol. 2017;76(2):217-25.

71. Gandhi MR, Panizza B, Kennedy D. Detecting and defining the anatomic extent of large nerve perineural spread of malignancy: comparing "targeted" MRI with the histologic findings following surgery. Head Neck. 2011;33(4):469-75.
72. Williams LS, Mancuso AA, Mendenhall WM. Perineural spread of cutaneous squamous and basal cell carcinoma: CT and MR detection and its impact on patient management and prognosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;49(4):1061-9.
73. Galloway TJ, Morris CG, Mancuso AA, Amdur RJ, Mendenhall WM. Impact of radiographic findings on prognosis for skin carcinoma with clinical perineural invasion. Cancer. 2005;103(6):1254-7.
74. Warren TA, Panizza B, Porceddu SV, Gandhi M, Patel P, Wood M, et al. Outcomes after surgery and postoperative radiotherapy for perineural spread of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. Head Neck. 2016;38(6):824-31.
75. Moore BA, Weber RS, Prieto V, El-Naggar A, Holsinger FC, Zhou X, et al. Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. Laryngoscope. 2005;115(9):1561-7.
76. Russell E, Udkoff J, Knackstedt T. Squamous Cell Carcinoma With Bone Invasion: A Systematic Review and Pooled Survival Analysis. Dermatol Surg. 2022;48(10):1025-8.
77. Ross AS, Schmults CD. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the English literature. Dermatol Surg. 2006;32(11):1309-21.
78. Lewis KG, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer mortality (1988-2000): the Rhode Island follow-back study. Arch Dermatol. 2004;140(7):837-42.
79. de Lima Vazquez V, Sachetto T, Perpetuo NM, Carvalho AL. Prognostic factors for lymph node metastasis from advanced squamous cell carcinoma of the skin of the trunk and extremities. World J Surg Oncol. 2008;6:1-6.
80. Manyam BV, Gastman B, Zhang AY, Reddy CA, Burkey BB, Scharpf J, et al. Inferior outcomes in immunosuppressed patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation therapy. J Am Acad Dermatol. 2015;73(2):221-7.
81. Lott DG, Manz R, Koch C, Lorenz RR. Aggressive behavior of nonmelanotic skin cancers in solid organ transplant recipients. Transplantation. 2010;90(6):683-7.
82. Manyam BV, Garsa AA, Chin RI, Reddy CA, Gastman B, Thorstad W, 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):2054-60.
83. Levine DE, Karia PS, Schmults CD. Outcomes of Patients With Multiple Cutaneous Squamous Cell Carcinomas: A 10-Year Single-Institution Cohort Study. JAMA Dermatol. 2015;151(11):1220-5.
84. Tam S, Yao C, Amit M, Gajera M, Luo X, Treistman R, et al. Association of Immunosuppression With Outcomes of Patients With Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;146(2):128-35.
85. Harwood CA, Proby CM, McGregor JM, Sheaff MT, Leigh IM, Cerio R. Clinicopathologic features of skin cancer in organ transplant recipients: a retrospective case-control series. J Am Acad Dermatol. 2006;54(2):290-300.
86. Rabinovics N, Mizrachi A, Hadar T, Ad-El D, Feinmesser R, Guttman D, et al. Cancer of the head and neck region in solid organ transplant recipients. Head Neck. 2014;36(2):181-6.
87. Karia PS, Han J, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. J Am Acad Dermatol. 2013;68(6):957-66.
88. Endo Y, Tanioka M, Miyachi Y. Prognostic factors in cutaneous squamous cell carcinoma: is patient delay in hospital visit a predictor of survival? ISRN Dermatol. 2011;2011:285289.

89. Brinkman JN, Hajder E, van der Holt B, Den Bakker MA, Hovius SE, Mureau MA. 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):323-6.
90. Cassarino DS, DeRienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification: part two. Journal of Cutaneous Pathology. 2006;33(4):261-79.
91. Breuninger H, Schaumburg-Lever G, Holzschuh J, Horny HP. Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface: a highly malignant subtype of skin cancer. Cancer. 1997;79(5):915-9.
92. Marrazzo G, Zitelli JA, Brodland D. Clinical outcomes in high-risk squamous cell carcinoma patients treated with Mohs micrographic surgery alone. J Am Acad Dermatol. 2019;80(3):633-8.
93. Fox M, Brown M, Golda N, Goldberg D, Miller C, Pugliano-Mauro M, et al. Nodal staging of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2019;81(2):548-57.
94. Tokez S, Koekelkoren FHJ, Baatenburg de Jong RJ, Grünhagen DJ, Mooyaart AL, Nijsten T, et al. Assessment of the Diagnostic Accuracy of Baseline Clinical Examination and Ultrasonographic Imaging for the Detection of Lymph Node Metastasis in Patients With High-risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. JAMA Dermatol. 2022;158(2):151-9.
95. Gurney B, Newlands C. Management of regional metastatic disease in head and neck cutaneous malignancy. 1. Cutaneous squamous cell carcinoma. Br J Oral Maxillofac Surg. 2014;52(4):294-300.
96. de Bondt RB, Nelemans PJ, Hofman PA, Casselman JW, Kremer B, van Engelshoven JM, et al. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. Eur J Radiol. 2007;64(2):266-72.
97. Maher JM, Schmults CD, Murad F, Karia PS, Benson CB, Ruiz ES. Detection of subclinical disease with baseline and surveillance imaging in high-risk cutaneous squamous cell carcinomas. J Am Acad Dermatol. 2020;82(4):920-6.
98. Schmitt AR, Brewer JD, Bordeaux JS, Baum CL. Staging for cutaneous squamous cell carcinoma as a predictor of sentinel lymph node biopsy results: meta-analysis of American Joint Committee on Cancer criteria and a proposed alternative system. JAMA Dermatol. 2014;150(1):19-24.
99. Karia PS, Morgan FC, Ruiz ES, Schmults CD. Clinical and Incidental Perineural Invasion of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis of Outcomes Data. JAMA Dermatol. 2017;153(8):781-8.
100. MacFarlane D, Shah K, Wysong A, Wortsman X, Humphreys TR. The role of imaging in the management of patients with nonmelanoma skin cancer: Diagnostic modalities and applications. J Am Acad Dermatol. 2017;76(4):579-88.
101. Humphreys TR, Shah K, Wysong A, Lexa F, MacFarlane D. The role of imaging in the management of patients with nonmelanoma skin cancer: When is imaging necessary? J Am Acad Dermatol. 2017;76(4):591-607.
102. Kofler L, Kofler K, Schulz C, Breuninger H, Häfner HM. Sentinel lymph node biopsy for high-thickness cutaneous squamous cell carcinoma. Arch Dermatol Res. 2021;313(2):119-26.
103. Takahashi A, Imafuku S, Nakayama J, Nakaura J, Ito K, Shibayama Y. Sentinel node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. Eur J Surg Oncol. 2014;40(10):1256-62.
104. Renzi C, Mastroeni S, Mannooranparampil TJ, Passarelli F, Caggiati A, Pasquini P. Skin cancer knowledge and preventive behaviors among patients with a recent history of cutaneous squamous cell carcinoma. Dermatology. 2008;217(1):74-80.
105. Kwon S, Dong ZM, Wu PC. Sentinel lymph node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: clinical experience and review of literature. World J Surg Oncol. 2011;9:80.
106. Ahmed MM, Moore BA, Schmalbach CE. Utility of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma sentinel node biopsy: a systematic review. Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;150(2):180-7.
107. Fukushima S, Masuguchi S, Igata T, Harada M, Aoi J, Miyashita A, et al. Evaluation of sentinel node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma. The Journal of dermatology. 2014;41(6):539-41.

108. Maruyama H, Tanaka R, Fujisawa Y, Nakamura Y, Ito S, Fujimoto M. Availability of sentinel lymph node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma. The Journal of dermatology. 2017;44(4):431-7.
109. Allen JE, Stolle LB. Utility of sentinel node biopsy in patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. Eur J Surg Oncol. 2015;41(2):197-200.
110. Parren LJ, Frank J. Hereditary tumour syndromes featuring basal cell carcinomas. Br J Dermatol. 2011;165(1):30-4.
111. Newlands C, Currie R, Memon A, Whitaker S, Woolford T. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016;130(S2):S125-s32.
112. Hunt WTN, Earp E, Brown AC, Veitch D, Wernham AGH. A review of Mohs micrographic surgery for skin cancer. Part 3: Squamous cell carcinoma. Clin Exp Dermatol. 2022;47(10):1765-73.
113. Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, Stanton W, Leonardi-Bee J. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. Bmj. 2013;347:f6153.
114. Lacerda PN, Lange EP, Luna NM, Miot HA, Abbade LPF. Efficacy of micrographic surgery versus conventional excision in reducing recurrence for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2024;38(6):1058-69.
115. Kwiek B, Schwartz RA. Keratoacanthoma (KA): An update and review. J Am Acad Dermatol. 2016;74(6):1220-33.
116. Ho J, Collie CJ. What's new in dermatopathology 2023: WHO 5th edition updates. J Pathol Transl Med. 2023;57(6):337-40.
117. Ambur A, Clark A, Nathoo R. An Updated Review of the Therapeutic Management of Keratoacanthomas. The Journal of clinical and aesthetic dermatology. 2022;15:S16-S22.
118. Savage JA, Maize JC, Sr. Keratoacanthoma clinical behavior: a systematic review. Am J Dermatopathol. 2014;36(5):422-9.
119. Seger EW, Tarantino IS, Neill BC, Wang T. Relative Efficacy of Nonoperative Treatment of Keratoacanthomas. J Cutan Med Surg. 2020;24(1):41-6.
120. Tran DC, Li S, Henry S, Wood DJ, Chang ALS. An 18-year retrospective study on the outcomes of keratoacanthomas with different treatment modalities at a single academic centre. Br J Dermatol. 2017;177(6):1749-51.
121. Schell AE, Russell MA, Park SS. Suggested excisional margins for cutaneous malignant lesions based on Mohs micrographic surgery. JAMA Facial Plast Surg. 2013;15(5):337-43.
122. Pugliano-Mauro M, Goldman G. Mohs surgery is effective for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. Dermatol Surg. 2010;36(10):1544-53.
123. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 1992;27(2 Pt 1):241-8.
124. Thiem DGE, Scharr K, Pabst AM, Saka B, Kämmerer PW. Facial cutaneous squamous cell carcinoma - microscopic safety margins and their impact on developing local recurrences. J Craniomaxillofac Surg. 2020;48(1):49-55.
125. Phillips TJ, Harris BN, Moore MG, Farwell DG, Bewley AF. Pathological margins and advanced cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;48(1):55.
126. Thomas DJ, King AR, Peat BG. Excision margins for nonmelanotic skin cancer. Plast Reconstr Surg. 2003;112(1):57-63.
127. Ribero S, Osella Abate S, Di Capua C, Dika E, Balagna E, Senetta R, et al. Squamocellular Carcinoma of the Skin: Clinicopathological Features Predicting the Involvement of the Surgical Margins and Review of the Literature. Dermatology. 2016;232(3):279-84.

128. van Lee CB, Kouloubis N, Wakkee M, Kelleners-Smeets NWJ, Nellen RGL, van Rengen A, et al. Rate and Characteristics of Incompletely Excised Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Dermatological Daily Practice Multicenter Prospective Cohort Study. Dermatol Surg. 2022;48(12):1269-73.
129. Yakish K, Graham J, Hossler EW. Efficacy of curettage alone for invasive cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective cohort study. J Am Acad Dermatol. 2017;77(3):582-4.
130. Styregruppen for Hudkræftdatabasen. Hudkræftdatabasen - NMSC Årsrapport 2023/2024 (1.juli 2023-30. juni 2024). RKKP; 2024.
131. Stewart JR, Lang ME, Brewer JD. Efficacy of nonexcisional treatment modalities for superficially invasive and in situ squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2022;87(1):131-7.
132. Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, Olenecki T, Rodgers P. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2018;78(3):560-78.
133. Nolan GS, Kiely AL, Totty JP, Wormald JCR, Wade RG, Arbyn M, et al. Incomplete surgical excision of keratinocyte skin cancers: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2021;184(6):1033-44.
134. Genders RE, Osinga JAJ, Tromp EE, O'Rourke P, Bouwes Bavinck JN, Plasmeijer EI. Metastasis Risk of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Organ Transplant Recipients and Immunocompetent Patients. Acta Derm Venereol. 2018;98(6):551-5.
135. Khan AA, Potter M, Cubitt JJ, Khoda BJ, Smith J, Wright EH, et al. Guidelines for the excision of cutaneous squamous cell cancers in the United Kingdom: the best cut is the deepest. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2013;66(4):467-71.
136. Jenkins G, Smith AB, Kanatas AN, Houghton DR, Telfer MR. Anatomical restrictions in the surgical excision of scalp squamous cell carcinomas: does this affect local recurrence and regional nodal metastases? Int J Oral Maxillofac Surg. 2014;43(2):142-6.
137. Likhacheva A, Awan M, Barker CA, Bhatnagar A, Bradfield L, Brady MS, et al. Definitive and Postoperative Radiation Therapy for Basal and Squamous Cell Cancers of the Skin: Executive Summary of an American Society for Radiation Oncology Clinical Practice Guideline. Pract Radiat Oncol. 2020;10(1):8-20.
138. Sapir E, Tolpadi A, McHugh J, Samuels SE, Elalfy E, Spector M, et al. Skin cancer of the head and neck with gross or microscopic perineural involvement: Patterns of failure. Radiother Oncol. 2016;120(1):81-6.
139. Howle JR, Morgan GJ, Kalnins I, Palme CE, Veness MJ. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the scalp. ANZ J Surg. 2008;78(6):449-53.
140. Harris BN, Pipkorn P, Nguyen KNB, Jackson RS, Rao S, Moore MG, et al. Association of Adjuvant Radiation Therapy With Survival in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;145(2):153-8.
141. Sahovaler A, Krishnan RJ, Yeh DH, Zhou Q, Palma D, Fung K, et al. Outcomes of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in the Head and Neck Region With Regional Lymph Node Metastasis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;145(4):352-60.
142. Kim Y, Lehrer EJ, Wirth PJ, Khesroh EA, Brewer JD, Billingsley EM, et al. Adjuvant radiotherapy may not significantly change outcomes in high-risk cutaneous squamous cell carcinomas with clear surgical margins: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2022;86(6):1246-57.
143. Ruiz ES, Koyfman SA, Que SKT, Kass J, Schmults CD. Evaluation of the utility of localized adjuvant radiation for node-negative primary cutaneous squamous cell carcinoma with clear histologic margins. J Am Acad Dermatol. 2020;82(2):420-9.
144. Matsumoto A, Li JN, Matsumoto M, Pineider J, Nijhawan RI, Srivastava D. Factors predicting outcomes of patients with high-risk squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery. J Am Acad Dermatol. 2021;85(3):588-95.

145. Cañueto J, Jaka A, Corchete LA, González-Pérez AM, García-Castro R, Fuente MJ, et al. Postoperative radiotherapy provides better local control and long-term outcome in selective cases of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(5):1080-91.
146. Zhang J, Wang Y, Wijaya WA, Liang Z, Chen J. Efficacy and prognostic factors of adjuvant radiotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35(9):1777-87.
147. Veness MJ, Morgan GJ, Palme CE, Gebski V. 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):870-5.
148. Audet N, Palme CE, Gullane PJ, Gilbert RW, Brown DH, Irish J, et al. Cutaneous metastatic squamous cell carcinoma to the parotid gland: analysis and outcome. Head Neck. 2004;26(8):727-32.
149. Lam JKS, Sundaresan P, Gebski V, Veness MJ. Immunocompromised patients with metastatic cutaneous nodal squamous cell carcinoma of the head and neck: Poor outcome unrelated to the index lesion. Head Neck. 2018;40(5):985-92.
150. Goh RY, Bova R, Fogarty GB. Cutaneous squamous cell carcinoma metastatic to parotid - analysis of prognostic factors and treatment outcome. World J Surg Oncol. 2012;10:117.
151. Hirshoren N, Ruskin O, McDowell LJ, Magarey M, Kleid S, Dixon BJ. Management of Parotid Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Regional Recurrence Rates and Survival. Otolaryngol Head Neck Surg. 2018;159(2):293-9.
152. D'Souza J, Clark J. Management of the neck in metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;19(2):99-105.
153. Jol JA, van Velthuysen ML, Hilgers FJ, Keus RB, Neering H, Balm AJ. Treatment results of regional metastasis from cutaneous head and neck squamous cell carcinoma. Eur J Surg Oncol. 2003;29(1):81-6.
154. Ebrahimi A, Moncrieff MD, Clark JR, Shannon KF, Gao K, Milross CG, 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):1288-94.
155. Givi B, Andersen PE, Diggs BS, Wax MK, Gross ND. Outcome of patients treated surgically for lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck. 2011;33(7):999-1004.
156. Vauterin TJ, Veness MJ, Morgan GJ, Poulsen MG, O'Brien CJ. Patterns of lymph node spread of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck. 2006;28(9):785-91.
157. O'Brien CJ, McNeil EB, McMahon JD, Pathak I, Lauer CS, Jackson MA. Significance of clinical stage, extent of surgery, and pathologic findings in metastatic cutaneous squamous carcinoma of the parotid gland. Head Neck. 2002;24(5):417-22.
158. Schmidt C, Martin JM, Khoo E, Plank A, Grigg R. Outcomes of nodal metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck treated in a regional center. Head Neck. 2015;37(12):1808-15.
159. Wang JT, Palme CE, Wang AY, Morgan GJ, Gebski V, Veness MJ. In patients with metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma to cervical lymph nodes, the extent of neck dissection does not influence outcome. J Laryngol Otol. 2013;127 Suppl 1:S2-7.
160. Moreno-Ramírez D, Silva-Clavería F, Fernández-Orland A, Eiris N, Ruiz de Casas A, Férrandiz L. Surgery for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and its Limits in Advanced Disease. Dermatol Pract Concept. 2021;11(Suppl 2):e2021167S.
161. Goh A, Howle J, Hughes M, Veness MJ. Managing patients with cutaneous squamous cell carcinoma metastatic to the axilla or groin lymph nodes. Australas J Dermatol. 2010;51(2):113-7.
162. Al-Othman MO, Mendenhall WM, Amdur RJ. Radiotherapy alone for clinical T4 skin carcinoma of the head and neck with surgery reserved for salvage. Am J Otolaryngol. 2001;22(6):387-90.

163. Hinerman RW, Indelicato DJ, Amdur RJ, Morris CG, Werning JW, Vaysberg M, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma metastatic to parotid-area lymph nodes. Laryngoscope. 2008;118(11):1989-96.
164. Veness MJ, Palme CE, Smith M, Cakir B, Morgan GJ, Kalnins I. Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes (nonparotid): a better outcome with surgery and adjuvant radiotherapy. Laryngoscope. 2003;113(10):1827-33.
165. delCharco JO, Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ, Mendenhall NP. Carcinoma of the skin metastatic to the parotid area lymph nodes. Head Neck. 1998;20(5):369-73.
166. Palme CE, O'Brien CJ, Veness MJ, McNeil EB, Bron LP, Morgan GJ. Extent of parotid disease influences outcome in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003;129(7):750-3.
167. Shimm DS, Wilder RB. Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the skin. Am J Clin Oncol. 1991;14(5):383-6.
168. Taylor BW, Jr., Brant TA, Mendenhall NP, Mendenhall WM, Cassisi NJ, Stringer SP, et al. Carcinoma of the skin metastatic to parotid area lymph nodes. Head Neck. 1991;13(5):427-33.
169. Mirali S, Tang E, Drucker AM, Turchin I, Gooderham M, Levell N, et al. Follow-up of Patients With Keratinocyte Carcinoma: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. JAMA Dermatol. 2023;159(1):87-94.
170. Venables ZC, Autier P, Nijsten T, Wong KF, Langan SM, Rous B, et al. Nationwide Incidence of Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in England. JAMA Dermatol. 2019;155(3):298-306.
171. Rose AM, Nicoll KJ, Moinie A, Jordan DJ, Evans AT, Proby CM, et al. Patients with low-risk cutaneous squamous cell carcinoma do not require extended out-patient follow-up. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2017;70(6):852-5.
172. Helvind NM, Brinch-Møller Weitemeyer M, Chakera AH, Hendel HW, Ellebæk E, Svane IM, et al. Stage-Specific Risk of Recurrence and Death From Melanoma in Denmark, 2008-2021: A National Observational Cohort Study of 25 720 Patients With Stage IA to IV Melanoma. JAMA Dermatol. 2023;159(11):1213-22.
173. Khan K, Mykula R, Kerstein R, Rabey N, Bragg T, Crick A, et al. A 5-year follow-up study of 633 cutaneous SCC excisions: Rates of local recurrence and lymph node metastasis. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2018;71(8):1153-8.
174. Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. Arch Dermatol. 2000;136(12):1524-30.
175. Flohil SC, van der Leest RJ, Arends LR, de Vries E, Nijsten T. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior keratinocyte carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2013;49(10):2365-75.
176. Mourouzis C, Boynton A, Grant J, Umar T, Wilson A, Macpheson D, et al. Cutaneous head and neck SCCs and risk of nodal metastasis - UK experience. J Craniomaxillofac Surg. 2009;37(8):443-7.
177. Silva ESD, Tavares R, Paulitsch FDS, Zhang L. Use of sunscreen and risk of melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Dermatol. 2018;28(2):186-201.
178. Ersser SJ, Effah A, Dyson J, Kellar I, Thomas S, McNichol E, et al. Effectiveness of interventions to support the early detection of skin cancer through skin self-examination: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2019;180(6):1339-47.
179. Navarrete-Dechent C, Veness MJ, Droppelmann N, Uribe P. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma and the emerging role of sentinel lymph node biopsy: A literature review. J Am Acad Dermatol. 2015;73(1):127-37.

180. Costantino A, Canali L, Festa BM, Spriano G, Mercante G, De Virgilio A. Sentinel lymph node biopsy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: Systematic review and meta-analysis. Head Neck. 2022;44(10):2288-300.
181. Tejera-Vaquerizo A, García-Doval I, Llombart B, Cañueto J, Martorell-Calatayud A, Descalzo-Gallego MA, et al. Systematic review of the prevalence of nodal metastases and the prognostic utility of sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma. The Journal of dermatology. 2018;45(7):781-90.
182. Baba N, Kato H, Nakamura M, Matsushita S, Aoki M, Fujimoto N, et al. Narrower clinical margin in high or very high-risk squamous cell carcinoma: a retrospective, multicenter study of 1,000 patients. J Dtsch Dermatol Ges. 2022;20(8):1088-99.
183. Yang PF, Veness MJ, Cooper EA, Fox R, Smee RI, Lehane C, et al. Outcomes of patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to the axilla: a multicentre cohort study. ANZ J Surg. 2021;91(5):878-84.
184. Bucknell NW, Gyorki DE, Bressel M, Estall V, Webb A, Henderson M, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma metastatic to the axilla and groin: Outcomes and prognostic factors. Australas J Dermatol. 2022;63(1):43-52.
185. Ruiz ES, Karia PS, Besaw R, Schmults CD. Performance of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 8th Edition vs the Brigham and Women's Hospital Tumor Classification System for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. JAMA Dermatol. 2019;155(7):819-25.
186. Karia PS, Morgan FC, Califano JA, Schmults CD. Comparison of Tumor Classifications for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck in the 7th vs 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual. JAMA Dermatol. 2018;154(2):175-81.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er taget udgangspunkt i de guidelines der foreligger i Appendix 1 og herudover gjort yderligere literatursøgninger hvor det fandtes relevant.

Afgrænsning
Der er ikke inkluderet den medicinske onkologiske behandling af planocellulære karcinomer. Denne retningslinje indeholder ikke omtale af planocellulære cancere omkring anus eller vulva.

Litteraturgennemgang

David Hebbelstrup Jensen har udført den primære litteraturgennemgang og evidensgradering som ses i Appendix 2. Dette er udført og viderebearbejdet i samarbejde med retningslinjegruppen PCC i DHG – Dansk Multidisciplinær Non-Melanom Hudkræft Gruppe.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er udarbejdet i retningslinjegruppen PCC i DHG – Dansk Multidisciplinær Non-Melanom Hudkræft Gruppe.

Interessentinvolvering

Der har ikke været patienter og/eller andre ikke-DMCG'ere involveret i udarbejdelsen

Høring

Denne guideline har været sendt i høring via formanden for DHG's bestyrelse, overlæge Anita Birgitte Gothelf. Den har været sendt til cheflægerne på landets afdelinger inden for dermatologi, onkologi, patologi, plastikkirurgi, Øre/næse/hals sygdomme, øjensygdomme, samt formanden for hver af de respektive specialers praktiserende speciallæger. Der har været givet 1,5 måned til at afgive høringssvar. Efterfølgende har der været afholdt to møder i PCC retningslinjegruppen, hvor alle høringssvar har været diskuteret. Retningslinjen er tilrettet herefter. Der er udfærdiget 2 overordnede svar til dem, som er kommet med høringssvar,1 specielt til de patologiske afdelinger og 1 til de øvrige specialer

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Retningslinjen er fagligt godkendt af DHG.

Administrativ godkendelse:
Retningslinjen er godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet den 5. januar 2026.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Det vurderes ikke at ovenstående vil udløse en betydelig merudgift.

Behov for yderligere forskning

Behov for identifikation af uafhængige risikofaktorer for recidiv, metastaser og overlevelse.
Behov for identifikation af optimale excisionsafstand af alle tumorer.
Behov for undersøgelser af det optimale opfølgningsforløb inklusiv behovet for billeddiagnostik.

Forfattere og habilitet

- Tovholder: Helle Skyum, overlæge, Plastik- og Mammakirurgisk afdeling, Aalborg Universitetshospital. Ingen interessekonflikter
- David Hebbelstrup Jensen, speciallæge i plastikkirurgi, Plastikkirurgisk afdeling Z, Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikter
- Mathias Ørholt, Læge, Afdeling for Plastikkirurgi og Brandsårsbehandling, Rigshospitalet og ekstern lektor, Institut for Cellulær og Molekylær Medicin (ICMM), Københavns Universitet. Ingen interessekonflikter.
- Hanne Primdal, overlæge, Ph.d., Kræftafdelingen, Aarhus universitetshospital. Ingen interessekonflikter
- Ulrikke Lei. overlæge, Ph.d., lektor, Afdeling for Allergi, Hud- og Kønssygdomme, Gentofte Hospital. Ingen interessekonflikter
- Sinem Saritas, 1. reservelæge, Plastik- og Mammakirurgisk afdeling, Aalborg Universitetshospital. Ingen interessekonflikter
- Camilla Lønkvist, Overlæge, Ph.d., Afdeling for kræftbehandling, Herlev og Gentofte Hospital, Herlev. Ingen interessekonflikter
- Henrik Sølvsten, Praktiserende speciallæge i dermatologi, Ph.d., Hudlægecenter Nord, Aalborg. Ingen Interessekonflikter.
- Gabrielle R. Vinding, speciallæge i dermatologi, Ph.d., lektor, Dermatologisk afdeling, Sjællands Universitetshospital. Ingen interessekonflikter
- Linnea Langhans, Speciallæge i plastikkirurgi, Ph.d., Afdeling for Plastikkirurgi og Brandsårsbehandling, Rigshospitalet. Ingen interessekonflikter
- Mikkel Herly, 1. reservelæge, Ph.d., Afdeling for Plastikkirurgi og Brandsårsbehandling, Rigshospitalet og ekstern lektor, Institut for Cellulær og Molekylær Medicin (ICMM), Københavns Universitet. Ingen interessekonflikter
- Giedrius Salkus, Overlæge, Ph.d., Patologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital. Ingen interessekonflikter
- Arnim Schneider, Speciallæge i patologi, Afdelingen for patologi, Rigshospitalet. Ingen interessekonflikter

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering

Retningslinjen planlægges opdateret om 2 år. Retningslinjen er udarbejdet i regi af DHG - Dansk Multidisciplinær Non-Melanom Hudkræft Gruppe.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra Hudkræftdatabasen i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

7. Bilag

Bilag 1 – Retningslinjer

Der er taget udgangspunkt i følgende retningslinjer

Retningslinje	Land	År	Udgiver
Squamous Cell Skin Cancer	USA	2024 (v1. 2024)	NCCN National Comprehensive Cancer Network
Guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma	UK	2020	British Association of Dermatologists
Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma	USA	2017	AAD American Academy of Dermatology
European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma. Part 1: Diagnostics and prevention– Update 2023	Europa	2023	EDF-EADO-EORTC The European Dermatology Forum (EDF) The European Association of Dermato-Oncology (EADO) The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)
European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma. Part 2: treatment – Update 2023	Europa	2023	EDF-EADO-EORTC
SIGN 140 • Management of primary cutaneous squamous cell carcinoma	Scotland	2014	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen disease)	UK	2022	British Association of Dermatologists
Clinical practice guidelines for keratinocyte cancer	Australian	2024 (v1.1, 21-02-2024)	Cancer Council Australia
Definitive and Postoperative Radiation Therapy for Basal and Squamous Cell Cancers of the Skin: An ASTRO Clinical Practice Guideline	USA	2019	ASTRO The American Society for Radiation Oncology
Head and Neck Cancer International Group (HNCIG) Consensus Guidelines for the Delivery of Postoperative Radiation Therapy in Complex Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (cSCCHN)	-	2020	HNCIG Head and Neck Cancer International Group

Bilag 2 – Evidensgennemgang

1. Der anbefales ikke primær befolkningsscreening for kutant planocellulært karcinom (B)

Kvalitet af evidens (Oxford-niveau):

- **Systematisk evidensgennemgang fra Henrikson NB et al. (2023)** [2] viste, at der ikke er nogen direkte evidens for reduktion i PCC-specifik dødelighed eller sygelighed ved generel befolkningsscreening. Fokus i de inkluderede studier har primært været på melanom, og resultaterne er ikke direkte overførbare til PCC. **Oxford niveau 2a.**
- **Tyske SCREEN-studier** (21) med data fra næsten 1,8 millioner individer viste, at screeningsprogrammer ikke førte til tidligere diagnostik af PCC i klinisk relevante stadier eller forbedrede behandlingsresultater. Desuden blev der identificeret risiko for overdiagnostik og falsk positive fund, som kan føre til unødvendige biopsier og procedurer. **Oxford niveau 2a.**
- **Kosteffektivitetsvurderinger** [3] fremhævede, at forebyggelse gennem solbeskyttelseskampagner og uddannelse er langt mere omkostningseffektivt end screening, især når det gælder PCC. **Oxford niveau 2a.**

  Anvendelse af terminologi i anbefalingen: Den anvendte formulering "anbefales ikke" signalerer en moderat grad af sikkerhed baseret på det aktuelle evidensgrundlag (niveau 2a). Den manglende evidens for klare fordele ved screening understøtter ikke en stærk anbefaling (f.eks. med ord som "skal" eller "bør"), men er også klar nok til ikke blot at sige "kan overvejes," da der er flere potentielle skadelige virkninger end fordele.

Evidenstabel

Intervention	Reference	Year	Study Design	Quality of evidence (Oxford/Styrke)	Commentary	Intervention	Comparator Intervention	Patient population	Results (Outcome)
Screening for SCC	Karen J. Wernli et al. *JAMA* (21)	2015	Systematic Review and Evidence Update	Level 2a: Limited evidence from cohort and ecologic studies	Evidence on skin cancer screening for reducing SCC morbidity or mortality is scarce. Focus is primarily on melanoma outcomes.	Visual skin examination	Usual care (no systematic screening)	~360,000 adults screened 19% population coverage in SCREEN study (Germany)	No direct evidence for reduction in SCC-specific morbidity or mortality. Screening led to a reduction in overall melanoma mortality in Germany (48% decrease), but specific SCC outcomes were not directly measured or differentiated. False positives and overdiagnosis concerns noted.
Screening for SCC	Henrikson NB et al. *AHRQ Evidence Synthesis* (20)	2023	Systematic Review and Evidence Update	Ecological and cohort studies: Level 2a	Evidence on skin cancer screening for SCC is indirect and scarce. Focused primarily on melanoma with limited data on SCC-specific outcomes.	Visual skin examination	Usual care (no systematic screening)	German population studies (1.79 million individuals in SCREEN study)	No evidence for reduction in SCC-specific morbidity or mortality. Screening did not show benefit for melanoma

									mortality either. Harms included overdiagnosis and potential for false positives. Evidence lacks direct assessment of SCC outcomes.
Screening and Prevention	Louisa G. Gordon & David Rowell *Eur J Cancer Prev* (22)	2015	Systematic review of cost-effectiveness	Level 2a: Good-quality observational data with economic modelling	Review of the costs of skin cancer (SCC, BCC, melanoma) and cost-effectiveness of prevention and screening interventions globally.	Screening and prevention initiatives	Usual care or no intervention	International populations (16 cost studies, 11 cost-effectiveness studies)	**Costs:** Direct healthcare costs for SCC and BCC are higher than melanoma in most countries. Australia and New Zealand report the highest costs per capita due to high UV exposure. **Cost-effectiveness:** Prevention (e.g., sunscreen, educational campaigns) is highly cost-effective and often cost-saving. Screening benefits SCC indirectly by addressing skin cancer broadly.

2. For patienter med særlig høj risiko – som fx organtransplanterede – anbefales regelmæssig undersøgelse af huden mhp. opsporing af nye primære hudkarcinomer (se separat guideline)

3. Der anbefales generelt histologisk verifikation forud for behandling af planocellulært karcinom (D)

Kvalitet af evidens (Oxford-niveau):

- Den eksisterende evidens er primært baseret på observationsstudier og ekspertkonsensus (Oxford-niveau 5). Der mangler randomiserede kontrollerede studier (RCTs) til at styrke evidensniveauet.

Rationale for biopsi

- Biopsi er afgørende for at sikre korrekt diagnose og behandling, herunder fastlæggelse af tumortype, dybde, og differentieringsgrad.
- Specifikke tumorer (f.eks. basosquamous carcinom, amelanotisk melanom) kræver ofte forskellige behandlingsstrategier og kirurgiske marginer.

Klinisk nytte

- Histologisk verifikation forhindrer under- og overbehandling og er særlig vigtig ved komplekse kirurgiske procedurer som rekonstruktive indgreb.
- Overfladiske biopsier kan overse dybt infiltrerende komponenter, hvorfor repræsentative fuldtykkelsesbiopsier anbefales.

International anbefaling:

- Europæiske retningslinjer og National Comprehensive Cancer Network (NCCN) fremhæver biopsiens betydning for korrekt diagnose og behandlingsplanlægning. Dette inkluderer at identificere højrisikoegenskaber såsom perineural invasion.

Balancen mellem effekt og skadevirkninger

- Fordelene ved at udføre biopsi, som præcis diagnose og behandlingstilpasning, overstiger ulemperne ved potentielle komplikationer som uskøn ardannelse eller smerte.

Anbefalingens formulering:

- Formuleringen "der anbefales generelt" afspejler en stærk anbefaling på trods af et moderat evidensgrundlag. Den giver plads til klinisk skøn i undtagelsestilfælde og understøttes af patienters forventede accept, hvis de informeres korrekt om procedurens nytte og risici.

Evidenstabel

Intervention	Reference	Year	Study Design	Quality of evidence (Oxford/Styrke)	Commentary	Intervention	Comparator Intervention	Patient population	Results (Outcome)
Biopsy Before Treatment	British Association of Dermatologists Guidelines *BAD 2020* (15)	2020	Systematic review of case series	Level 5: Observational data and expert opinion, no RCTs or systematic reviews	Emphasizes pre-treatment biopsy to confirm SCC diagnosis and rule out other tumors (e.g., Merkel cell carcinoma, melanoma) that require different margins or approaches.	Diagnostic biopsy before treatment	No biopsy prior to treatment	Patients with suspected SCC undergoing excision	Biopsy confirms diagnosis and guides surgical margin size. Essential to differentiate SCC from other malignancies. Recommended particularly for complex cases where reconstructive surgery is planned post-excision. No direct RCT data available.
Biopsy Before Treatment	Stratigos AJ et al. *European interdisciplinary guideline on invasive SCC, Part 1* (13)	2023	Expert consensus and literature review	Level 5: Consensus-based guideline using available evidence	Histological confirmation is strongly recommended for all suspected SCCs. Biopsy is critical for accurate diagnosis, treatment planning, and risk stratification.	Pre-treatment biopsy (punch or excisional)	Clinical diagnosis without biopsy	Patients with clinically suspected SCC	Biopsy confirms SCC diagnosis and provides essential information for risk stratification (e.g., depth of invasion, differentiation). Recommended particularly for lesions with unclear clinical features or requiring

									complex management.
Biopsy Before Treatment	NCCN Clinical Practice Guidelines *Version 1.2024* (14)	2023	Expert consensus-based guideline	Level 5: Consensus among experts with support from case reviews	Biopsy is emphasized to confirm SCC diagnosis and guide treatment plans, including determining risk factors and staging prior to surgery.	Pre-treatment biopsy (e.g., punch, shave, excisional)	No biopsy prior to treatment	Patients with suspected SCC	Biopsy aids in definitive diagnosis and staging, critical for determining surgical margins and high-risk features (e.g., perineural invasion, differentiation, depth). Mandatory for unclear or high-risk lesions. Histological confirmation ensures appropriate management.

4. Den endelige patologibeskrivelse af planocellulære karcinomer bør indeholde følgende information (D)

- **Histologisk subtype iht. gældende WHO klassifikation**
- **Differentieringsgrad fra lavt (G3), middel (G2) og højt (G1) differentieret**
- **Tumorinvasionsdybde målt fra stratum granulosum i tilstødende normale epidermis til bunden af tumor jf. AJCC/Europæisk multidisciplinært konsensus.**
- **Dybeste nedvækst (dermis, subcutis, skeletmuskulatur, knogle eller brusk mfl.)**
- **Perineural invasion: Angiv om der forekommer ekstratumoral perineural invasion. Hvis ja, oplys om én eller flere nervegrene synes involveret, og mål den største nervegrens diameter (angives i nærmeste hundrededel af en millimeter).**
- **Om der er observeret lymfatisk/vaskulær invasion**
- **Angivelse af afstand til nærmeste kirurgiske siderand og profunde rand i mm og lokalitet i forhold til evt. topografisk markering af præparatet, hvor tumoren involverer randen eller er i mindre end 1 mms' afstand.**

Kvalitet af evidens (Oxford-niveau):

- Evidensen for anbefalingen er baseret på ekspertkonsensus og guideline-rapporter (Oxford-niveau 5). Der er ingen randomiserede studier, men konsensus er bredt understøttet af klinisk erfaring og retrospektive analyser.

Nødvendige oplysninger i patologibeskrivelsen

- Lokalisation, histologisk subtype, differentieringsgrad, tumortykkelse, invasionsdybde i mm, frie marginer (inkl. afstand i mm), perineural invasion (PNI), og lymfatisk/vaskulær invasion.
- Disse data er afgørende for risikostratificering, behandlingstilpasning og vurdering af prognose.

Internationale retningslinjer:

- Europæiske guidelines: Lægger vægt på en detaljeret patologisk beskrivelse til korrekt stadieinddeling, identifikation af højrisikofaktorer og behandlingsbeslutninger.

Betydning for klinisk praksis:

- Standardiserede patologibeskrivelser reducerer risikoen for utilstrækkelig behandling ved at sikre, at tumoregenskaber og højrisko-faktorer identificeres korrekt. Dette gælder især for aggressive subtyper eller tilfælde med uklar marginstatus.

Balancen mellem effekt og skadevirkninger:

- Der er ingen rapporterede skadevirkninger ved implementering af standardiseret rapportering. Fordelene ved at have en fuldstændig patologibeskrivelse overstiger langt den ekstra indsats.

Anbefalingens formulering:

- Formuleringen "bør indeholde" signalerer, at oplysningerne er essentielle for en præcis diagnostik og behandling, og at der ikke bør være betydelig variation i deres rapportering.

Evidenstabel

Intervention	Reference	Year	Study Design	Quality of evidence (Oxford/Styrke)	Commentary	Intervention	Comparator Intervention	Patient population	Results (Outcome)
Pathology Report	British Association of Dermatologists *BAD Guidelines* (15)	2020	Expert consensus-based guideline	Level 5: Expert review of pathology and clinical outcomes	The guidelines recommend specific pathology data to guide SCC management and ensure complete excision or further treatment.	Standardized pathology reporting	No standardized reporting	Patients undergoing SCC excision	Pathology reports should include tumor differentiation, margin status (clear, close, or involved), perineural invasion, depth of invasion, and lymphovascular invasion. Standardized reporting improves risk stratification, treatment planning, and prognosis.
Pathology Report	Stratigos AJ et al. *European interdisciplinary guideline, Part 1* *(13)*	2023	Consensus-based guideline	Level 5: Expert consensus with literature support	Pathology reports should include standardized details critical for staging, treatment planning, and prognosis.	Detailed pathology reporting	No standardized reporting	Patients with excised SCC lesions	Reports must include tumor thickness, depth of invasion, differentiation grade, margin status, and perineural invasion (PNI). Additional details such as histologic subtype,

									lymphovascular invasion, and nerve caliber for PNI (>0.1 mm) may improve management.

5. Alle planocellulære karcinomer bør risikostratificeres ved hjælp af UICC's TNM-baserede stadieinddeling (version 8) (B)

Kvalitet af evidens (Oxford-niveau):

- Evidensgrundlaget for anbefalingen baserer sig primært på ekspertkonsensus og observationelle studier, herunder systematiske reviews og metaanalyser. Ifølge Oxford-niveauerne vurderes evidensstyrken som niveau 5 for konsensusbaserede retningslinjer og niveau 2a for metaanalyser af observationsstudier.

Begrundelse for risikostratificering:

- Risikostratificering er central for at sikre optimal behandling og opfølgning. En systematisk vurdering af tumorkarakteristika og patientrelaterede risikofaktorer muliggør individualiseret behandling, der tager højde for sandsynligheden for recidiv, metastasering og sygdomsspecifik mortalitet.

Balancen mellem effekt og skadevirkninger:

- Risikostratificering indebærer ingen kendte skadevirkninger. Tværtimod medfører den øget behandlingspræcision, bedre ressourceanvendelse og forbedrede kliniske resultater gennem risikobaseret beslutningstagning.

Anbefalingens formulering:

- Udtrykket "bør risikostratificeres" afspejler bred faglig konsensus om nødvendigheden af denne praksis. Formuleringen understøtter en ensartet og systematisk tilgang til vurdering af tumoregenskaber og patientfaktorer som led i behandlingsplanlægning.

Evidenstabel Risikofaktorer

Intervention	Reference	Year	Study Design	Quality of evidence (Oxford/Styrke)	Commentary	Intervention	Comparator Intervention	Patient population	Results (Outcome)
Risk Stratification	British Association of Dermatologists Guidelines *BAD 2020* (15)	2020	Expert consensus-based guideline	Level 5: Expert consensus, limited observational evidence	Stratification of SCC into low, high, and very high risk is critical to guiding management decisions and ensuring optimal outcomes.	Risk stratification by tumor, patient, and margin factors	No stratification applied	Patients with excised SCC lesions	Stratification includes tumor size, thickness, differentiation, perineural invasion, lymphovascular invasion, margin status, site, and patient immunosuppression status. Proper classification ensures individualized treatment plans and risk-adjusted follow-up strategies.

Risk Stratification	Stratigos AJ et al. *European interdisciplinary guideline, Part 1 (2023)* (13)	2023	Consensus-based guideline	Level 1b/2a: Informed by meta-analysis and prospective cohort studies	Stratification based on tumor-related and patient-related risk factors to optimize treatment and prognosis.	Stratification using clinical and histological risk factors	No stratification applied	Patients with primary and advanced SCC	High-risk features include tumor size >20 mm, thickness >6 mm, poor differentiation, perineural invasion (PNI), desmoplasia, and immunosuppression. Meta-analysis confirms increased risk of local recurrence, metastasis, and disease-specific death with these factors.
Risk Stratification	Zakhem GA et al. *JAMA Dermatology* (37)	2023	Systematic review and meta-analysis	Level 2a: Observational studies pooled with meta-analysis	Identifies key patient and tumor factors associated with poor outcomes and supports their use in stratification systems.	Stratification by high-risk factors (tumor and patient characteristics)	No stratification applied	137,449 patients with SCC across 129 studies	High-risk features include tumor invasion beyond subcutaneous fat, perineural invasion, lymphovascular invasion, tumor thickness (>6 mm), desmoplasia, and immunosuppression. Stratification improves staging, treatment decisions, and prognostication.

Evidenstabel Staging-systemer

	Retningslinjens emne/titel: *PCC – Staging-systemer til risikoklassificering af PCC*								
Forfatter	***År***	***Journal***	***Studiedesign***	***Evidensniveau, Oxford***	***Patient population***	***Undersøgte staging-systemer***	***Undersøgte outcomes***	***Resultater***	***Kommentarer***
Karia (31)	2014	Journal of Clinical Oncology	Single-center retrospektivt kohortestudie, journalbaseret	2B	974 patients (1818 tumors) Eklusion: in situ, anogenitale og øjenlåg	AJCC 7 UICC7 BWH	LR NM DSD	10-års risici AJCC (T1/T2/T3/T4) LR: 0.7,8,82,75 NM: 0.1, 6,78,60 DSD: 0,6,100,100 OS: 54,64,100,100 UICC (T1/T2/T3/T4) LR: 2,7,23,100 NM: 1,3,18,67 DSD: 0.3,3,17,100 OS: 55,60,82,100 BWH (T1/T2a/T2b/T3) LR:0.6,5,21,82 NM: 0.1,3,21,69 DSD:0,1,16,100 OS: 54,58,78,100	Alle modeller har stigende risici i takt med stigende T-stadier. Dog ses stort overlap i AJCC T3/T4. Alle modeller har trinvist faldende antal patienter i de successive T-stadier fraset AJCC med meget få i både T3 og T4. BWH bliver ikke eksternt valideret, da der er et overlap med populationen BWH blev testet på (dvs. der opnås højst temporal validering).
Leus (32)	2022	Journal of Investigative Dermatology Open	Single-center retrospektivt kohortestudie, journalbaseret	2B	748 patients (1087 tumors)	AJCC8 BWH	LR NM DM	5-års risici AJCC (T1/T2/T3/T4) LR: 5,8,17,25 NM: 2, 16, 18, 5 DM: 2, 1, 5, 25	Ikke angivet eksklusionskriterier. 5-års risici med små kontraster og stigning på tværs af T-stadier.

								BWH (T1/T2a/T2b/T3) LR: 4, 11, 2, 25 NM: 1, 15, 18, 41 DM: 2, 3, 4, 17 5-års AUC AJCC: 0.71 BWH: 0.74	Ensartede 5-års AUC mellem AJCC og BWH.
Elaldi (33)	2023	Journal of Clinical Medicine	Single-center retrospektivt kohortestudie, journalbaseret	2B	160 patients (217 tumors) Kun HNcSCC Eksklusion: Metastaser ved debut	AJCC 8 UICC 8 BWH NCCN Kun opdelt i low vs. High-risk (T1/2 vs. T3/4)	LR NM DSD	C-indices AJCC LR+NM+DSD: 0.71 NM: 0.74 UICC LR+NM+DSD: 0.72 NM: 0.71 BWH LR+NM+DSD: 0.68 NM: 0.70 NCCN LR+NM+DSD: 0.52 NM: 0.52	Meget få low-risk i NCCN Betydeligt dårligere performance af NCCN. De øvrige er sammenlignelige.
Stevens (34)	2023	JAMA dermatology	To tertiære centre, retrospektivt kohortestudie, journalbaseret	2B	8727 patients (10196 tumors) Eksklusion: In situ Metastaser ved debut	NCCN	LR NM DM DSD	5-års risici NCCN (Low, high, very-high) LR: 0.8,1.5,9.4 NM:0.1,0.5,7.3 DM: 0.01,0.1,3.9 DSD: 0.1,0.5,10.5	Lille kontrast mellem low- og high-risk grupperne og begrænset risiko for very-high risk gruppen.

Forkortelser: LR, lokalrecidiv; NM, nodale metastaser, DM; fjern metastaser, DSD, Disease-specific death; OS, overall survival; HNcSCC, Head and neck cutaneous squamous cell carcinoma

Evidenstabel Risikofaktorer

'	Retningslinjens emne/titel: *PCC – Histopatologiske risikofaktorer*								
Forfatter	***År***	***Journal***	***Studiedesign***	***Evidensniveau, Oxford***	***Patient population***	***Undersøgte risikofaktorer***	***Undersøgte outcomes***	***Resultater***	***Kommentarer***
Karia (31)	2014	Journal of Clinical Oncology	Retrospektivt kohortestudie, journalbaseret	2B	974 patients (1818 tumors) Eklusion: in situ, anogenitale og øjenlåg	Anatomical location Invasion depth Differentiation Perineural/intravascular invasion Clinical tumor size Immunosuppression	LR Nodal metastasis DSD OS	**Øget risiko for lokalrecidiv:** Clinical tumor size >20mm Poor differentiation Invasion beyond subcutaneous fat Ear **Øget risiko for metastaser:** Clinical tumor size >20mm Poor dedifferentiation Invasion beyond subcutaneous fat **Øget risiko for DSD:** Clinical tumor size >20mm	Uklart hvordan metastaser allokeres til primærtumor. Bruger stepwise-modelselektion og derfor risiko for bias i final model. Ingen håndtering af multiple tumorer eller recurrent events.

								Poor differentiation Invasion beyond subcutaneous fat Ear	
Brougham (55)	2012	Journal of Surgical Oncology	Retrospektivt kohortestudie, journalbaseret	2B	6164 patients (8997 tumors) Periode: 1997-2007 Ekslusion: anogenitale palmare/ plantare SCC	Age Sex Anatomical location Maximum diameter Differentiation Perineural/intra vascular invasion	MFS	**Øget risiko for metastase+død:** Age Perineural invasion Cheek, ear, lip, scalp Poor differentiation Tumor size, pr. 10 mm	Stor sample size, men brugen af MFS gør at associationerne i høj grad afhænger af overall survival. Ingen håndtering af multiple tumorer eller recurrent events.
Clayman (44)	2005	Journal of Clinical Oncology	Prospektivt, inception cohort study	1b	210 patients (277 tumors) Eksklusion: In situ	Age Recurrent SCC Invasion beyond subcutis PNI Extracapsular extension No positive lymph nodes Tumor diameter Thickness	DSD	**Øget risiko for DSD:** Invasion udover subcutis PNI Tumordiameter >4cm Tykkelse >7mm	Prospektivt med to patologer til at vurdere risikofaktorer. Kun DSD som outcome. Ingen håndtering af multiple tumorer eller recurrent events.
Brantsch (39)	2007	Lancet Oncology	Retrospektivt kohortestudie, journalbaseret	2B	N=615 patients (615 tumors) Periode: 1990-2001 Ekslusion: In situ Mb. Bowen Aktinisk keratose Keratoakantom	Thickness Horisontal diameter Poor differentiation Desmoplastic growth Anatomical location Number of SCCs Immunosuppression	LrFS MFS	**Øget risiko for LR+død:** Tumor thickness Desmoplasia Diameter Differentiation **Øget risiko for metastase+død:** Tumor thickness Diameter Tumor site (ear) Immunosuppression	Få events (ca. 25), så de observerede associationer afhænger i høj grad af overall survival. Risiko for overfitting og tilfældige fund grundet anvendelse af stepwise regression og manglende validering. Ingen håndtering af multiple tumorer eller recurrent events.
Haisma (43)	2016	JAAD	Retrospektivt kohortestudie, journalbaseret	2B	336 patients (545 tumors) Kun HNcSCC i perioden 2000-2012 Eksklusion: in situ	Age Sex Immunosuppression Anatomical location Sun-exposed location Tumor diameter Differentiation Thickness	lnMFS	**Øget risiko for lnMetastasis + død:** Ear Diameter >50 mm Poor differentiation Thickness > 6mm	Brede CI, brug af stepwise regression. Ingen håndtering af multiple tumorer eller recurrent events.

						PNI/IV Margin status			

Forkortelser: LR, lokalrecidiv; DSD, Disease-specific death; OS, overall survival; SE, standard error; LrFS, Local recurrence-free survival; MFS, metastasis-free survival; lnMFS, lymph node-free survival; HNcSCC, Head and neck cutaneous squamous cell carcinoma

6. Der bør foretages palpation af regionale lymfeknuder, og ved suspicio bør der udføres ultralyd med efterfølgende biopsi, hvis ultralyden også vækker mistanke (C)

Oxford-niveau for evidens:

- Anbefalingen er primært baseret på ekspertkonsensus fra internationale guidelines og enkelte observationsstudier. **Oxford-niveau 5**.
- Diagnostiske studier (**niveau 2b**) understøtter ultralydens højere følsomhed sammenlignet med palpation, men med begrænset generaliserbarhed.

Evidensens styrke og relevans:

- **Ekspertkonsensus (niveau 5):** Guidelines fra NCCN, BAD og EADO fremhæver vigtigheden af lymfeknudeevaluering for korrekt staging og behandlingsplanlægning. Dette inkluderer palpation, ultralyd, og biopsi ved mistanke.
- **Diagnostiske studier (niveau 2b):** En retrospektiv kohorteanalyse af Tokez et al. dokumenterede ultralydens sensitivitet (91%) og negative prædiktive værdi (NPV, 99%) i sammenligning med palpation (sensitivitet 50%, specificitet 96%) for højrisiko-PCC, hvilket understøtter dens anvendelse.

Begrundelse for evidensens kvalitet:

- **Fordele**: Diagnostiske studier som Tokez et al. bidrager med målbare resultater om sensitivitet og specificitet, hvilket styrker anbefalingens videnskabelige grundlag. Ekspertkonsensus fra retningslinjer sikrer relevans i klinisk praksis.
- **Begrænsninger**: Studierne er retrospektive med potentiale for bias. Manglen på randomiserede kontrollerede studier (RCT'er) begrænser evidensgraden.

Betydning for klinisk praksis:

- Kombinationen af palpation, ultralyd, og biopsi øger sandsynligheden for tidlig påvisning af metastaser og præcis staging.
- Ved mistanke om lymfeknudemetastaser hjælper finnålsaspirationscytologi (FNAC) eller ultralydsvejledt grovnålsbiopsi med at bekræfte malignitet. Tidlig diagnosticering påvirker både behandlingsbeslutninger og prognose.

Fordele ved ultralyd:

- Ultralydundersøgelse øger følsomheden betydeligt til at identificere lymfeknudemetastaser sammenlignet med palpation alene, men på bekostning af flere falsk-positive resultater (PPV 29%).
- Biopsier minimerer risikoen for fejl ved at bekræfte mistænkelige fund på ultralyd.

Anbefalingens formulering:

- Anvendelsen af "bør foretages" signalerer nødvendigheden af en systematisk tilgang til lymfeknudeevaluering, baseret på den samlede evidens for metodernes sensitivitet og deres betydning for prognosen.

Evidenstabel

Intervention	Reference	Year	Study Design	Quality of evidence (Oxford/Styrke)	Commentary	Intervention	Comparator Intervention	Patient population	Results (Outcome)
Lymph Node Evaluation	Stratigos AJ et al. *European interdisciplinary guideline, Part 1 (2023)* (13)	2023	Consensus-based guideline	Level 5: Expert opinion, informed by limited observational studies	Palpation, ultrasound, and biopsy for suspicious regional lymph nodes are critical for accurate staging and management of SCC.	Palpation, ultrasound, and biopsy	No lymph node evaluation performed	Patients with invasive cSCC and/or high-risk features	Palpation identifies suspicious nodes; ultrasound increases sensitivity for metastasis. Biopsy (e.g., fine-needle aspiration) confirms malignancy. Recommended for patients with high-risk SCC, as timely detection of metastases impacts staging and treatment decisions.
Lymph Node Evaluation	British Association of Dermatologists Guidelines *BAD 2020* (15)	2020	Consensus-based guideline	Level 5: Expert opinion and indirect observational data	Palpation and imaging (ultrasound) are recommended to assess lymph nodes in patients with high-risk SCC, with biopsy for suspicious findings.	Palpation, ultrasound, and biopsy	No lymph node evaluation performed	Patients with suspected regional metastasis from SCC	Palpation detects gross abnormalities; ultrasound increases sensitivity for early metastasis. Fine-needle aspiration biopsy (FNAB) or core biopsy confirms malignancy. These steps ensure accurate staging and improve treatment planning.
Lymph Node Evaluation	NCCN Clinical Practice Guidelines *Version 1.2024* (14)	2023	Consensus-based guideline	Level 5: Expert opinion with limited observational data	Palpation, imaging (ultrasound), and biopsy are recommended for suspicious regional lymph nodes to confirm malignancy and guide treatment.	Palpation, ultrasound, and biopsy	No lymph node evaluation performed	Patients with suspected regional metastasis from SCC	Palpation detects gross abnormalities; ultrasound increases sensitivity. Fine-needle aspiration biopsy (FNAB) or core biopsy confirms malignancy. Emphasized for staging high-risk patients and directing further management.

Lymph Node Evaluation	Matthew Fox et al. *J Am Acad Dermatol* (93)	2019	Retrospective review and expert consensus	Level 5: Expert opinion informed by limited observational data	Recommendations for nodal staging emphasize palpation, imaging, and biopsy to detect early metastases and guide management.	Palpation, ultrasound, and biopsy	No lymph node evaluation performed	Patients with HRcSCC, particularly BWH T2b or T3	Early imaging (ultrasound or CT) improves sensitivity for detecting nodal metastases. Fine-needle aspiration or core biopsy confirms diagnosis. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) is suggested for micrometastatic disease in high-risk cases.
Lymph Node Evaluation	Selin Tokez et al. *JAMA Dermatology* (94)	2022	Diagnostic accuracy study with retrospective cohort	Level 2b: Retrospective diagnostic study with established metrics	Evaluated the sensitivity and specificity of clinical examination and ultrasonography for detecting lymph node metastasis in high-risk SCC.	Palpation, ultrasonography, and biopsy	Clinical palpation alone	246 high-risk head and neck SCCs across 233 patients	Ultrasonography was more sensitive (91%) than clinical examination (50%). Specificity was higher for clinical examination (96%) compared to ultrasonography (78%). Ultrasonography had high NPV (99%) but low PPV (29%) with a high false-positive rate. Biopsy confirmed nodal metastasis.

7. Ultralydsundersøgelse af regionale lymfeknuder skal overvejes hos patienter med UICC T3/T4 planocellulært karcinom, selv i fravær af klinisk mistanke om metastasering (C)

Oxford-niveau for evidens:

- Evidensen stammer primært fra **ekspertkonsensus** (Oxford level 5) i internationale guidelines som NCCN, BAD og europæiske guidelines (Oxford-niveau 5) samt observationsdata og metaanalyser (niveau 2a).
- Metaanalyser af diagnostiske studier, såsom de Bondt et al., bidrager med højere evidensniveau (niveau 2a) og viser ultralydens præcision i detektion af subkliniske lymfeknudemetastaser.

Evidensens styrke og begrænsninger:

- **Styrker**: Ultralyd kombineret med biopsi (f.eks. finnålsaspiration, USgFNAC) har vist høj diagnostisk præcision i metaanalyser og observationsstudier. Dette styrker anbefalingen om billeddiagnostik for højrisikopatienter selv uden kliniske tegn på metastaser.
- **Begrænsninger:** Studier er ofte retrospektive og fokuserer på diagnostisk præcision frem for langsigtede patientresultater som overlevelse eller behandlingsændringer. Mange studier omfatter

hoved- og halsplanocellulære karcinomer (HNSCC) frem for kutane karcinomer (PCC), hvilket kan begrænse overførbarheden.

Fordele ved ultralyd:

- Ultralyd har høj følsomhed (87 %) og specificitet (86 %) til diagnostik af lymfeknudemetastaser. USgFNAC har endnu højere diagnostisk præcision med en AUC på 0,98 og diagnostisk oddsratio (DOR) på 260 sammenlignet med CT og MRI.
- Subkliniske metastaser blev påvist i 30 % af højrisikopatienter i en retrospektiv undersøgelse, hvor 21 % af tilfældene blev detekteret med ultralyd uden der var en klinisk mistanke om metastaser.

Internationale guidelines:

- **NCCN** og **BAD** anbefaler ultralyd for højrisikopatienter uden klinisk mistanke om metastaser for at identificere subkliniske metastaser og guide behandlingen.
- **Europæiske guidelines** angiver, at billeddiagnostik bør overvejes for højrisikopatienter (f.eks. **AJCC T3/T4 og BWH T2b/T3**), selvom de specifikke kriterier for højrisiko ikke altid er klart defineret.

Effekt på klinisk praksis:

- Anvendelse af ultralyd til højrisikopatienter forbedrer detektion af lymfeknudemetastaser og ændrer behandlingsplaner i op til 24 % af tilfældene. Tidlig påvisning af subklinisk metastase kan føre til mere aggressiv behandling eller tættere opfølgning, hvilket potentielt forbedrer prognosen.

Balancen mellem effekt og skadevirkninger:

- Ultralyd er en ikke-invasiv og præcis metode til at identificere lymfeknudemetastaser. De potentielle ulemper inkluderer falsk-positive fund, der kan føre til unødvendige biopsier, men dette afbalanceres af den høje prædiktive værdi og mulighed for tidlig intervention.

Anbefalingens formulering:

- Anvendelsen af "skal overvejes" reflekterer en balanceret tilgang baseret på eksisterende evidens. Formuleringen understreger, at billeddiagnostik kan være værdifuld i udvalgte højrisikotilfælde uden klinisk mistanke.

Evidenstabel

Intervention	Reference	Year	Study Design	Quality of evidence (Oxford/Styrke)	Commentary	Intervention	Comparator Intervention	Patient population	Results (Outcome)
Ultrasound for Lymph Nodes	NCCN Clinical Practice Guidelines *Version 1.2024* (14)	2023	Consensus-based guideline	Level 5: Expert opinion informed by observational data	Ultrasound is recommended for high-risk SCC patients even with normal palpation to detect subclinical metastasis. Biopsy is performed if abnormalities are found.	Ultrasound and biopsy for high-risk patients	Clinical exam without ultrasound	Patients with high-risk SCC and normal lymph node palpation	Ultrasound increases sensitivity for detecting nodal involvement compared to palpation alone. Biopsy (FNA or core) confirms suspected malignancy. Recommended for accurate staging and treatment planning in high-risk patients. Evidence is based on expert consensus.

Ultrasound for Lymph Nodes	Stratigos AJ et al. *European interdisciplinary guideline, Part 1 (2023)* (13)	2023	Consensus-based guideline	Level 5: Expert opinion, informed by limited observational data	Ultrasound recommended even with normal palpation for high-risk SCC to detect subclinical metastases. Biopsy is advised if abnormalities are detected.	Ultrasound and biopsy for high-risk SCC	No ultrasound unless nodes are palpable	Patients with high-risk SCC and normal lymph node palpation	Ultrasound improves sensitivity for detecting occult lymph node metastasis. Biopsy (FNA or core biopsy) confirms suspicious findings. Clinical benefit includes improved staging accuracy and personalized treatment planning. Recommendations based on expert consensus.
Ultrasound for Lymph Nodes	British Association of Dermatologists Guidelines *BAD 2020* (15)	2020	Consensus-based guideline	Level 5: Expert opinion with limited observational data	Ultrasound is recommended for high-risk SCC patients even with normal lymph node palpation to detect subclinical metastases. Biopsy is indicated for abnormalities. Ultrasound and biopsy for high-risk	Ultrasound and biopsy for high-risk SCC	Clinical palpation only	Patients with high-risk SCC and normal lymph node palpation	Ultrasound increases sensitivity for detecting occult nodal metastasis. Biopsy (FNA or core) confirms suspicious findings. Improves staging accuracy and facilitates tailored treatment plans. Recommendations are based on expert consensus and observational studies.
Ultrasound for Lymph Nodes	R.B.J. de Bondt et al. *European Journal of Radiology* (96)	2007	Meta-analysis of diagnostic studies	Level 2a: Diagnostic performance data meta-analyzed	Ultrasound and ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology (USgFNAC) demonstrated high sensitivity and specificity in detecting lymph node metastases compared to CT and MRI.	Ultrasound and USgFNAC	CT or MRI	Patients with head and neck SCC	USgFNAC showed the highest diagnostic accuracy (AUC = 0.98, DOR = 260). Ultrasound alone had high sensitivity (87%) and specificity (86%), outperforming CT (81% sensitivity, 76% specificity) and MRI (81% sensitivity, 63% specificity).
Ultrasound for Lymph Nodes	Jacqueline M. Maher et al. *JAMA Dermatology* (97)	2020	Retrospective cohort study	Level 2b: Observational data from a single-center study	Ultrasound with or without biopsy is emphasized for detecting subclinical lymph node metastases in high-risk SCC patients. Recommendations extend to baseline and surveillance imaging.	Ultrasound for baseline and surveillance imaging	Clinical examination only	Patients with high-risk SCC (BWH T2b/T3)	Ultrasound and imaging detected subclinical disease in 21% of cases. Surveillance imaging identified 56% of these, emphasizing its role in early detection. Management was altered in 24% of cases based on imaging results.
Ultrasound for Lymph Nodes	Schmitt AR et al. *JAMA Dermatology* (98)	2014	Meta-analysis and case series review	Level 2a: Meta-analysis of diagnostic data	Ultrasound combined with fine-needle aspiration biopsy (FNAB) improves detection of subclinical lymph node metastasis in high-risk SCC patients.	Ultrasound for high-risk cases	No ultrasound performed	High-risk SCC cases based on AJCC or alternative staging criteria	The AJCC T2 lesions >2 cm showed a 11.9% rate of positive sentinel lymph node biopsy (SLNB), supporting imaging for metastasis detection. The

									alternative staging system identified 29.4% positive SLNB in T2b lesions. Imaging guided further diagnostic and treatment strategies.

8. Yderligere billeddiagnostik bør overvejes ved mistanke om indvækst i dybere strukturer (C)

Oxford-niveau for evidens:

- Evidensen er primært baseret på **ekspertkonsensus** fra internationale guidelines (NCCN, BAD, Stratigos et al.), understøttet af observationsstudier og retrospektive analyser (**niveau 5**).
- Nogle studier, som Karia et al. og Williams et al., bidrager med systematiske analyser og observationsdata (**niveau 2a/2b**), der demonstrerer fordelene ved billeddiagnostik for at identificere og planlægge behandling af dybt infiltrerende tumorer.

Evidensens styrke og begrænsninger:

- **Styrker:** Metaanalyser og observationsstudier dokumenterer, at billeddiagnostik som CT og MR forbedrer påvisning af dyb invasion, perineural spredning og knogleinvolvering, hvilket sikrer bedre kirurgisk planlægning og staging.
- **Begrænsninger:** De fleste data er baseret på retrospektive studier eller klinisk erfaring, hvilket begrænser den kausale evidens. Patientpopulationerne er ofte blandede (f.eks. PCC og BCC), hvilket kan reducere specifik relevans for kutane PCC.

Internationale anbefalinger:

- **NCCN:** Anbefaler MR med kontrast ved mistanke om perineural eller bløddelsinvasion og CT for knogleinvolvering. PET-CT overvejes ved mistanke om fjernmetastaser.
- **BAD:** Understreger vigtigheden af billeddiagnostik for at sikre korrekt vurdering af tumorens dybde og omfang samt optimering af kirurgiske marginer.
- **EADO:** Anbefaler billeddiagnostik for patienter med kliniske tegn på dyb invasion eller avanceret sygdom, især ved lokalavancerede PCC som AJCC T3/T4 og BWH T2b/T3.

Effekt på klinisk praksis:

- Billeddiagnostik ændrede behandlingsplanen i 33 % af tilfældene i retrospektive kohorter, især for højrisiko og avancerede tumorer. Dette inkluderer valg af kirurgiske marginer og behov for adjuverende behandling.
- MR er foretrukket til bløddels- og nerveinvolvering, mens CT er optimal for knogleinvasion. PET-CT anvendes til fjernmetastaseudredning, især ved avanceret sygdom.

Diagnostisk præcision:

- MR har høj sensitivitet for perineural spredning og bløddelsinvasion, mens CT er mere præcis til vurdering af knogleskader. Retrospektive analyser viser, at billeddiagnostik korrelerer med bedre behandlingsresultater og præcise prognoser.

Balancen mellem effekt og potentielle skadevirkninger:

- Billeddiagnostik kan medføre unødvendige procedurer i tilfælde af falsk-positive fund, men dette opvejes af fordelene ved præcis staging, forbedret behandlingstilpasning og reduceret risiko for recidiv eller undertreatment.

Anbefalingens formulering:

- Formuleringen "bør overvejes" afspejler en balanceret tilgang, hvor billeddiagnostik anbefales i specifikke tilfælde baseret på kliniske tegn eller højrisikoegenskaber, hvilket sikrer målrettet brug.

Evidenstabel

Intervention	Reference	Year	Study Design	Quality of evidence (Oxford/Styrke)	Commentary	Intervention	Comparator Intervention	Patient population	Results (Outcome)
Imaging for Deeper Structures	NCCN Clinical Practice Guidelines *Version 1.2024* (14)	2023	Consensus-based guideline	Level 5: Expert opinion informed by observational data	Imaging (MRI with contrast preferred) is recommended if invasion into deeper structures, such as bone or major nerves, is suspected.	MRI with or without contrast	No imaging or palpation alone	Patients with locally advanced or very-high-risk SCC	MRI is preferred for suspected perineural or nerve involvement, while CT is suggested for suspected bone invasion. Imaging helps delineate tumor boundaries, facilitates surgical planning, and improves treatment strategies.
Imaging for Deeper Structures	Stratigos AJ et al. *European interdisciplinary guideline, Part 1 (2023)* (13)	2023	Consensus-based guideline	Level 5: Expert opinion with limited observational data	Imaging (e.g., MRI or CT) is recommended for patients with suspected deep invasion into critical structures such as muscle, bone, or nerves.	MRI or CT for suspected deep invasion	Clinical examination only	Patients with locally advanced SCC	MRI is preferred for soft tissue and nerve involvement; CT is useful for bone invasion. Imaging facilitates accurate staging, surgical planning, and risk stratification. Recommendations are based on expert consensus.
Imaging for Deeper Structures	British Association of Dermatologists Guidelines *BAD 2020* (15)	2020	Consensus-based guideline	Level 5: Expert opinion informed by limited observational data	Imaging (MRI or CT) is recommended for suspected invasion into deep structures, such as bone or nerves, based on clinical signs.	MRI or CT for suspected deep invasion	Clinical examination only	Patients with locally advanced SCC or concerning clinical features	MRI is the preferred modality for detecting soft tissue and nerve involvement; CT is preferred for bone invasion. Imaging ensures accurate staging and aids in surgical and oncologic planning. Recommendations are based on clinical expertise.
Imaging for Deeper Structures	Deborah MacFarlane et al. *J Am Acad Dermatol* (100)	2017	Narrative review and expert opinion	Level 5: Expert opinion informed by clinical scenarios and practical experience	Imaging modalities (MRI, CT, PET-CT) are emphasized for cases with suspected invasion into deep structures such as bone, muscle, or nerves.	MRI, CT, PET-CT for advanced SCC	No imaging or visual examination	Patients with nonmelanoma skin cancer, including SCC	CT is preferred for bony involvement; MRI is ideal for soft tissues and perineural spread. PET-CT can detect hypermetabolic tumors and distant metastases. Imaging facilitates treatment planning

									and improves detection of extracutaneous spread.
Imaging for Deeper Structures	Tatyana R. Humphreys et al. *J Am Acad Dermatol* (101)	2017	Narrative review with clinical case reports	Level 5: Expert opinion based on clinical experience and observational data	Imaging (CT and MRI) is recommended for assessing soft tissue, perineural invasion, and bony involvement in high-risk or advanced SCC cases.	CT and MRI for structural imaging	Clinical examination only	Patients with high-risk or advanced SCC	CT scans are effective for evaluating bone invasion; MRI is superior for soft tissue and perineural involvement. Imaging facilitates surgical planning and enhances staging accuracy. Recommendations are based on expert consensus and limited data.
Imaging for Deeper Structures	Pritesh S. Karia et al. *JAMA Dermatology* (99)	2017	Systematic review and pooled analysis	Level 2a: Pooled data from multiple observational studies	Imaging (MRI or CT) is essential for cases with suspected perineural or deep invasion to assess tumor extent and plan further treatment.	MRI or CT for deeper structure involvement	Clinical examination onl	Patients with SCC and clinical or incidental perineural invasion (PNI)	MRI demonstrated a high sensitivity for detecting perineural spread. Recommendations include radiologic follow-up for CPNI cases, particularly for identifying the full extent of disease in aggressive presentations. Data indicate imaging improves staging and outcomes.
Imaging for Deeper Structures	Lorna Sohn Williams et al. *International Journal of Radiation Oncology* (72)	2001	Retrospective cohort study	Level 2b: Observational data with imaging analysis	CT and MRI are critical for detecting perineural invasion (PNI) and guiding treatment in SCC patients with suspected deep invasion. Imaging findings are strongly associated with prognosis and treatment outcomes.	CT and MRI for perineural spread	Clinical evaluation alone	Patients with SCC or BCC showing suspected PNI	Imaging-positive patients had significantly worse 5-year survival (50%) than imaging-negative patients (86%, p = 0.048). Greater PNI volume and central location correlate with poorer outcomes. Imaging enhances radiation and surgical planning.
Imaging for Deeper Structures	Emily Stamell Ruiz et al. *J Am Acad Dermatol* (70)	2017	Retrospective cohort study	Level 2b: Observational study with adjusted analysis	Imaging (CT, MRI, PET/CT) for staging and treatment planning significantly influences outcomes in high-stage SCC	Imaging for suspected deep invasion	No imaging performed	Patients with high-stage SCC (BWH T2b/T3) n = 98	Imaging altered management in 33% of cases, including surgical approach and adjuvant therapy. Imaging patients had significantly lower disease-related outcomes (DRO) compared to non-imaged patients (20% vs 42%, p = 0.028). Imaging allowed earlier intervention for aggressive disease.

9. Sentinel node-biopsi anbefales ikke til patienter med kutant planocellulært karcinom (B)

Oxford-niveau for evidens:

- Evidensen stammer fra **ekspertkonsensus** (Oxford niveau 5) og observationsstudier, med nogle metaanalyser (**niveau 2a**). Disse data viser ingen klar klinisk fordel ved SNB for patienter med PCC.

Evidensens styrke og begrænsninger:

- **Styrker:** Metaanalyser som Schmitt et al. og Navarrete-Dechent et al. samler data fra flere studier og dokumenterer SNBs diagnostiske potentiale til at detektere subkliniske metastaser hos højrisikopatienter.
- **Begrænsninger:** Studier viser ingen signifikant forbedring i overlevelse eller reduktion af recidiv ved brug af SNB. Data er præget af små prøvestørrelser, retrospektive design og manglende randomiserede kontrollerede studier.

Internationale anbefalinger:

- **Britiske og europæiske guidelines:** SNB anbefales generelt ikke, undtagen som en del af forskningsprotokoller, da dens kliniske nytte ikke er fastslået.
- **NCCN-guidelines:** Anbefaler SNB kun til patienter med recidiverende tumorer eller flere højrisikofaktorer, såsom AJCC T3/T4 eller BWH T2b/T3 stadier.

Diagnostisk værdi af SNB:

- Positive SNB-fund varierer afhængigt af tumorkarakteristika (f.eks. tykkelse, størrelse, højrisikofaktorer) og er rapporteret mellem 7 % og 21 % i højrisikogrupper.
- SNB har høj præcision til at identificere sentinel lymfeknuder (identifikationsrate >98 %), men dens kliniske nytteværdi er begrænset af falsk-negative fund og manglende overlevelsesfordele.

Kliniske resultater:

- En retrospektiv undersøgelse af 720 patienter viste, at SNB ikke signifikant reducerede tumorspecifikke dødsfald eller hyppigheden af metastaser sammenlignet med observation efter tre års opfølgning.
- Patienter med positiv SNB har ofte højere recidivrater og lavere sygdomsspecifik overlevelse end patienter med negativ SNB, hvilket rejser tvivl om procedurens prognostiske nytte.

Balancen mellem effekt og potentielle skadevirkninger:

- SNB kan identificere subkliniske metastaser, men den manglende påvirkning på kliniske resultater som overlevelse og recidiv reducerer dens værdi.
- Falsk-negative fund og komplikationer relateret til unødvendige indgreb eller overbehandling kan skabe unødig patientbelastning.

Anbefalingens formulering:

- Formuleringen "anbefales ikke" afspejler den samlede vurdering af evidens, hvor SNBs begrænsede kliniske fordel ikke opvejer dens risici og usikkerheder i rutinemæssig brug.

Evidenstabel

Intervention	Reference	Year	Study Design	Quality of evidence (Oxford/Styrke)	Commentary	Intervention	Comparator Intervention	Patient population	Results (Outcome)
Sentinel Node Biopsy (SNB)	British Association of Dermatologists *BAD 2020 Guidelines* (15)	2020	Consensus-based guideline	Level 5: Expert opinion, supported by limited observational data	Sentinel node biopsy (SNB) is not routinely recommended for cSCC due to lack of evidence supporting survival benefit or recurrence reduction.	SNB is not recommended	Routine SNB for all cSCC patients	Patients with cSCC across all risk profiles	Evidence suggests that while SNB may detect subclinical metastases, no significant improvement in survival or recurrence outcomes has been demonstrated. The recommendation emphasizes that SNB is not indicated as a routine diagnostic procedure for cSCC.
Sentinel Node Biopsy (SNB)	Stratigos AJ et al. *European interdisciplinary guideline, Part 1 (2023)* (13)	2023	Consensus-based guideline	Level 5: Expert opinion based on limited data	SNB is not routinely recommended for cSCC as evidence supporting its clinical benefit is limited, and outcomes do not demonstrate improvement in survival.	SNB is not recommended	Routine SNB for cSCC patients	Patients with cSCC across risk profiles	While SNB may detect micrometastases, evidence does not indicate survival or recurrence benefits in cSCC cases. SNB may be selectively considered in research settings for further evaluation of its role in cSCC management.
Sentinel Node Biopsy (SNB)	NCCN Guidelines Version 1.2024 (14)	2023	Consensus-based guideline	Level 5: Expert opinion with limited observational data	SNB is selectively recommended for very-high-risk cSCC patients with multiple risk factors or recurrent tumors; not routinely indicated for general cSCC management.	SNB is considered for very-high-risk cases	Routine SNB for all cSCC patients	Patients with very-high-risk cSCC or recurrent disease	SNB may detect micrometastases in high-risk patients; however, evidence for improved survival or recurrence reduction remains insufficient. SNB is recommended only under specific conditions after multidisciplinary evaluation.
Sentinel Node Biopsy (SNB)	Cristián Navarrete-Dechent et al. *J Am Acad Dermatol* (179)	2015	Systematic review and meta-analysis	Level 2b: Pooled data from multiple studies	SNB has been used to detect occult nodal metastasis in HRcSCC. However, its impact on survival or recurrence remains inconclusive, and there is a lack of clear-cut recommendations.	SNB for HRcSCC cases	Routine SNB for all cSCC patients	Patients with high-risk cSCC and various risk factors	Overall positive SNB rate was 13.9%, with a false-negative rate of 4.6%. However, survival benefits or reduction in recurrence due to SNB remain uncertain. Further evidence from larger trials is needed to establish its clinical role
Sentinel Node Biopsy (SNB)	Amy Simon Ross et al. *Dermatologic Surgery* (77)	2006	Systematic review of case reports and series	Level 5: Expert opinion with aggregated observational data	SNB detects subclinical lymph node metastases with low false-negative rates in high-risk SCC, but survival benefits remain unproven.	SNB in high-risk cSCC cases	No SNB performed	Patients with high-risk cSCC and no clinical nodal metastases	Positive sentinel lymph nodes (SLNs) were detected in 21% of nonanogenital cSCC cases. False-negative rates were 5% for nonanogenital SCC. SNB demonstrates low morbidity but requires prospective controlled trials to

									validate survival benefit.
Sentinel Node Biopsy (SNB)	Adam R. Schmitt et al. *JAMA Dermatology* (98)	2014	Meta-analysis of observational studies	Level 2a: Pooled analysis of data from multiple case series	SNB detects occult nodal metastases in high-risk cSCC cases but lacks robust evidence supporting its impact on survival or recurrence.	SNB for high-risk cSCC cases	No SNB performed	130 patients with high-risk cSCC undergoing SNB	12.3% of patients had positive SLNB findings. T2 lesions (>2 cm) accounted for the majority of positive cases (11.2% in AJCC T2). Alternative staging identified 29.4% positivity in T2b lesions. Evidence suggests SNB can aid in stratifying high-risk patients, but clinical benefit remains unclear.
Sentinel Node Biopsy (SNB)	Andrea Costantino et al. *Head & Neck Journal* (180)	2022	Systematic review and meta-analysis	Level 2a: Meta-analysis of prospective and retrospective data	SNB is feasible with a high sentinel lymph node (SLN) identification rate but demonstrates limited utility due to low positive rate and significant regional recurrence after negative SNB.	SNB for high-risk cSCCHN	No SNB performed	705 patients with clinically node-negative high-risk head and neck cSCC	SLN identification rate was 98.8%, but SLNB positive rate was 5.6%. Regional recurrence rate after negative SNB was 2.9%. High SLN identification rates support feasibility; however, limited clinical benefit necessitates further study.
Sentinel Node Biopsy (SNB)	Antonio Tejera-Vaquerizo et al. *The Journal of Dermatology* (181)	2018	Systematic review and meta-analysis	Level 2a: Pooled data from multiple studies	SNB detects subclinical lymph node metastases in cSCC but shows limited predictive or prognostic utility. Recommendations for routine use are unclear.	SNB for staging in high-risk cSCC	Observation only	566 patients undergoing SNB for cSCC	The pooled positivity rate for SNB was 7.9% (95% CI: 5.2–10.6%). Studies lacked consistent risk stratification criteria, and no improvement in survival was evident. A false-negative rate of 3.9% was reported. Further research is needed to validate its utility.

10. Patienter med komplekse tilfælde af kutane planocellulære karcinomer bør vurderes i tværfagligt forum (MDT) (D)

11. Hos patienter med resektabelt planocellulært karcinom er kirurgisk excision førstevalget (B)

Oxford-niveau for evidens:

- Evidensen er baseret på **ekspertkonsensus** (niveau 5) og observationsstudier, herunder metaanalyser (**niveau 2a**). Randomiserede kontrollerede studier (RCT'er) mangler, hvilket begrænser evidensens styrke.

Evidensens styrker og begrænsninger:

- **Styrker:** Metaanalyser og observationsstudier dokumenterer kirurgisk excisions lave recidivrate og høje effektivitet i lokale kontroller for PCC. Kirurgisk excision opnår en 5-års tumor-kontrolrate på over 90 %, hvilket understøtter dens status som standardbehandling.

- **Begrænsninger**: Mange studier blander data for PCC og BCC, hvilket gør det vanskeligt at isolere specifikke resultater for PCC. Desuden er bias i retrospektive designs en udfordring.

Resultater fra komparative studier:

- **Kirurgisk excision (WLE):** Lokale recidivrater på 5,4 % og regionale recidivrater på 4,4 %.
- **Mohs kirurgi (MMS):** Recidivrater på 3 %, med en lavere, men ikke statistisk signifikant, risiko sammenlignet med WLE (IRR 0,57; 95 % CI 0,29-1,13) i PCC-gruppen.
- **Kirurgisk excision og MMS** opnår lignende recidivrater for lavrisiko-PCC, men MMS kan være fordelagtig i højrisiko-tilfælde på grund af dens margin-kontrol.

Internationale anbefalinger:

- **NCCN, BAD, og europæiske guidelines**: Kirurgisk excision er stærkt anbefalet som førstevalg på grund af dens høje helbredelsesrater og lave risiko for recidiv. Anbefalinger varierer i marginbredde afhængigt af risikoprofil (4-10 mm for lav- og højrisikotumorer).

Balancen mellem effekt og skadevirkninger:

- Kirurgisk excision sikrer effektiv tumorfjernelse med lav recidivrisiko, men kan medføre kosmetiske eller funktionelle udfordringer afhængigt af tumorens placering. Andre modaliteter, såsom intraoperativ marginkontrol eller strålebehandling, kan vælges i disse situationer.

Anbefalingens formulering:

- Formuleringen "førstevalg" understreger kirurgisk excisions status som standardbehandling for resektabelt PCC, mens andre modaliteter forbeholdes specifikke tilfælde baseret på patientens tilstand og præferencer.

Evidenstabel

Intervention	Reference	Year	Study Design	Quality of evidence (Oxford/Styrke)	Commentary	Intervention	Comparator Intervention	Patient population	Results (Outcome)
Surgery as first choice	British Association of Dermatologists Guidelines *BAD 2020* (15)	2020	Consensus-based guideline	Level 5: Expert opinion informed by observational data	Surgical excision is strongly recommended as the first-line treatment for resectable cSCC due to high cure rates and manageable recurrence risks.	Surgical excision	Radiotherapy or observation	Patients with resectable primary cSCC	Standard surgical excision provides a high survivorship rate (95.9%); Margins of 4-10 mm are recommended depending on risk level. Observational data demonstrate superiority over non-surgical options.
Surgery as first choice	Stratigos AJ et al. *European Interdisciplinary Guideline, Part 1 (2023)* (13)	2023	Consensus-based guideline	Level 5: Expert consensus informed by observational studies	Surgical excision is strongly recommended as the first-line treatment for resectable cSCC due to its high cure rates and effectiveness.	Surgical excision	Radiotherapy or observation	Patients with resectable invasive cSCC	Surgical excision achieves >90% cure rates for cSCC. A margin of 4–10 mm is recommended based on tumor risk. Resection ensures control over local recurrence and prevents metastasis in early-stage disease. Margins and histopathological evaluation are

									critical for outcomes.
Surgery as first choice	NCCN Guidelines Version 1.2024 (14)	2024	Consensus-based guideline	Level 5: Expert consensus informed by clinical evidence	Surgical excision is the recommended first-line treatment for resectable cSCC, offering high cure rates and flexibility in management.	Surgical excision	Radiotherapy or observation	Patients with resectable cSCC of all risk levels	Standard excision with 4-6 mm margins recommended for low-risk cSCC, while wider margins are preferred for high-risk cases. Recurrence rates are low with complete excision, emphasizing its efficacy as a first-choice intervention.
Surgery as first choice	Priscila Neri Lacerda et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (114)	2023	Systematic review and meta-analysis	Level 2a: Meta-analysis of controlled and observational studies	Surgical excision remains the gold standard for resectable cSCC. Micrographic surgery (MS) may offer advantages in high-risk cases but requires careful cost-effectiveness analysis.	Surgical excision with defined margins	Micrographic surgery (MS)	3050 cSCC and BCC tumors treated surgically (739 SCC cases analyzed)	Recurrence rate for surgical excision (CS) was 5.3% compared to 3.1% for MS. RR for SCC recurrence with MS vs. CS was 0.57 (95% CI 0.29–1.13). No clear evidence of recurrence reduction in SCC cases, highlighting the importance of individualized treatment.
Surgery as first choice	Louise Lansbury et al. *BMJ* (113)	2013	Systematic review and pooled analysis	Level 2a: Meta-analysis of observational studies	Surgical excision is effective for cSCC, with recurrence rates comparable to Mohs surgery in low-risk cases. Evidence highlights its efficacy as a primary treatment.	Surgical excision with 4-6 mm margins	Mohs surgery, radiotherapy	1144 patients undergoing surgical excision for cSCC	Local recurrence rate of 5.4% (95% CI: 2.5%-9.1%). Regional recurrence rate of 4.4% (95% CI: 2.4%-6.9%). Incomplete excision occurred in 8.8% (95% CI: 5.4%-13.0%) of cases. Ear and larger lesions (>2 cm) had significantly higher recurrence rates.
Surgery as first choice	William T.N. Hunt et al. *Clinical and Experimental Dermatology* (112)	2022	Narrative review	Level 4: Non-systematic review of evidence	The authors emphasize a single multicenter study favoring Mohs Micrographic Surgery (MMS) over wide local excision (WLE), downplaying other studies. Surgical excision remains effective and widely practiced for cSCC.	Surgical excision (WLE)	Mohs Micrographic Surgery (MMS)	672 SCC cases in a multicenter cohort	MMS recurrence rate: 3% vs. WLE recurrence rate: 8% (p=0.004). Selection bias may influence outcomes favoring MMS. Overall, surgical excision remains standard practice, but this review offers limited generalizability due to its narrow focus.

12. Primær strålebehandling kan være et godt alternativ til kirurgi som primær behandling hos udvalgte patienter (B)

For mere detaljeret baggrund og gennemgang henvises til "**Retningslinje for onkologisk behandling af nonmelanom hudcancer**".

13. Der er flere velegnede behandlingsmuligheder af keratoakantomer, f.eks. dobbelt-curettage og el-kaustik eller kirurgi (C)

Oxford-niveau for evidens:

- Evidensen for anbefalingerne er baseret på **case-serier, retrospektive studier og narrative systematiske reviews**. Dette svarer til niveau **4** i Oxford-skalaen.
- **Styrker:** De gennemgåede studier omfatter et bredt spektrum af behandlingsmuligheder, herunder kirurgiske og ikke-kirurgiske modaliteter. Der rapporteres høje helbredelsesrater for flere behandlingsformer, især intralæsionelle behandlinger og kirurgisk excision.
- **Begrænsninger:**
    - Data er primært fra case-serier og observationelle studier, hvilket giver begrænset generaliserbarhed og risiko for bias.
    - Begrænset evidens for langtidsudfald og recidivrisiko efter forskellige behandlinger.

Evidenstabel

Intervention	Reference	Year	Study Design	Quality of evidence (Oxford/Styrke)	Commentary	Intervention	Comparator Intervention	Patient population	Results (Outcome)
Keratoacanthomas Management	Edward W. Seger et al. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* (119)	2019	Systematic review of case series	Level 4: Narrative systematic review	Non-surgical treatments show high efficacy for keratoacanthomas. Modalities such as intralesional methotrexate and topical 5-fluorouracil are effective alternatives to surgery in cosmetically sensitive areas or refractory cases.	Intralesional methotrexate (MTX) or 5-FU, topical 5-FU, or imiquimod	Surgical excision	184 patients with biopsy-confirmed keratoacanthomas	Resolution rates: intralesional 5-FU (96%), methotrexate (92%), topical 5-FU (98%), and imiquimod (100%). Faster resolution seen with intralesional 5-FU (mean 3.7 weeks) compared to methotrexate (4.6 weeks). Minimal adverse effects reported.
Keratoacanthomas Management	Bartlomiej Kwiek & Robert A. Schwartz *Journal of the American Academy of Dermatology* (115)	2016	Narrative review	Level 5: Expert opinion with observational references	Highlights diverse treatment modalities for KA, balancing efficacy and cosmetic outcomes. Wait-and-see is discouraged unless regression is evident.	Surgical excision, intralesional therapies (e.g., methotrexate, 5-FU), topical treatments	Observation only	Keratoacanthomas of various subtypes and severities	Surgical excision remains the gold standard. Intralesional therapies achieve high response rates for smaller lesions. Topical 5-FU and imiquimod effective for localized lesions. Observation rarely recommended due to unpredictability of outcomes.
Keratoacanthomas Management	Jacqueline A. Savage & John C. Maize American Journal of Dermatopathology	2014	Systematic review	Level 2a: Systematic review of case series	Keratoacanthomas (KAs) are biologically benign with no documented distant metastases. Spontaneous	Surgical excision as primary treatment	Observation or non-surgical modalities	445 cases of KA from 113 studies	52 cases showed spontaneous regression; 393 were treated with modalities including excision and topical therapies. No distant metastases

	(118)				regression occurs, but excision is the preferred treatment to exclude squamous cell carcinoma (SCC).				documented. Perineural invasion in 46 cases (10%). Local recurrence occurred in 4% of treated cases.
Keratoacan-thomas Management	Austin Ambur et al. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology* (117)	2022	Narrative review	Level 5: Expert opinion and case-based data	Highlights diverse therapeutic approaches for KA, including surgical and non-surgical modalities. Surgery remains standard, but alternative treatments are viable based on lesion type and location.	Surgical excision, intralesional 5-FU, methotrexate, or imiquimod	Observation or radiotherapy	Keratoacantho mas of various severities and subtypes	Surgical excision is standard, with recurrence rates of 4–8%. Intralesional 5-FU achieves 98% resolution, imiquimod effective in select cases (4–11 weeks), and methotrexate resolves lesions in 1–2 sessions. Radiotherapy is an option for non-operable cases.
Keratoacanthomas Management	D.C. Tran et al. *British Journal of Dermatology* (120)	2017	Retrospectiv e cohort study	Level 4: Observation al data from a single-center study	Various treatments for KA were analyzed, showing superior outcomes for surgical methods. Non-surgical methods are associated with higher recurrence and persistence rates.	Surgical excision, Mohs surgery, non-surgical modalities (e.g., cryotherapy, topical therapies)	Observation or non-surgical methods	261 patients (363 KAs) treated with different modalities	Resolution rate after first treatment was 97.2%. Recurrence rate was <1% for surgery (excision or Mohs) and 12.5%-33.3% for non-surgical methods. Persistent lesions resolved after second treatment, predominantly surgical. No metastatic cases identified.

14. For T1 planocellulære karcinomer kan excision i 5 mm afstand være tilstrækkeligt (B)

Oxford-niveau for evidens:

- Evidensen er primært baseret på **ekspertkonsensus** (niveau 5) og **observationsstudier** (niveau 2a/2b). Manglen på randomiserede kontrollerede studier begrænser evidensgraden.

Evidensens styrker og begrænsninger:

- **Styrker:** Flere observationsstudier, inklusive prospektive og retrospektive analyser, viser, at en 5 mm klinisk margin opnår histologisk frie marginer i >95 % af tilfældene for lavrisiko PCC, hvilket understøtter anbefalingen som standard praksis.
- **Begrænsninger:** Der er variation i studiernes resultater, som tilskrives forskelle i behandlingens kvalitet snarere end selve sygdommens biologi. Studierne mangler standardiserede risikokriterier, hvilket kan udfordre generaliserbarheden af fund.

Resultater fra observationsstudier og metaanalyser:

- **4-5 mm marginer:** I prospektive studier opnås 95-98 % komplet fjernelse af lavrisiko tumorer <2 cm med 4-5 mm marginer. Recidivraterne er lave (5,4 % i gennemsnit) for lavrisiko PCC.

Internationale retningslinjer:

- **NCCN (2024):** Anbefaler 4-6 mm kliniske marginer for lavrisiko PCC, afhængigt af tumoregenskaber.
- **Europæiske guidelines:** Understøtter brugen af 5 mm marginer for lavrisiko tumorer ≤20 mm i diameter og ≤4 mm i dybde på ikke-kritiske anatomiske steder.
- **BAD (2020):** Angiver 4 mm som passende margin for lavrisiko tumorer, men anbefaler bredere marginer for højrisiko placeringer som øre og næse.

Alternativer til kirurgisk excision:

- **Curettage og elektrodessikation (C&E):** Metaanalyser rapporterer lave recidivrater (1,7 %), men anbefaler metoden kun til nøje udvalgte lavrisiko tumorer, da den er mindre præcis end kirurgisk excision.
- **Primær strålebehandling:** Kan være en alternativ behandling for patienter, der ikke kan opereres, men har generelt højere recidivrater end kirurgisk excision.

Balancen mellem effekt og skadevirkninger:

- En 5 mm margin sikrer effektiv fjernelse af lavrisiko tumorer uden unødvendig fjernelse af sundt væv. Dette balancerer mellem onkologisk sikkerhed og minimal vævsbeskadigelse, hvilket er vigtigt for kosmetiske og funktionelle resultater.

Anbefalingens formulering:

- Formuleringen "kan være tilstrækkeligt" signalerer, at 5 mm marginer er passende for de fleste lavrisiko PCC'er, men tillader klinisk vurdering af bredere marginer i tilfælde med højere risiko eller udfordrende anatomiske placeringer.

Evidenstabel

Intervention	Reference	Year	Study Design	Quality of evidence (Oxford/Styrke)	Commentary	Intervention	Comparator Intervention	Patient population	Results (Outcome)
5 mm Margins for Low-Risk SCC	Louise Lansbury et al. *BMJ* (113)	2013	Systematic review of observational studies	Level 2a: Pooled data from non-randomized studies	Evidence for using 5 mm margins for low-risk SCC is drawn from recurrence outcomes in studies with varying quality and follow-up. Recommendations for low-risk SCC excision margins remain expert opinion-based.	Surgical excision with 5 mm margins	Excision with larger margins	Patients with low-risk non-metastatic SCC	Recurrence rate after excision with standard 5 mm margins pooled at 5.4% (95% CI: 2.5%-9.1%). Ear location had higher recurrence rates, suggesting site-specific considerations. Margins greater than 5 mm may be necessary for high-risk sites.
5 mm Margins for Low-Risk SCC	British Association of Dermatologists Guidelines (15)	2020	Consensus-based guideline	Level 5: Expert consensus informed by observational data	For low-risk SCC (≤20 mm diameter, ≤4 mm thickness, well-differentiated, sun-exposed, non-critical locations), 5 mm margins are generally sufficient to achieve clear histological margins.	Surgical excision with 5 mm margins	Larger margins (>5 mm)	Patients with low-risk SCC meeting specified criteria	Studies show recurrence rates similar between 4–5 mm margins for low-risk SCC. Wider margins may be needed for SCCs with higher risk factors. Histological clearance with a 5 mm margin correlates with effective treatment and low recurrence.

5 mm Margins for Low-Risk SCC	European Interdisciplinary Guidelines *European Journal of Cancer* (12)	2023	Consensus-based guideline	Level 5: Expert opinion informed by observational data	For low-risk SCC, a margin of 5 mm is deemed sufficient to ensure histological clearance. Recommendations are consistent with observational studies and expert consensus.	Surgical excision with 5 mm margins	Larger margins (>5 mm)	Low-risk SCC cases (≤20 mm diameter, ≤4 mm depth, well-differentiated, located on non-critical sites)	Observational data suggest recurrence rates are low when 5 mm margins are used for low-risk cases. Larger margins may still be necessary for high-risk features or specific anatomical locations. Recommendations remain based on consensus.
5 mm Margins for Low-Risk SCC	NCCN Guidelines Version 1.2024 (14)	2024	Consensus-based guideline	Level 5: Expert consensus with limited observational data	For low-risk cutaneous SCC, a clinical margin of 4–6 mm is typically adequate for excision to achieve histologic clearance. Recommendations focus on effective treatment while maintaining functionality.	Surgical excision with 5 mm margins	Larger margins (>5 mm)	Low-risk SCC cases (≤20 mm diameter, ≤4 mm depth, well-differentiated, located on non-critical sites)	Observational evidence supports 5 mm margins for low-risk lesions. Consideration of patient-specific factors and tumor characteristics remains essential. A larger margin may be required in higher-risk cases or challenging anatomical sites.
5 mm Margins for Low-Risk SCC	Damon J. Thomas et al. *Plastic and Reconstructive Surgery* (126)	2003	Prospective observational study	Level 2b: Observational data	The study supports a 5 mm margin for achieving complete microscopic excision of well-differentiated low-risk SCC lesions. This margin balances oncologic safety and tissue preservation.	Surgical excision with 5 mm margins	Larger margins (>5 mm)	150 lesions, including 37 SCC cases	97% of SCC lesions were adequately excised with a 4 mm surgical margin. The findings support the safety of using 5 mm margins for well-differentiated SCC but note limitations for higher-risk subtypes or larger lesions.
5 mm Margins for Low-Risk SCC	T.J. Phillips et al. *Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* (125)	2019	Retrospective database review	Level 4: Retrospective cohort study	The study supports the importance of achieving a histological margin of ≥5 mm for improved survival in advanced SCC of the head and neck, with findings consistent with broader low-risk margin guidelines	Histological margin ≥5 mm	Margins <5 mm	92 patients with advanced SCC treated with WLE	Five-year disease-specific survival (DSS) was significantly better with margins ≥5 mm (94.7%) compared to <5 mm (60.7%, p = 0.034). No significant correlation between margin distance and recurrence-free survival (RFS). Margins influence DSS but not RFS due to confounding factors.
5 mm Margins for Low-Risk SCC	D.G.E. Thiem et al. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* (124)	2020	Retrospective observational study	Level 4: Observational cohort study	The study assessed clear margin diameters and their role in local recurrence, emphasizing the importance of histological	Surgical excision with ≥5 mm margins	Margins <5 mm	142 facial SCC cases (99 patients)	Local recurrence rate was 6.3% over 5 years. No recurrences occurred with horizontal and vertical clear margins ≥4.1 mm. The study highlights

					confirmation of clear margins.				>4.1 mm as a safe cut-off, though results are descriptive due to sample size limitations.
5 mm Margins for Low-Risk SCC	David G. Brodland, John A. Zitelli *J Am Acad Dermatol* (123)	1992	Prospective observational study	Level 2b: Observational cohort study	The study provides specific guidelines for excision margins based on tumor characteristics, supporting 4 mm margins for low-risk SCC.	Surgical excision with 4–5 mm margins	Larger margins (>5 mm)	141 invasive SCCs, all primary cases	A 4 mm margin achieved 95% histologic clearance for SCCs <2 cm and well-differentiated. High-risk features, including tumor size ≥2 cm, higher histologic grade, or location in high-risk areas (e.g., ears, nose), required ≥6 mm margins for similar clearance.
5 mm Margins for Low-Risk SCC	Amy E. Schell et al. *JAMA Facial Plastic Surgery* (121)	2013	Retrospective study of surgical margins	Level 4: Observational data based on Mohs surgery outcomes	A 5 mm margin ensures 95% clearance of low-risk SCC lesions in most cases, providing guidance for standard excision when Mohs surgery is unavailable	Surgical excision with 5 mm margins	Larger or smaller margins	500 NMSC lesions (385 BCC, 110 SCC)	Margins required to achieve 95% histological clearance: Low-risk SCC 5 mm, High-risk SCC 13.25 mm. Established that insufficient margins result in incomplete excision in 15.9%-27.6% of cases, depending on lesion type and margin used.
5 mm Margins for Low-Risk SCC	Charlotte B. van Lee et al. *Dermatologic Surgery* (128)	2022	Prospective multicenter cohort study	Level 2b: Observational data	A 5 mm margin for low-risk SCC is sufficient in most cases to achieve complete histological clearance, with a low rate of incomplete excision.	Surgical excision with 5 mm margins	Margins <5 mm	679 SCC cases, predominantly low-risk (89%)	Overall incomplete excision rate: 4%. Among high-risk SCC, incomplete excisions occurred in 15% (AJCC criteria). Most incompletely excised tumors had deep margin involvement (92%). Findings support 5 mm margins for low-risk SCC per Dutch guidelines.
C & E for SCC	Kara Yakish et al. *J Am Acad Dermatol* (129)	2017	Retrospective cohort study	Level 4: Observational data	The study demonstrates a high cure rate for curettage alone in low-risk invasive cSCC, but acknowledges the need for further research	Curettage without adjunct therapy	Surgical excision	89 lesions from 80 patients with low-risk cSCC	97% cure rate observed. Three recurrences (3%) were identified, primarily associated with high-risk sites or positive margins post-curettage. Median follow-up was six years. Limitations include small sample size and potential technique variability.

C & E for SCC	Jacob R. Stewart et al. *J Am Acad Dermatol* (131)	2022	Systematic review and meta-analysis	Level 2a: Pooled analysis of observational studies	Curettage alone has a higher recurrence rate compared to combined approaches such as curettage with cryotherapy or electrodessication.	Curettage as monotherapy	Curettage combined with other modalities	9,336 tumors (SCC and SCCIS) included across 186 studies	Recurrence rate with curettage alone: 14.7% (95% CI: 6.4%-22.9%). In comparison, curettage with cryotherapy reduced recurrence rates to 1.6% (95% CI: 0.4%-2.8%). Combined modalities were significantly more effective than curettage alone in achieving durable control.
C & E for SCC	American Academy of Dermatology (AAD) Guidelines (132)	2018	Evidence-based guideline	Level 3: Mixed evidence, expert consensus	Curettage may be considered for low-risk primary SCC, but evidence indicates variable outcomes depending on lesion characteristics and operator skill.	Curettage and electrodesiccation	Surgical excision	Patients with low-risk cSCC	Recurrence rate with curettage for low-risk lesions is approximately 1.7% (CI 0.5%-3.4%). However, curettage is less effective on lesions in terminal hair-bearing areas or with high-risk features. Evidence indicates operator dependency.
C & E for SCC	European Consensus-Based Guideline for cSCC (12)	2023	Consensus-based guideline	Level 5: Expert consensus	Curettage may be an option for superficial or early-stage lesions in carefully selected low-risk cases, though its utility is debated for invasive lesions.	Curettage with or without adjunctive treatment	Surgical excision	Low-risk superficial SCC or in situ SCC	Curettage alone has limited evidence for invasive SCC and should not be used as a primary modality for advanced or high-risk cases. Adjunctive treatments such as cryotherapy or radiotherapy may improve outcomes but are rarely primary options.
C & E for SCC	NCCN Guidelines *Version 1.2024 for Squamous Cell Skin Cancer* (14)	2024	Consensus-based guideline	Level 5: Expert opinion supported by observational data	Curettage is mentioned as an acceptable treatment modality for low-risk superficial lesions but is less effective compared to excision in invasive cases.	Curettage with or without adjunctive treatment	Surgical excision	Patients with superficial SCC	Curettage alone is recommended for carefully selected low-risk cases but is not considered the standard of care for invasive or high-risk lesions. Multidisciplinary consultation is advised for higher-risk cases.
C & E for SCC	Louise Lansbury et al. *BMJ* (113)	2013	Systematic review and pooled analysis	Level 2a: Meta-analysis of observational studies	Limited data available for curettage. Most treated SCCs were small, low-risk lesions. The recurrence rate for curettage and electrodesiccation was low, but	Curettage and electrodesiccation	Surgical excision	SCC lesions from observational cohorts	Recurrence rate: 1.7% (95% CI: 0.5% to 3.4%) for curettage. Higher recurrence noted for larger lesions (>2 cm) at 11.8% compared to smaller lesions at 0.4%. Pooled recurrence after curettage

					patient selection may bias results.				comparable to other modalities in select cases.

15. For T2/T3/T4 planocellulære karcinomer bør man overveje en excisionsafstand på 10 mm (C)

Oxford-niveau for evidens:

- Evidensen er hovedsageligt baseret på **systematiske reviews, retrospektive studier og ekspertkonsensus**, hvilket svarer til niveau **2a-5** på Oxford-skalaen.

Evidensens styrker og begrænsninger:

- **Styrker:**
  - Flere systematiske reviews og store kohortestudier dokumenterer, at bredere marginer reducerer recidivrater og risikoen for ufuldstændig excision ved højrisiko tumorer.
  - Multicenterstudier og data fra specialiserede centre sikrer høj relevans for klinisk praksis.
- **Begrænsninger:**
  - Der mangler **randomiserede kliniske studier (RCT'er)**, hvilket begrænser muligheden for at etablere en kausal sammenhæng.
  - Retrospektive studier er udsat for selektionsbias, især når patienter med positive marginer efter snævrere excision ofte tilbydes re-excision.

Resultater fra evidensgennemgangen:

- **Anbefalet marginbredde for højrisiko PCC:**
  For højrisiko planocellulære karcinomer bør man overveje en resektionsafstand på 10 mm. Ved kosmetisk eller funktionelt følsomme områder kan overvejes mindre resektionsafstand evt. med intraoperativ marginkontrol.
  - Studier rapporterer signifikant lavere recidivrater og færre ufuldstændige excisioner med bredere marginer sammenlignet med snævrere marginer (≤5 mm).
- **Ufuldstændige excisioner:**
  - **Genders et al.:** Ufuldstændig excision forekommer hos **13%** af højrisiko tumorer, med dyb margininvolvering som den hyppigste årsag.
  - **van Lee et al.:** Hos højrisiko tumorer (AJCC T2/BWH T2b) var ufuldstændig excision **15%**, primært på grund af dyb margininvolvering. Bredere marginer reducerede recidivrisiko.
  - **Baba et al.:** For meget højrisiko PCC resulterede snævre marginer (≤5 mm) i højere ufuldstændige excisioner (**16.2%** vs. **8.9%** med 6-10 mm marginer, P=0.03).
- **Recidiv og overlevelse:**
  - **Nolan et al.:** Bredere marginer reducerer recidivrater og sikrer bedre lokale kontrolrater, især ved tumorer i hoved- og halsområdet eller med perineural invasion.
  - **Baba et al.:** Ingen signifikant forskel i recidiv eller PCC-relateret død ved snævrere marginer, så længe positive marginer blev behandlet med re-excision.

Internationale retningslinjer:

- **BAD (2020), NCCN (2024), og europæiske retningslinjer (2023):**
  - Konsensus om **6-10 mm marginer** for højrisiko tumorer.

Anbefalingens formulering:

Formuleringen "bør man overveje" understreger vigtigheden af at opnå histologisk frie marginer ved højrisiko PCC og sikrer en standardiseret tilgang, mens der gives plads til en klinisk vurdering baseret på tumorens lokation, dybde og øvrige risikofaktorer.

Evidenstabel

Intervention	Reference	Year	Study Design	Quality of evidence (Oxford/Styrke)	Commentary	Intervention	Comparator Intervention	Patient population	Results (Outcome)
Margins for High-Risk cSCC	British Association of Dermatologists (BAD) Guidelines (15)	2020	Consensus-based guideline	Level 5: Expert opinion with observational data	Recommends clinical margins of **6–10 mm** for high-risk cSCC to ensure clear histological margins and reduce recurrence risks.	Surgical excision with 6–10 mm margin	Observation or smaller margins	High-risk cSCC cases, including deeply infiltrative tumors	Margins of ≥6 mm for high-risk cSCC significantly reduce the risk of incomplete excision. For very high-risk tumors, margins up to 10 mm are recommended.
Margins for High-Risk cSCC	European Consensus-Based Guidelines for Invasive cSCC (2023) (12)	2023	Consensus-based guideline	Level 5: Expert opinion with supporting observational data	Recommends **6–10 mm** clinical safety margins for high-risk cSCC, with surgical excision extending to the deep anatomical planes, such as fascia or periosteum.	Surgical excision with 6–10 mm margin	Observation or smaller margins	High-risk cSCC cases, including those with large, deeply infiltrative, or poorly differentiated tumors	Margins of 6–10 mm for high-risk cSCC effectively reduce recurrence risks. For very high-risk cases, wider excisions or micrographic surgery may be required. The recommendation is supported by retrospective and observational studies.
Margins for High-Risk cSCC	NCCN Clinical Practice Guidelines (Version 1.2024) (14)	2024	Consensus-based guideline	Level 5: Expert opinion with supporting observational data	Suggests **6–10 mm** clinical safety margins for high-risk cSCC as a general guideline. Margins may vary based on specific risk factors and tumor characteristics	Surgical excision with 6–10 mm margin	Observation or smaller margins	High-risk cSCC cases (e.g., large size, deep invasion, poor differentiation)	For very high-risk cSCC, wider margins combined with deep excision to next anatomical plane may be needed. Multidisciplinary consultation is advised for complex cases. Recommendations are tailored to clinical context.
Margins for High-Risk cSCC	Khan et al. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* (135)	2013	Retrospective cohort study	Level 4: Observational data	Clinical margins of **6 mm** are recommended for high-risk cSCC to achieve a 95% histological clearance rate. Wider margins or excision to the next deep fascial plane are advised for recurrent or deeply invasive tumors.	Surgical excision with 6 mm margin	Observation or narrower margins	633 SCC cases across 4 UK centers	High-risk tumors (>2 cm or recurrent) require wider margins. Recurrence risk increases significantly if incomplete excision occurs, particularly in anatomically challenging areas. Adherence to guidelines achieves 95% clearance for most cases.
Margins for High-Risk cSCC	Genders et al. *Acta Dermato-Venereologica*	2020	Systematic review	Level 2a: Systematic review with pooled analysis	Recommends **6–10 mm** margins for high-risk cSCC, extending to the hypodermis	Surgical excision with 6–10 mm margin	Smaller margins	High-risk cSCC cases, including deep invasion	Incomplete excision rates for high-risk cSCC ranged from 0.4% to 35.7%, with a pooled estimate of

	(134)				or deeper anatomical planes for complete excision.			or perineural involvement	**13%**. Deeper margins significantly reduce the risk of local recurrence and incomplete excision in high-risk cases.
Margins for High-Risk cSCC	Nolan et al. *British Journal of Dermatology* (133)	2020	Systematic review and meta-analysis	Level 2a: Systematic review of observational data	Highlights the importance of wider excision margins for high-risk cSCC cases. Recommends margins of **6–10 mm** based on recurrence rates and incomplete excision data.	Surgical excision with 6–10 mm margin	Smaller margins	High-risk cSCC cases (deep invasion, high-risk anatomical areas)	Pooled incomplete excision rate for SCC: **9.4%** (95% CI: 7.6–11.4%). Wider margins were consistently associated with lower rates of recurrence and incomplete excision. General practitioners had a higher rate of incomplete excision compared to dermatologists and specialists.
Margins for High-Risk cSCC	van Lee et al. *Dermatologic Surgery* (128)	2022	Prospective multicenter cohort study	Level 2b: Observational data	Margins >5 mm recommended for high-risk cSCC based on deep margin involvement and recurrence rates. Study underscores the importance of tailoring margins to tumor characteristics.	Surgical excision with >5 mm margin	5 mm margin or smaller	679 cSCC excisions across 6 centers	High-risk tumors (AJCC T2/BWH T2b) had a 15% incomplete excision rate, most involving the deep margin. Wider margins and deeper excisions reduce recurrence risks. Re-excision required in 10 cases; 8 treated with MMS.
Margins for High-Risk cSCC	Baba et al. *Journal of the Deutsche Dermatologische Gesellschaft* (182)	2022	Retrospective multicenter cohort study	Level 2b: Observational cohort data	Investigated outcomes with narrower (≤5 mm) vs. guideline-recommended (6–10 mm) margins for high-risk and very high-risk cSCC.	Narrower margins (≤5 mm)	Standard margins (6–10 mm)	1,000 patients: 570 high-risk and 430 very high-risk cSCC	In high-risk cases, no significant differences in recurrence or SCC-specific death between narrow and standard margins. In very high-risk cases, incomplete excision rates were higher with narrower margins (16.2% vs. 8.9%, P=0.03). Wider margins recommended for very high-risk cSCC.

16. Den profunde margin ved excision af PCC bør være inklusiv en sikkerhedsmargin af subkutant væv under tumor (D)

Oxford-niveau for evidens:

- Evidensen er baseret på **ekspertkonsensus** (niveau 5) og **observationsstudier** (niveau 2a og 2b). Der mangler randomiserede kontrollerede studier, men retrospektive analyser og systematiske reviews understøtter anbefalingens validitet.

Evidensens styrker og begrænsninger:

- **Styrker:** Studier viser, at dybe marginer er afgørende for at opnå fuldstændig excision, især ved højrisiko PCC. Retrospektive analyser rapporterer, at op til 94 % af ufuldstændige excisioner involverer den dybe margin, hvilket fremhæver betydningen af denne tilgang.
- **Begrænsninger:** Studierne er ikke randomiserede og varierer i kvalitet, hvilket kan påvirke generaliserbarheden. De fleste resultater bygger på klinisk erfaring og case-serier.

Resultater fra observationsstudier og metaanalyser:

- **Dybe marginer:** En retrospektiv analyse af 633 PCC-eksicisioner fandt, at 94 % af de ufuldstændige excisioner skyldtes dybe marginer, især i hoved- og halsområdet.
- **Recidivreduktion:** Ved at inkludere det subkutane fedt og excision ned til det næste anatomiske plan (fx fascie, periost) burde man reducere risikoen for recidiv. Det vil også gøre en eventuel re-resektion mere operationel.

Internationale retningslinjer:

- **NCCN (2024):** Anbefaler excision til dybe anatomiske strukturer (fascie, periost) for højrisiko PCC for at sikre onkologisk sikkerhed.
- **Europæiske og britiske guidelines:** Støtter dyb kirurgisk excision til det næste anatomiske plan, især for højrisiko tumorer med dyb invasion.

Kirurgiske overvejelser:

- **Lokationsspecifikke tilgange:** På hovedbunden anbefales excision til periost, på næsen til perichondrium eller periost, og på øret til perichondrium eller medtagende central brusk under tumor.
- **Højrisiko lokalisationer:** Tumorer i områder med sparsomt bløddelsdække (fx ørekant) eller fastsiddende tumorer kræver ofte resektion af underliggende strukturer som fascie eller knogle.

Balancen mellem effekt og potentielle skadevirkninger:

- Excision til dybere anatomiske strukturer reducerer risikoen for recidiv og metastase betydeligt. Skadevirkninger, såsom vævstab eller kosmetisk kompromis, skal balanceres mod behovet for fuldstændig tumorfjernelse.

Anbefalingens formulering:

- Formuleringen "bør være inklusiv inklusiv en sikkerhedsmargin af subkutant væv under tumor" understreger behovet for en standardiseret tilgang til dybe marginer i for høj-risiko tumorer, mens den tillader klinisk skøn afhængigt af tumorens lokalisation og karakter.

Evidenstabel

Intervention	Reference	Year	Study Design	Quality of evidence (Oxford/Styrke)	Commentary	Intervention	Comparator Intervention	Patient population	Results (Outcome)
Surgical Plane for cSCC	British Association of Dermatologists Guidelines for Management of cSCC (15)	2020	Consensus-based guideline	Level 5: Expert opinion with observational data	Recommends inclusion of subcutaneous fat and excision to next anatomical plane (e.g., fascia on extremities, periosteum on scalp) for deep margins in high-risk cases.	Surgical excision with extended margins	Observation or incomplete resection	High-risk cSCC cases (e.g., deeply infiltrative or fixed tumors)	Surgical excision down to the next anatomical plane ensures complete removal. High-risk tumors often require fascia or periosteum excision for adequate clearance. This approach is informed by clinical experience and observational studies.

Surgical Plane for cSCC	European Consensus-Based Interdisciplinary Guidelines for Invasive cSCC (12)	2023	Consensus-based guideline	Level 5: Expert opinion based on observational data	Recommends including subcutaneous fat and excising to the next anatomical plane (e.g., fascia on extremities or periosteum on the scalp) for high-risk cSCC.	Surgical excision with adequate margins	Observation or limited resection	High-risk cSCC cases, including deeply infiltrative tumors	Extending excision to deeper anatomical planes reduces the risk of recurrence. Emphasis on complete removal for tumors in high-risk locations and cases with perineural invasion. Based on clinical practice and limited observational studies.
Surgical Plane for cSCC	NCCN Clinical Practice Guidelines (Version 1.2024) (14)	2024	Consensus-based guideline	Level 5: Expert opinion based on observational data	Recommends excision through subcutaneous tissue to include the next deep anatomical structure (e.g., fascia or periosteum) in high-risk cases to ensure oncological safety.	Surgical excision with adequate margins	Observation or limited resection	High-risk cSCC cases, including deeply infiltrative tumors or those in high-risk areas	Excision to deep anatomical planes such as fascia or periosteum reduces recurrence risks in high-risk cases. Incorporates recommendations for multidisciplinary consultation when assessing difficult cases with poor prognostic features.
Surgical Plane for cSCC	Khan et al. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* (135)	2013	Retrospective analysis	Level 4: Observational cohort data	Recommends excision to the next deep anatomical plane (e.g., fascia or periosteum) for high-risk SCC to achieve clear margins. 94% of incomplete excisions involved the deep margin.	Surgical excision with deep fascial plane included	Limited resection	633 SCC excisions across 4 UK centers	Deep margin involvement was the primary cause of incomplete excisions (94%). Recurrence was higher in high-risk areas such as the ear, nose, and cheek. Clear deep margins significantly reduce recurrence risk.
Surgical Plane for cSCC	Genders et al. *Acta Derm Venereol* (134)	2020	Systematic review of observational studies	Level 2a: Systematic review and pooled analysis	Recommends excision to subcutaneous fat or deeper anatomical planes (e.g., fascia, periosteum) for high-risk cSCC cases.	Surgical excision with deep anatomical margin	Limited resection	10,935 cSCC cases across 23 studies	Recommended margins: **6–10 mm for high-risk SCC**, with excision depth extending to hypodermis or deeper planes as needed. Incomplete excision rate: 13% (95% CI 9–17%). Deep excision associated with reduced recurrence, particularly for head and neck SCC.
Surgical Plane for cSCC	Nolan et al. *British Journal of Dermatology* (133)	2020	Systematic review and meta-analysis	Level 2a: Systematic review with pooled analysis	Highlights importance of deep margins for high-risk SCC. Strong emphasis on specialist surgeons to reduce incomplete excision rates.	Surgical excision including deep anatomical margins (e.g., fascia, periosteum)	Limited resection	21,569 SCC excisions across 110 studies	The pooled incomplete excision rate for SCC was **9.4%** (95% CI: 7.6–11.4%). Incomplete excisions predominantly affected deep margins (not lateral). Dermatologists had the lowest incomplete excision rate (4.7%)

									compared to GPs (19.9%).
Surgical Plane for cSCC	van Lee et al. *Dermatologic Surgery* (128)	2022	Prospective multicenter cohort study	Level 2b: Observational study with detailed procedural data	Recommends excision to include subcutaneous tissue or fascia, especially for high-risk tumors, to minimize incomplete excision at deep margins.	Surgical excision with deep anatomical margin	Limited resection	679 cSCC excisions across 6 centers in the Netherlands	Incomplete excision rate: 4%. For high-risk cSCC, incomplete excision was 15% (AJCC T2) and 14% (BWH T2b). Deep margin involvement occurred in 92% of incomplete cases. Re-excision or MMS recommended when deep margins are involved.

17. I tilfælde med en utilstrækkelig mikroskopisk margin (< 1mm) bør re-excision eller postoperativ stråleterapi generelt tilbydes (C)

Oxford-niveau for evidens:

- Evidensen er baseret på **ekspertkonsensus** (niveau 5) og **observationsstudier** (niveau 2a). Metaanalyser og systematiske reviews understøtter re-excisionens rolle i at reducere risikoen for recidiv og metastaser.

Evidensens styrker og begrænsninger:

- **Styrker:** Observationsdata viser, at re-excision ofte resulterer i histologisk frie marginer, hvilket reducerer risikoen for lokalt tilbagefald.
- **Begrænsninger:** Studierne er hovedsageligt retrospektive, og der mangler randomiserede kontrollerede studier. Risikoen for ufuldstændig excision kan afhænge af faktorer som tumorens placering, størrelse, dybde og operatørens erfaring, hvilket gør generalisering vanskelig.

Resultater fra observationsstudier og metaanalyser:

- Positive marginer øger risikoen for recidiv og metastaser sammenlignet med frie marginer.
- Re-excision reducerer tumorbyrden og sikrer bedre langsigtede resultater. Marginer på ≥1 mm anses generelt som tilstrækkelige.

Internationale retningslinjer:

- **NCCN (2024):** Re-excision anbefales som førstevalg ved positive marginer, med overvejelse af postoperativ strålebehandling i tilfælde, hvor kirurgi ikke er muligt.
- **BAD og europæiske guideline:** Understreger vigtigheden af re-excision ved positive marginer for at sikre komplet tumorfjernelse og reducere risikoen for recidiv. Multidisciplinær diskussion anbefales for komplekse tilfælde.

Risiko for ufuldstændig excision:

- Tumorplacering i hoved- og halsområdet, større tumorer (>20 mm), og dybere invasion er identificerede risikofaktorer for positive marginer. Operatørens erfaring spiller også en væsentlig rolle i kvaliteten af den initiale excision.

Balancen mellem effekt og potentielle skadevirkninger:

- Re-excision sikrer mere fuldstændig tumorfjernelse og forbedrer behandlingsresultater. Når re-excision ikke er muligt, anbefales postoperativ behandling, såsom stråleterapi, for at minimere risikoen for recidiv og metastase.
- Falsk negative resultater ved frysesnit fremhæver vigtigheden af histologisk undersøgelse med paraffinsnit for at undgå oversete rester af tumorvæv.

Anbefalingens formulering:

- Formuleringen "generelt tilbydes" reflekterer, at re-excision er standard for de fleste tilfælde, men giver fleksibilitet til at overveje alternative behandlinger som stråleterapi, når re-excision er uhensigtsmæssig eller umulig.

Evidenstabel

Intervention	Reference	Year	Study Design	Quality of evidence (Oxford/Styrke)	Commentary	Intervention	Comparator Intervention	Patient population	Results (Outcome)
Re-Excision for Positive Margins	British Association of Dermatologists (BAD) Guidelines (15)	2020	Consensus-based guideline	Level 5: Expert consensus	Re-excision is recommended for involved or close margins (<1 mm), and multidisciplinary discussion is encouraged to ensure optimal outcomes.	Re-excision or adjuvant therapy	Observation	Patients with cSCC and positive margins	Positive margins are associated with increased recurrence risk. Re-excision or additional therapy should be offered, particularly in high-risk cases. Margins >1 mm are generally considered adequate. Structured follow-up is essential for management.
Re-Excision for Positive Margins	European Interdisciplinary Guideline for cSCC (Part 2) *European Journal of Cancer* (12)	2023	Consensus-based guideline	Level 5: Expert opinion with supporting observational data	Re-excision is recommended for incomplete (R1 or R2) resections, as complete excision (R0) minimizes recurrence risk and improves outcomes.	Re-excision or adjuvant therapy	Observation or incomplete excision	cSCC patients with positive surgical margins	Positive margins increase recurrence risk and potentially metastasis. Re-excision is considered the standard approach where feasible. Multidisciplinary discussion is advised for cases where re-excision is not possible. Evidence is based on consensus and observational studies
Re-Excision for Positive Margins	NCCN Guidelines *Version 1.2024 for Squamous Cell Skin Cancer* (14)	2024	Consensus-based guideline	Level 5: Expert opinion with supporting observational data	Positive margins should be addressed through re-excision where possible, with consideration of adjuvant therapies for cases where re-excision is not feasible.	Re-excision or adjuvant therapy	Observation or incomplete excision	cSCC patients with positive surgical margins	Positive margins increase the risk of recurrence and potentially metastasis. Re-excision is the preferred approach for operable cases. For high-risk patients or cases where surgery is not feasible, radiotherapy and/or systemic therapy may be indicated.

Re-Excision for Positive Margins	Roel E. Genders et al. *Acta Derm Venereol* (134)	2020	Systematic review	Level 2a: Systematic review of observational studies	Re-excision for positive margins is associated with a significant reduction in residual tumor burden and recurrence	Re-excision or adjuvant therapy	Observation or incomplete excision	cSCC patients with positive surgical margins	Pooled incomplete excision rate: 13% (95% CI 9–17%). Risk factors for incomplete excision include tumor location (head and neck), size (>20 mm), depth, and operator type. Residual tumor detected in 29% of re-excised cases. Metastasis risk doubles with incomplete excision.
Re-Excision for Positive Margins	Nolan GS et al. *Br J Dermatol* (133)	2020	Systematic review and meta-analysis	Level 2a: Pooled observational data	Positive margins significantly increase the risk of recurrence and metastasis. Re-excision improves outcomes, particularly for SCC cases with higher rates of incomplete margins than previously estimated.	Re-excision or additional treatments	Observation or incomplete excision	53,796 patients with 21,569 SCCs from 110 studies	Proportion of incomplete excisions for SCC: 9.4% (95% CI 7.6-11.4%). Residual tumor found in 29% of cases with re-excision. Margins are more frequently inadequate for tumors in high-risk areas (e.g., head and neck) or with general practitioners performing surgery.

18. Man kan overveje postoperativ strålebehandling selv når der er frie mikroskopiske marginer (≥1mm) (se separat guideline) (C)

For mere detaljeret baggrund og gennemgang henvises til "**Retningslinjer for onkologisk behandling af nonmelanom hudcancer**"

19. Man bør som udgangspunkt tilbyde lokal lymfeknudeexairese ved klinisk og/eller radiologisk påviste regionale metastaser (C)

Oxford-niveau for evidens:

- Evidensen for anbefalingen er primært baseret på systematiske reviews, retrospektive kohortestudier og ekspertkonsensus, svarende til niveau 2b–5 på Oxford-skalaen.

Evidensens styrker og begrænsninger:

- **Styrker:**
  - Flere studier, herunder multicenter retrospektive kohorter og ekspertguidelines, dokumenterer fordelene ved kirurgisk excision af regionale lymfeknuder for at forbedre lokal kontrol.
  - Data fra specialiserede centre sikrer høj relevans for klinisk praksis og understøtter kirurgisk behandling frem for observation eller mindre aggressive tiltag.
  - Adjuverende behandlinger såsom strålebehandling understøttes af robuste data, der viser forbedret regional kontrol for højrisikopatienter.
- **Begrænsninger:**
  - Der mangler prospektive randomiserede studier (RCT'er), hvilket begrænser evidensens styrke og muligheden for at fastslå en kausal sammenhæng.

- Retrospektive studier lider af risiko for selektionsbias, hvor patienter, der modtager kombinationsterapi, kan repræsentere en højere risiko-gruppe.
- Variationer i behandlingsstrategier og manglende data for specifikke anatomiske lokalisationer begrænser generaliserbarheden.

Resultater fra evidensgennemgangen:

- **Kirurgi som standardbehandling:**
  - Retningslinjer og studier støtter kirurgisk excision som førstevalg ved klinisk eller radiologisk påviste metastaser. Dette gælder både for hoved-halsområdet (parotidektomi og halsdissektion) og regionale metastaser i aksillen eller lysken.
  - Kombinationen af kirurgi og postoperativstrålebehandling giver bedre lokal kontrol og reducerer recidivrater.
- **Regional kontrol og recidivrater:**
  - **Veness et al.:** Kombinationen af kirurgi og postoperativstrålebehandling reducerede lokoregional recidiv til 20% sammenlignet med 43% ved kirurgi alene.
  - **Yang et al.:** Kirurgi kombineret med strålebehandling reducerede regional recidivrate (22% vs. 38%) sammenlignet med kirurgi alene.
  - **Gurney & Newlands:** Anbefaler multidisciplinær vurdering for optimal behandling ved avanceret nodal sygdom og fremhæver, at postoperativstrålebehandling er vigtig for patienter med ekstrakapsulær spredning (ECE).
- **Overlevelse:**
  - **AJCC-klassifikation**: Femårs overlevelse varierer mellem 52% (N2 med ECE) og 92% (N1 uden ECE).
  - **Palme et al.:** Kombineret kirurgi og strålebehandling forbedrer femårs overlevelsen for patienter med avanceret PCC i hoved-halsområdet (68% vs. 47% med strålebehandling alene).
  - **Bucknell et al.:** Immunosuppression og høj nodal byrde er væsentlige negative prognostiske faktorer for overlevelse og progression.

Internationale retningslinjer:

- **BAD (2020), NCCN (2024), og europæiske retningslinjer (2023):**
  - Konsensus om at tilbyde kirurgisk excision ved påviste regionale metastaser, kombineret med postoperativ strålebehandling ved højrisikotumores.
  - Omfanget af lymfeknudedissektion skal tilpasses patientens anatomiske lokalisation og nodale byrde.

Anbefalingens formulering:

Formuleringen "man bør som udgangspunkt tilbyde lokal lymfeknudeexairese ved klinisk eller radiologisk påviste regionale metastaser" understreger kirurgi som standardbehandling for at sikre lokal kontrol og reducere recidiv. Samtidig anerkender formuleringen behovet for individualiseret vurdering afhængigt af patientens generelle helbredstilstand, nodal byrde og tumorens kompleksitet.

Evidenstabel

Intervention	Reference	Year	Study Design	Quality of evidence (Oxford/Styrke)	Commentary	Intervention	Comparator Intervention	Patient population	Results (Outcome)

Regional Lymphadenectomy	British Association of Dermatologists Guidelines (183)	2020	Consensus-based guideline	Level 5: Expert consensus based on observational studies	Recommends therapeutic lymphadenectomy for patients with confirmed lymph node metastases based on clinical or radiological findings.	Lymphadenectomy for confirmed nodal metastasis	Observation or less aggressive management	Patients with cSCC and confirmed regional nodal metastases	Lymphadenectomy should be performed by a multidisciplinary team. Imaging (CT/MRI) required to delineate metastases and rule out distant spread. Adjuvant radiotherapy recommended for high-risk pathology, such as extracapsular extension or large nodal disease.
Regional Lymphadenectomy	Stratigos et al. *European Consensus Guidelines* (12)	2023	Consensus-based guideline	Level 5: Expert consensus based on observational studies	Recommends therapeutic regional lymph node dissection for patients with lymph node metastases confirmed via imaging and biopsy	Lymph node dissection for confirmed nodal metastases	Observation or less aggressive management	Patients with invasive cSCC and confirmed regional nodal metastases	Lymphadenectomy significantly improves regional control in metastatic cSCC. Extent of dissection should be tailored based on nodal burden and discussed in multidisciplinary tumor boards. Multimodal treatment including adjuvant radiotherapy should be considered for extracapsular extension.
Regional Lymphadenectomy	NCCN Clinical Practice Guidelines (Version 1.2024) (14)	2024	Consensus-based guideline	Level 5: Expert consensus based on observational studies	Recommends therapeutic lymph node dissection for operable cases with confirmed lymph node metastases via imaging or biopsy.	Surgical lymph node dissection for metastases	Observation or systemic therapy for inoperable cases	Patients with nodal metastases confirmed via imaging or biopsy	Regional lymphadenectomy improves regional control and survival outcomes in operable cases. Multidisciplinary consultation and systemic therapy are recommended for advanced or inoperable cases. Radiotherapy should be considered for extracapsular invasion or multiple nodal metastases.
Regional Lymphadenectomy	Gurney & Newlands *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (95)	2014	Invited review (narrative)	Level 5: Expert opinion	Recommends therapeutic lymphadenectomy for regional nodal metastases, tailored to nodal burden and primary site location.	Lymphadenectomy for confirmed nodal metastases	Observation or incomplete excision	Patients with confirmed lymph node metastases from head and neck cSCC	Involvement of >1 lymph node or extracapsular spread indicates need for adjuvant radiotherapy. Multidisciplinary consultation emphasized. Occult nodal metastasis common with head and neck cSCC, supporting thorough nodal dissection.

Regional Lymphadenectomy	Yang et al. *ANZ Journal of Surgery* (183)	2021	Multicenter retrospective cohort study	Level 2b: Observational study with robust data	Focuses on axillary lymph node metastases. Recommends lymphadenectomy for clinically or radiologically confirmed nodal metastases, particularly in high-risk patients.	Surgical lymph node dissection	Surgery alone or palliative radiotherapy	74 patients with metastatic cSCC to the axilla	Surgery-plus-radiotherapy reduced regional recurrence (22% vs. 38%) compared to surgery alone but showed no significant improvement in overall survival. Recurrences mostly occurred within 2 years. High nodal burden increased risk of recurrence.
Regional Lymphadenectomy	Goh et al. *Australasian Journal of Dermatology* (161)	2010	Retrospective cohort study	Level 4: Observational data	Emphasizes radical nodal dissection for metastatic cSCC to axillary or groin nodes. Supports combining surgery with radiotherapy for improved regional control in patients with adverse pathological features.	Lymphadenectomy with or without adjuvant radiotherapy	Observation or less aggressive management	26 patients with metastatic cSCC to axilla or groin	Recurrence rate: **27%**, with distant metastases as the most common recurrence site. Adjuvant radiotherapy reduced local recurrence but did not improve overall survival. Extracapsular spread identified as a key predictor of recurrence.
Regional Lymphadenectomy	Bucknell et al. *Australasian Journal of Dermatology* (184)	2022	Retrospective cohort study	Level 4: Observational data	Lymphadenectomy with or without adjuvant radiotherapy recommended for axillary or inguinal nodal metastases of cSCC.	Therapeutic lymphadenectomy	Observation or palliative treatment	78 patients with axillary or inguinal nodal metastases of cSCC	Adjuvant radiotherapy reduced regional recurrence rates but did not improve overall survival. Five-year OS was **33%**, and PFS was **32%**. Immunosuppression, extracapsular extension, and lymph node ratio were significant predictors of poor outcomes.
Regional Lymphadenectomy	Palme et al. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* (166)	2003	Retrospective cohort study	Level 4: Observational data	Recommends therapeutic lymph node dissection for metastatic cSCC to the parotid or neck nodes, particularly when combined with radiotherapy	Lymphadenectomy with adjuvant radiotherapy	Radiotherapy or palliative care	126 patients with metastatic cSCC to parotid or neck nodes	Combined surgery and radiotherapy improved 5-year disease-specific survival (68%). P3 stage and immunosuppression were independent predictors of poor survival. Adjuvant radiotherapy reduced recurrence but not distant metastases.
Regional Lymphadenectomy	Alam et al. *JAAD Guidelines for Management of cSCC*	2018	Evidence-based clinical guideline	Level 5: Consensus-based with some supporting studies	Recommends lymphadenectomy for confirmed nodal metastases, tailored to nodal disease burden, with adjuvant radiotherapy	Therapeutic lymphadenectomy	Observation or systemic therapy for advanced disease	Patients with regional lymph node metastases from cSCC	Surgery with/without adjuvant radiotherapy significantly improves regional control in patients with nodal involvement.

	(132)				considered in high-risk scenarios.				Multidisciplinary tumor board decisions are emphasized for treatment planning.
Regional Lymphadenectomy	DelCharco et al. *Head & Neck* (165)	1998	Retrospective cohort study	Level 4: Observational data	Recommends lymphadenectomy with adjuvant radiotherapy for metastatic cSCC to parotid lymph nodes, tailored to extent of disease and resectability.	Lymphadenectomy with or without radiotherapy	Radiotherapy alone or no treatment	77 patients with parotid lymph node metastases from cSCC	Combined surgery and radiotherapy showed parotid disease control of 90%, compared to 53% for radiotherapy alone. Five-year cause-specific survival: 72% (surgery+radiotherapy) vs. 59% (radiotherapy alone). Unresectable disease managed with preoperative radiotherapy if feasible.
Regional Lymphadenectomy	O'Brien et al. *Head & Neck* (157)	2002	Retrospective cohort study	Level 4: Observational data	Recommends comprehensive lymphadenectomy for parotid and neck nodal metastases from cSCC. Adjuvant radiotherapy suggested for cases with adverse pathological features.	Lymphadenectomy with/without adjuvant radiotherapy	Radiotherapy alone or observation	167 patients with nodal metastases from cSCC	Five-year disease-specific survival: **70%**. Combined surgery and radiotherapy offered superior regional control. Predictors of poor outcomes included extracapsular extension, multiple nodal involvement, and P3 disease stage.
Regional Lymphadenectomy	Audet et al. *Head & Neck* (148)	2004	Retrospective cohort study	Level 4: Observational data	Recommends lymphadenectomy for metastatic cSCC to parotid gland. Adjuvant radiotherapy suggested for extensive disease. Surgery preferred for resectable cases.	Lymphadenectomy with or without radiotherapy	Radiotherapy alone or observation	56 patients with metastatic cSCC to parotid gland	Disease-specific survival (DSS) at 3 years: **72%** for surgery+radiotherapy, **47%** for radiotherapy alone. Tumor size >6 cm and facial nerve involvement were poor prognostic factors. Combined therapy provided better locoregional control.
Regional Lymphadenectomy	Vauterin et al. *Head & Neck* (156)	2006	Retrospective multicenter cohort study	Level 4: Observational data	Recommends comprehensive neck dissection for patients with parotid or neck metastases. Patterns of lymphatic spread depend on the primary site, guiding dissection extent.	Comprehensive neck dissection with tailored approach	Radiotherapy or less comprehensive dissection	209 patients with metastatic cSCC of the head and neck	Level II was the most frequently involved neck level (79%). Posterior scalp primaries frequently metastasized to level V, requiring tailored dissection. Combining neck dissection with parotidectomy achieved better regional control.

Regional Lymphadenectomy	Ebrahimi et al. *Head & Neck* (154)	2010	Retrospective cohort study	Level 4: Observational data	Tailored lymphadenectomy based on the primary tumor's location reduces unnecessary morbidity while maintaining effective oncological control.	Selective neck dissection based on primary tumor location	Comprehensive dissection or observation	295 patients undergoing neck dissections for metastatic cSCC of the head and neck	Level II was most frequently involved (35.6%). For anterior and external ear primaries, levels I–III recommended; for posterior scalp or neck primaries, levels II–V required. Adjuvant radiotherapy considered for high-risk features.
Regional Lymphadenectomy	Givi et al. *Head & Neck* (155)	2011	Retrospective cohort study	Level 4: Observational data	Highlights poor survival rates in metastatic cSCC patients, with adjuvant radiotherapy improving outcomes. Surgery is recommended for resectable nodal metastases.	Surgery + radiotherapy for lymph node metastases	Radiotherapy alone or no intervention	51 patients with metastatic cSCC of the head and neck	Median overall survival: **23 months**. Five-year survival: **30%**. Recurrent disease (HR: 2.7) and lack of radiotherapy (HR: 0.18) were significant predictors of poor outcomes. Adjuvant radiotherapy improves locoregional control.
Regional Lymphadenectomy	Schmidt et al. *Head & Neck* (158)	2014	Retrospective cohort study	Level 4: Observational data	Recommends lymphadenectomy combined with adjuvant radiotherapy for metastatic cSCC to nodal sites. Suggests individualized dissection tailored to primary tumor and nodal involvement.	Surgery with adjuvant radiotherapy	Radiotherapy alone or less comprehensive dissection	113 patients with metastatic cSCC to parotid or neck nodes	Five-year OS: **80%**, DSS: **83%**, DFS: **75%**. Relapses (23%) primarily locoregional. Immunosuppression significantly reduced DFS (HR: 3.46). Synchronous parotid and cervical involvement associated with worse prognosis.
Regional Lymphadenectomy	Taylor et al. *Head & Neck* (168)	1991	Retrospective cohort study	Level 4: Observational data	Recommends surgery combined with postoperative irradiation for parotid lymph node metastases. Suggests tailored therapy based on margin status and facial nerve involvement.	Surgery + radiotherapy	Surgery or radiotherapy alone	60 patients with parotid metastases from skin SCC	Control rates: Surgery alone: **63%**, radiotherapy alone: **46%**, combined therapy: **89%**. 100% control achieved in patients with negative margins and no facial nerve involvement. Positive margins correlated with higher recurrence rates.
Regional Lymphadenectomy	Wang et al. *Journal of Laryngology & Otology* (159)	2012	Retrospective cohort study	Level 4: Observational data	Recommends surgery for metastatic nodal cSCC in head and neck. Adjuvant radiotherapy improves locoregional control. Selective dissection sufficient for early nodal stages.	Selective and modified radical neck dissection with radiotherapy	Radiotherapy alone	122 patients with metastatic nodal cSCC (N0-N3 stages)	No significant difference in 5-year OS or DFS between selective (61%, 74%) and modified radical dissection (57%, 60%). Adjuvant radiotherapy improved outcomes, particularly for advanced stages. Regional recurrence

									occurred in 17%-23% of cases.
manRegional Lymphadenectomy	D'Souza & Clark *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* (152)	2011	Narrative review	Level 5: Expert opinion	Emphasizes selective neck dissection based on patterns of nodal spread for cutaneous SCC. Highlights the importance of multidisciplinary treatment and adjuvant radiotherapy for advanced cases.	Selective or comprehensive neck dissection tailored to tumor spread	Observation or incomplete dissection	Patients with metastatic cutaneous SCC to the head and neck nodes	Level II/III nodes are most commonly involved; levels IV/V rarely involved unless posterior primaries. Adjuvant radiotherapy improves locoregional control for high-risk cases, especially with extracapsular extension.
Regional Lymphadenectomy	Al-Othman et al. *Am J Otolaryngol* (162)	2001	Retrospective cohort study	Level 4: Observational data	Evaluates the outcomes of radical radiotherapy for T4 skin carcinomas of the head and neck with surgery reserved for salvage.	Radiotherapy with salvage surgery	Surgery alone	85 patients with clinical AJCC stage T4 skin carcinomas (37 SCC, 41 BCC, 10 basosquamous carcinoma)	Initial local control after radiotherapy: **53%**; ultimate local control with salvage surgery: **90%**. Five-year survival: absolute **56%**, cause-specific **76%**. Distant metastases: **5%**. Severe late complications occurred in 17% of patients.
Regional Lymphadenectomy	Moreno-Ramírez et al. *Dermatol Pract Concept* (160)	2021	Narrative review	Level 5: Expert opinion with observational evidence	Highlights the role of surgery for advanced cSCC, emphasizing R0 resection and limits in cases of advanced or unresectable tumors.	Surgery with curative or palliative intent	Radiation or systemic therapy	Patients with advanced or high-risk cSCC, including those with lymph node metastases	Surgical resection achieves high cure rates for low-risk cSCC, but advanced cases require individualized approaches. R0 resection is critical for high-risk lesions. Adjuvant radiotherapy is recommended for cases with high-risk features.
Regional Lymphadenectomy	Hinerman et al. *The Laryngoscope* (163)	2009	Retrospective cohort study	Level 4: Observational data	Combined surgery and postoperative radiotherapy (RT) is superior to RT alone or preoperative RT for local-regional control of parotid lymph node metastases	Surgery + postoperative RT	Preoperative RT or RT alone	117 patients with metastatic cutaneous SCC to parotid lymph nodes	Five-year outcomes: local control **78%**, local-regional control **74%**, disease-free survival **70%**, overall survival **54%**. Postoperative RT provided better control (83%) than preoperative RT (59%) or RT alone (47%). Positive margins worsened outcomes significantly.
Regional Lymphadenectomy	Veness et al. *The Laryngoscope* (164)	2003	Retrospective cohort study	Level 4: Observational data	Surgery combined with adjuvant radiotherapy provides the best locoregional control and disease-free survival for patients with nodal metastases	Surgery with adjuvant radiotherapy	Surgery alone	167 patients with nodal metastases from cSCC in the head and neck	Disease-free survival (5 years): **73%** with surgery + radiotherapy vs. **54%** with surgery alone. Locoregional recurrence rate: **20%** with combined therapy vs. **43%** with surgery alone.

					of cutaneous SCC.				Extranodal spread and multiple nodal involvement were poor prognostic factors.
Regional Lymphadenectomy	Veness et al. *The Laryngoscope* (147)	2005	Retrospective cohort study	Level 4: Observational data	Surgery combined with radiotherapy achieves the best disease-free survival. Identifies prognostic factors such as extranodal spread and number of lymph nodes involved.	Surgery + adjuvant radiotherapy	Surgery or radiotherapy alone	74 patients with metastatic cSCC to cervical lymph nodes	Five-year disease-free survival: **75%** (surgery+RT), **52%** (radiotherapy alone), **18%** (surgery alone). Locoregional recurrence occurred in **15%** of surgery+RT group vs. **44%** in radiotherapy alone. Extranodal spread significantly worsened outcomes.
Regional Lymphadenectomy	Jol et al. *EJSO* (153)	2002	Retrospective cohort study	Level 4: Observational data	Highlights the role of combined surgery and radiotherapy for regional metastases from CHNSCC, emphasizing the need for aggressive management in high-risk cases.	Surgery with adjuvant radiotherapy	Surgery or radiotherapy alone	41 patients with regional metastases from cSCC of the head and neck	Five-year survival: **46%**; median survival: **49 months**. Regional recurrence occurred in 24%. Combined therapy improved locoregional control but did not show significant survival benefits compared to surgery alone.

20. Der bør overvejes postoperativ strålebehandling af N-site efter exairese (se separat guideline) (C)

For mere detaljeret baggrund og gennemgang henvises til "**Retningslinjer for onkologisk behandling af nonmelanom hudcancer**"

21. Ved dissemineret sygdom (fjernmetastaser) kan systemisk behandling være en mulighed (se separat guideline)

22. T1/T2 planocellulære karcinomer tilbydes ikke rutinemæssigt opfølgning (C)

Oxford-niveau for evidens

- Evidensen for anbefalingen er primært baseret på retrospektive kohortestudier og valideringsstudier af risikostratificeringssystemer, svarende til **niveau 2b** på Oxford-skalaen.

Evidensens styrker og begrænsninger

Styrker:

- Flere store retrospektive kohortestudier har vist, at **majoriteten af dårlige outcomes (lokale recidiv, metastaser, sygdomsspecifik død)** forekommer i tumorer med højrisikokarakteristika (BWH T2b/T3), som udgør en mindre andel af patienterne (5–9 %).
- **BWH-stadieringssystemet** og NCCNs 2022-risikostratificering har vist **bedre specificitet og prædiktiv værdi** for dårlige outcomes end tidligere systemer som AJCC og UICC.

- Flere studier dokumenterer, at patienter med **T1/T2 tumorer har lav risiko** for progression, hvilket støtter en mere individualiseret tilgang til opfølgning.

Begrænsninger:

- Manglende **prospektive randomiserede studier (RCT'er)** begrænser evidensens styrke og mulighed for kausal tolkning.
- Retrospektive design indebærer risiko for **informations- og selektionsbias**, og der er variation i definitioner af stadier og outcome-mål mellem studier.
- De fleste data stammer fra specialiserede tertiære centre, hvilket kan **begrænse generaliserbarheden** til almen klinisk praksis.

Resultater fra vidensgennemgangen:

- **Risiko for recidiv og metastaser hos lavrisikopatienter er lav**:
  - Karia et al. (2014): Kun 5 % af tumorer var BWH T2b/T3, men de stod for **60 % af alle dårlige outcomes**.
  - Ruiz et al. (2019): BWH T2b/T3 tumorer udgjorde 9 % og **stod for 70 % af nodale metastaser og 92 % af sygdomsspecifikke dødsfald**.
  - Stevens et al. (2023): NCCN 2022-risikogrupper (især "very high risk") havde **klart højere risiko** for LR, NM, DM og DSD, mens lavrisikogruppen havde **meget lav risiko**.
- **Opfølgningsprogrammer til lavrisikopatienter er ikke nødvendigvis omkostningseffektive eller klinisk relevante**:
  - Flere studier dokumenterer **meget lav recidiv- og metastaseringsrate** hos patienter med T1 og T2 tumorer:
    - 10-års risiko for lymfeknudemetastaser: 1 % (T1), 3 % (T2)
    - Risiko for lokalt recidiv: 2 % (T1), 7 % (T2)

Anbefalingens formulering

Formuleringen *"T1/T2 planocellulære karcinomer bør ikke rutinemæssigt tilbydes opfølgning"* afspejler, at den **forventede nytteværdi af kontrolbesøg er begrænset** i denne patientgruppe. Evidensen peger på, at kun en lille andel af patienter med T1/T2-tumorer udvikler alvorlige komplikationer, og at **ressourcer bør prioriteres til højrisikopatienter**. Samtidig understreges behovet for **individualiseret vurdering**, hvor opfølgning kan overvejes ved f.eks. immunsuppression, hurtigt voksende tumor, eller dårlig compliance.

Intervention	Reference	Year	Study Design	Quality of evidence (Oxford/Styrke)	Commentary	Intervention	Comparator Intervention	Patient population	Results (Outcome)
Identification of high risk patients and low risk patients	Karia et al. *J Clin Oncol* (31)	2014	Retrospective cohort study	Level 2b: Validation study	The BWH staging system improves risk stratification over AJCC and UICC, leading to better identification of high-risk patients.	Brigham and Women's Hospital (BWH) Staging System	AJCC/UICC Staging Systems	1,818 patients with primary cSCC	BWH T2b/T3 tumors (5% of cases) accounted for 60% of poor outcomes (70% of nodal metastases, 83% of disease-specific deaths). AJCC and UICC staging lacked homogeneity, with most poor outcomes occurring in low-stage tumors.

Identification of high risk patients and low risk patients	Ruiz et al. *JAMA Dermatology* (185)	2019	Retrospective cohort study	Level 2b: Validation study	The BWH staging system better predicts poor outcomes compared to AJCC 8, identifying a smaller, high-risk group with better specificity.	Brigham and Women's Hospital (BWH) Staging System	AJCC 8th Edition Staging System	459 patients with 680 HNCSCCs	BWH T2b/T3 tumors (9% of cases) accounted for **70%** of nodal metastases and **92%** of disease-specific deaths. AJCC 8 T2/T3 classification lacked differentiation, grouping **23%** of cases with heterogeneous outcomes.
Identification of high risk patients and low risk patients	Karia et al. *JAMA Dermatology* *(186)*	2018	Retrospective cohort study	Level 2b: Validation study	AJCC 8 demonstrates better homogeneity and monotonicity than AJCC 7 for stratifying high-risk cSCC.	AJCC 8 Staging System	AJCC 7 Staging System	680 HNCSCC tumors in 459 patients	AJCC 8 T3/T4 accounted for **70.4%** of poor outcomes vs. **16.9%** in AJCC 7. Significant improvement in disease stratification, but overlap between T2 and T3 suggests further refinement is needed.
Identification of high risk patients and low risk patients	Leus et al., *J Invest Dermatol* (32)	2022	Retrospective cohort study	Level 2b: Validation study	The BWH classification system demonstrated higher prognostic accuracy compared to AJCC8, identifying fewer high-stage tumors but with higher rates of poor outcomes, supporting better specificity in risk stratification.	Brigham and Women's Hospital (BWH) Staging System	AJCC 8th Edition Staging System	748 patients with 1,087 primary cSCCs of the head and neck (index tumor selected per patient)	AJCC8 classified 20.9% of tumors as high-stage; BWH classified 14.3%. CPO occurred in 28.2% (AJCC8 high-stage) vs. 31.8% (BWH high-stage). At 60 months, BWH showed higher AUC (0.74) vs. AJCC8 (0.71), *P* = 0.018, indicating better outcome prediction by BWH.
Identification of high risk patients and low risk patients	Elaldi et al., *J Clin Med* (33)	2023	Retrospective cohort study	Level 2b: Validation study	BWH classification had the best specificity and PPV for predicting poor outcomes (local recurrence, nodal recurrence, disease-specific death) among four systems, though no statistically significant difference in overall concordance index vs. AJCC8 or UICC8. NCCN classification was least discriminative.	Brigham and Women's Hospital (BWH) Staging System	AJCC8, UICC8, and NCCN Staging Systems	160 patients with 217 head and neck cutaneous squamous cell carcinomas resected between 2006–2018	BWH classified 25% as high-risk; AJCC8 46%, UICC8 41%, NCCN 97%. BWH high-risk tumors had significantly increased risk of local (HR 4.44), nodal recurrence (HR 5.48), and disease-specific death (HR 3.61, p=0.07). BWH had highest specificity (80%) and PPV (30%) for poor outcomes; C-index = 0.68 (vs. NCCN = 0.52, p=0.002).
Identification of high risk patients and	Stevens et al., *JAMA Dermatol*	2023	Retrospective cohort study	Level 2b: Validation study	The 2022 NCCN risk stratification successfully identifies CSCCs	2022 National Comprehensive Cancer Network	Wide Local Excision	10,196 primary CSCCs from 8,727 patients treated at BWH	Very high-risk group showed significantly increased risk for LR (SHR 12.66), NM

low risk patients	(37)				at highest risk for poor outcomes. Mohs or PDEMA was associated with reduced risk of local recurrence, distant metastasis, and disease-specific death compared with WLE.	(NCCN) Risk Stratification	(WLE) vs Mohs/PDEMA	and CCF between 1996–2019	(SHR 62.98), DM (SHR 6.3×10⁸), and DSD (SHR 93.87). Mohs/PDEMA reduced LR by 35% (SHR 0.65), DM by 62% (SHR 0.38), and DSD by 45% (SHR 0.55) vs. WLE.

23. T3/T4 planocelluære karcinomer bør tilbydes opfølgning i 2 år (C)

Oxford-niveau for evidens

- Evidensen for anbefalingen er primært baseret på **retrospektive kohortestudier, case-serier og systematiske reviews af observationsstudier**, svarende til **niveau 4–5** på Oxford-skalaen.

Evidensens styrker og begrænsninger

- **Styrker:**
- Samstemmende data fra flere store kohortestudier og reviews viser, at **størstedelen af recidiv og metastaser ved højrisiko SCC (herunder T3/T4)** forekommer tidligt efter behandling.
- Op til **96 % af alle recidiver og lymfeknudemetastaser** identificeres inden for de **første 2 år** efter behandling (Khan et al., 2018).
- **70–90 % af recidiver og metastaser** indtræffer inden for **2 år**, og **95 % inden for 5 år**, som dokumenteret i både nationale kohorter og systematiske reviews (Lansbury et al., 2013; Venables et al., 2019).
- Flere studier understøtter, at **senere recidiv efter 2 år er sjældent**, hvilket gør 2-årig tæt opfølgning klinisk relevant og effektiv.
- **Begrænsninger:**
- Manglende **prospektive, randomiserede studier** med direkte sammenligning af forskellige opfølgningsstrategier.
- En del studier har **heterogen population**, varierende interventionsniveauer og forskellige definitioner på recidiv/metastase, hvilket reducerer sammenlignelighed.
- Nogle data stammer fra ældre kohorter (fx Rowe et al., 1992), hvor behandlingsmodaliteter og diagnostik har ændret sig siden.

Resultater fra vidensgennemgangen

- **Tidsmæssig fordeling af recidiv og metastase**:
    - Karia et al. (2013): BWH T2b/T3 tumorer stod for **hovedparten af dårlige outcomes**; 28 % recidiv, 25 % nodale metastaser, 22 % sygdomsspecifik død.
    - Khan et al. (2018): **96 % af recidiver** indtraf inden for **2 år**; median tid til recidiv 9 mdr., og til lymfeknudemetastase 5,5 mdr.
    - Venables et al. (2019): **85,2 % af metastaser** ved SCC blev diagnosticeret inden for **2 år**, og 92,9 % inden for 3 år.
    - Lansbury et al. (2013): **70–90 % af recidiver** opstår inden for de **første 2 år**, og 95 % inden for 5 år.
    - Roozeboom et al. (2013): 2-års recidivfri overlevelse: 96,9 %; metastasefri overlevelse: 97,0 %.

Anbefalingens formulering
Formuleringen *"T3/T4 planocellulære karcinomer bør følges i 2 år"* er baseret på den klare evidens, at **flertallet af recidiver og metastaser ved højrisiko SCC opstår inden for de første 24 måneder** efter behandling.
To-årig klinisk opfølgning med **kontroller efter 3, 6 og 12 måneder første år** og **hver 6. måned i andet år** sikrer mulighed for tidlig detektion og intervention.
Samtidig bør patienten vejledes i **solbeskyttelse og selvundersøgelse af huden**, da disse faktorer kan understøtte tidligere opdagelse af recidiv eller nye læsioner. En længere opfølgning kan overvejes i særlige tilfælde (fx multiple primære SCC'er, immunsuppression eller ufuldstændig behandling), men **standardopfølgningen bør fokusere på de første 2 år**.

Intervention	Reference	Year	Study Design	Quality of evidence (Oxford/Styrke)	Commentary	Intervention	Comparator Intervention	Patient population	Results (Outcome)
Optimal Follow-Up Length for SCC	Karia et al. *J Clin Oncol* (31)	2013	Retrospective cohort study	Level 5: Expert opinion (observational data but no explicit recommendation on follow-up duration)	Reports recurrence and metastasis data but does not formally evaluate or recommend a follow-up strategy	Observational data on recurrence patterns	No standardized follow-up protocol	1,818 patients with primary cSCC	**Most recurrences occur within the first 5 years**. High-risk (BWH T2b/T3) tumors account for most poor outcomes (recurrence: 28%, nodal metastasis: 25%, disease-specific death: 22%). **Low-risk (BWH T1/T2a) tumors have minimal recurrence risk and may not require routine follow-up.**
Optimal Follow-Up Length for SCC	Rowe et al. *J Am Acad Dermatol* (42)	1992	Systematic review of retrospective studies	Level 4 (Case series and retrospective reviews, no prospective comparative studies)	A review of studies on SCC prognosis and treatment outcomes, assessing recurrence patterns over time.	Identification of time frame for SCC recurrence and metastasis	No direct intervention, analysis of existing data	Studies reviewed included thousands of SCC cases from different treatment modalities.	**Key findings:** - **Most SCC recurrences and metastases occur within 3 years.** - **95% of recurrences happen within 5 years.**
Optimal Follow-Up Length for SCC	Levine et al. *JAMA Dermatology* (83)	2015	Retrospective cohort study	Level 4 (Observational data, no formal comparative follow-up strategies)	Assesses recurrence patterns in patients with multiple vs single SCCs over a 10-year period.	Observational data on recurrence patterns	No standardized follow-up protocol	985 patients (727 with 1 SCC, 239 with 2-9 SCCs, 19 with ≥10 SCCs)	**Median follow-up: 50 months (range 2-142 months).** - **Most recurrences and metastases occur within 3 years.** - **10-year cumulative incidence of recurrence/metastasis:** **Single SCC:** Recurrence **3.0%**, Metastasis **2.3%** **2-9 SCCs:** Recurrence **6.7%**, Metastasis **5.9%** **≥10 SCCs:** Recurrence **36.8%**, Metastasis **26.3%**.

									- Patients with ≥10 SCCs are at markedly higher risk and may require longer follow-up.
Optimal Follow-Up Length for SCC	Schmults et al. *JAMA Dermatology* (87)	2013	Retrospective cohort study	Level 4 (Observational data, no formal comparative follow-up strategies)	Assesses recurrence and metastasis patterns in patients over a 10-year period.	Observational data on recurrence patterns	No standardized follow-up protocol	985 patients (1,832 tumors)	**Median follow-up: 50 months (range 2-142 months).** **- 98% of local recurrences and 100% of nodal metastases occurred within the first 4 years.** **- 81% of disease-specific deaths occurred within the first 4 years.** **- Findings suggest a follow-up period of at least 4-5 years for high-risk SCC, while lower-risk patients may require shorter or no routine follow-up.**
Optimal Follow-Up Length for SCC	Roozeboom et al. (Acta Derm Venereol) (54)	2013	Retrospective cohort study	Level 4 (Observational data, no formal comparative follow-up strategies)	Study investigates clinical and histopathological prognostic factors for SCC recurrence and metastasis.	Observational data on SCC recurrence patterns	No standardized follow-up protocol	224 patients	Median follow-up: **43 months** (range 0–73 months). Cumulative probabilities of **recurrence-free survival**: **98.0% at 1 year, 96.9% at 2 years, and 94.7% at 4 years**. Cumulative probabilities of **metastasis-free survival**: **98.1% at 1 year, 97.0% at 2 years, and 95.9% at 4 years**.
Optimal Follow-Up Length for SCC	Lansbury et al. (BMJ) (113)	2013	Systematic review and pooled analysis of observational studies	Level 4 (Observational data, no formal comparative follow-up strategies)	Evaluates recurrence timing and metastasis patterns across various SCC treatments	Observational data on recurrence patterns	No direct intervention, analysis of existing data	118 studies, multiple treatment modalities, non-metastatic SCC	**Most recurrences and metastases occur within the first 5 years. - 70–90% of recurrences happen within 2 years. - 95% of recurrences occur within 5 years. - Follow-up beyond 5 years may detect additional SCC-related deaths, but recurrence risk plateaus after 5 years for most patients.**
Optimal Follow-Up Length for SCC	Mirali et al. (JAMA Dermatology) (169)	2023	Systematic review of clinical practice guidelines	Level 4 (Observational data, no formal comparative follow-up strategies)	Summarizes national and international guideline recommendations for SCC and BCC follow-up. Identifies lack of	Various clinical practice guidelines for SCC and BCC follow-up (14	No standardized follow-up protocol across guidelines	14 national and international guidelines for SCC/BCC follow-up	**No uniform consensus on follow-up duration.** - Follow-up recommendations for **low-risk SCC** ranged from **single visit post-treatment**

					consensus and variability in follow-up frequency and duration.	guidelines included)			**to lifelong surveillance**. - For **high-risk SCC**, guidelines recommended follow-up **every 3–6 months for the first 2 years**, then **every 6–12 months for 3–5 years**, followed by **annual or lifelong follow-up in some cases**. - **95% of SCC recurrences occur within the first 5 years**.
Optimal Follow-Up Length for SCC	Mourouzis et al. (Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery) (176)	2009	Retrospective cohort study	Level 4 (Observational data, no formal comparative follow-up strategies)	Evaluates **nodal metastasis risk** in **cutaneous head and neck SCCs** following surgical excision.	**Surgical excision alone** (without adjuvant therapy)	No specific comparator intervention	194 patients, **218 SCCs excised** (UK population)	**Metastasis risk findings:** - **5.15%** of patients developed **regional lymph node metastasis**. - **No metastases occurred after the first 2 years of follow-up.** - **Parotid gland was the most common site of metastasis**. - **Median time to metastasis was 8.3 months.**
Optimal Follow-Up Length for SCC	Brantsch et al. (Lancet Oncology) (39)	2008	Prospective cohort study	Level 2b (Prospective observational study, no randomized control)	Evaluates key **prognostic factors** for **SCC recurrence and metastasis** using **multivariate analysis**.	**Surgical excision with 3D-histological margin assessment** (no adjuvant therapy)	No specific comparator intervention	615 SCC patients, **median follow-up: 43 months (range 1–165 months)**	**Metastasis risk findings: - 4% of patients (26/615) developed metastasis. - No metastases occurred after 4 years of follow-up. Local recurrence findings:** - **3% (20/615) had local recurrence. - Local recurrence never occurred after 6 years.**
Optimal Follow-Up Length for SCC	Venables et al. (JAMA Dermatology) (170)	2019	National population-based study (retrospective cohort)	Level 4 (Observational data, no formal comparative follow-up strategies)	First **nationwide incidence study** of **metastatic SCC (mcSCC)** in England	Observational study based on national cancer registry data	No specific comparator intervention	76,977 patients with first primary SCC (2013–2015)	**Metastasis risk findings:** - **Cumulative incidence of mcSCC was 2.1% (1.1% in women, 2.4% in men).** - **92.9% of metastases occurred within the first 3 years after SCC diagnosis.** - **85.2% of metastases were diagnosed within the first 2 years.**
Optimal Follow-Up Length for SCC	Brougham et al. (Journal of Surgical Oncology)	2012	Retrospective cohort study (10-year period)	Level 4 (Observational data, no formal comparative	Evaluates **metastasis risk and prognostic factors** for SCC in a large cohort.	Surgical excision alone (no adjuvant	No specific comparator intervention	6,164 patients, **8,997 SCCs excised** (New Zealand)	**Metastasis risk findings: - 1.9–2.6% of patients developed metastasis.** - **Median time to**

	(55)			follow-up strategies)		therapy reported)			**metastasis was 22 months (mean 26 months). - 44% of metastases occurred within the first year. - Most metastases occurred within 3 years, with no significant increase beyond 5 years.**
Optimal Follow-Up Length for SCC	Khan et al. (Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery) (173)	2018	Retrospective cohort study with 5-year follow-up	Level 4 (Observational data, no formal comparative follow-up strategies)	Evaluates **rates of local recurrence (LR) and lymph node (LN) metastasis** in SCC patients over 5 years.	Surgical excision of SCC	No specific comparator intervention	598 SCC patients followed for 5 years	**Recurrence risk findings: - Total recurrence rate (LR + LN metastasis) at 5 years: 6.7% (40/598 patients). - 96% of total recurrences occurred within 2 years. - Median time to local recurrence: 9 months (range: 1–57 months). - Median time to LN metastasis: 5.5 months (range: 1–18 months). -**

24. Opfølgningsprogrammet for metastatisk og lokalavanceret planocellulært karcinom bør tilrettelægges individuelt (C)

25. Patienterne bør informeres om kontrol af egen hud og hensigtsmæssig soladfærd (B)

Oxford-niveau for evidens

- Evidensen for anbefalingen er primært baseret på **systematiske reviews og metaanalyser af randomiserede og ikke-randomiserede interventionsstudier**, svarende til **niveau 1a–2a** på Oxford-skalaen.

Evidensens styrker og begrænsninger

- **Styrker:**
- Der foreligger **systematiske reviews med metaanalyse**, som undersøger både brugen af solcreme og effekten af interventionsprogrammer til hudselvundersøgelse (SSE).
- Interventioner rettet mod **egenkontrol og SSE øger markant frekvensen af selvundersøgelse**, hvilket teoretisk understøtter tidlig detektion.
- SSE-interventioner er **non-invasive, billige og uden skadevirkninger**, og kan derfor anbefales som en generel strategi til patientinvolvering og sygdomsbevidsthed.
- **Begrænsninger:**
- Effekten af **solcreme** som primær forebyggelse mod **PCC er ikke dokumenteret** – systematiske reviews har ikke vist signifikant reduktion i forekomst.
- **SSE-interventioner har ikke dokumenteret effekt på klinisk outcomes** som tidligere diagnostik eller reduktion i mortalitet.

- Kvaliteten af de inkluderede studier i reviewet om SSE var generelt lav, og **størstedelen havde høj risiko for bias** (61 %).
- Mangel på **langsigtede og kontrollerede studier**, der måler "hårde" endepunkter som recidiv, metastaser eller overlevelse.

Resultater fra vidensgennemgangen

- **Solbeskyttelse:**
- **Silva et al. (2018)**: Systematisk review og metaanalyse af 29 studier (313.717 deltagere) fandt **ingen signifikant forebyggende effekt** af solcreme på hudkræft generelt (OR 1.08; 95 % CI: 0.91–1.28).
- For non-melanom hudkræft (herunder PCC) var effekten ikke signifikant (OR 0.99; 95 % CI: 0.62–1.57).
- Konklusion: **Solcreme alene er ikke tilstrækkelig som prævention**, men bør indgå som **del af bredere soladfærdsstrategi**.
- **Hudselvundersøgelse (SSE):**
- **Ersser et al. (2019)**: Systematisk review og metaanalyse (18 studier, 6836 deltagere) fandt, at SSE-interventioner **signifikant øger hyppigheden af SSE-aktivitet** (OR 2.31; 95 % CI: 1.86–2.87), men **uden dokumenteret effekt på tidligere diagnose eller kliniske outcomes**.
- Interventionstyper: digitale apps, reminders, face-to-face undervisning, skriftligt materiale.

Anbefalingens formulering

Formuleringen *"Patienterne bør informeres om kontrol af egen hud og hensigtsmæssig soladfærd"* er baseret på evidens, der **understøtter patientinvolvering og egenmonitorering** som sikre og potentielt gavnlige tiltag, trods fraværet af stærk dokumentation for effekt på kliniske outcomes.
Egenkontrol og solbeskyttelse bidrager til **sygdomsbevidsthed og empowerment**, hvilket er særligt vigtigt i en patientgruppe, hvor hyppige kontroller ikke er indiceret. Da interventionerne er uskadelige og kan øge opmærksomheden på nye hudforandringer, bør de **anbefales som led i patientuddannelse og risikobaseret opfølgning**.

Intervention	Reference	Year	Study Design	Quality of evidence (Oxford/Styrke)	Commentary	Intervention	Comparator Intervention	Patient population	Results (Outcome)
Brug af solcreme og risiko for hudkræft	Silva et al., *Eur J Dermatol* (177)	2018	Systematisk review og metaanalyse	Niveau 2a: Systematisk review af kohort- og case-control studier	Undersøgelsen viser ikke en statistisk signifikant beskyttende effekt af solcreme mod hudkræft, men identificerer ikke en øget risiko. Vægter vigtigheden af soladfærd som led i primær forebyggelse.	Brug af solcreme (SPF uddybet i flere studier)	Sjælden eller ingen brug af solcreme	313,717 deltagere (10,670 tilfælde af hudkræft) fra 29 studier globalt	Ingen signifikant sammenhæng: OR = 1.08 (95% CI: 0.91–1.28); for non-melanom hudkræft: OR = 0.99 (95% CI: 0.62–1.57). Effekt afhænger af anvendelsesfrekvens, SPF, solvaner og geografisk placering
Hudselvundersøgelse (SSE) undervisnings- og støttende interventioner	Ersser et al., *Br J Dermatol* (178)	2019	Systematisk review og metaanalyse (inkl. RCTs og quasi-eksperimenter)	Niveau 1a: Systematisk review af RCT'er, men samlet evidensvurdering svækket af lav metodisk kvalitet i inkluderede studier	Reviewet fandt, at SSE-interventioner øger SSE-aktivitet, især på kort sigt (OR 2.31), men evidenskvaliteten var generelt svag. Klinisk effekt er endnu uafklaret.	Varierende interventioner: digitale apps, skriftligt materiale, videoer, face-to-face undervisning, reminders	Ingen intervention, brochure alene, standardbehandling eller aktiv kontrol (fx ernæringsinfo)	6836 deltagere i 18 studier; både højrisko-patienter (tidl. hudkræft, ældre mænd) og lavrisikogrupper (sundhedsfrivillige)	Korttidsforbedringer i SSE-aktivitet (OR 2.31), men lille effektstørrelse. Ikke signifikant effekt på helkrops-SSE eller selvrapporteret selvtillid. Høj risiko for bias i 61 % af studierne.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.