

# S1-Leitlinie Talgdrüsenkarzinom

## S1-Guideline Sebaceous Carcinoma

**Jochen Utikal<sup>1,2</sup> | Pia Nagel<sup>1,2</sup> | Verena Müller<sup>1,2</sup> | Jürgen C. Becker<sup>3</sup> | Edgar Dippel<sup>4</sup> | Alexander Frisman<sup>5</sup> | Martin Gschnell<sup>6</sup> | Klaus Griewank<sup>7</sup> | Eva Hadaschik<sup>7</sup> | Doris Helbig<sup>8</sup> | Uwe Hillen<sup>9</sup> | Ulrike Leiter<sup>10</sup> | Claudia Pföhler<sup>11</sup> | Lisa Krönig<sup>6</sup> | Mirjana Ziemer<sup>12</sup> | Selma Ugurel<sup>7</sup>**

<sup>1</sup>Klinische Kooperationseinheit Dermatoonkologie des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) Heidelberg und der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Medizinische Fakultät Mannheim, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland

<sup>2</sup>DKFZ Hector Krebsinstitut an der Universitätsmedizin Mannheim

<sup>3</sup>Translational Hautkrebsforschung, Klinik für Dermatologie, Universitätsmedizin Essen, und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg

<sup>4</sup>Klinik für Dermatologie und Venerologie, Klinikum der Stadt Ludwigshafen

<sup>5</sup>Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Leipzig

<sup>6</sup>Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Marburg

<sup>7</sup>Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Essen

<sup>8</sup>Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Uniklinikum Köln

<sup>9</sup>Klinik für Dermatologie und Venerologie, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin

<sup>10</sup>Zentrum für Dermatoonkologie, Universitäts-Hautklinik Tübingen, Universitätsklinikum Tübingen

<sup>11</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie und Hauttumorzentrum am UKS, Homburg/Saar

<sup>12</sup>Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Leipzig

### Zusammenfassung

Talgdrüsenkarzinome sind seltene maligne kutane Adnextumoren mit sebozytärer Differenzierung. Der typische Prädilektionsbereich ist die Kopf-Hals-Region; hier sind die Talgdrüsenkarzinome die häufigsten malignen Adnextumoren der Haut. Nach ihrer Lokalisation unterscheidet man periokuläre und extraokuläre Talgdrüsenkarzinome. Ein Muir-Torre-Syndrom (MTS) sollte bei entsprechendem Verdacht unbedingt ausgeschlossen werden.

Im Hinblick auf die Prognose handelt es sich bei Talgdrüsenkarzinomen um potenziell aggressive Tumoren, die eine deutliche Rezidiv- und Metastasierungseignung aufweisen. Nur kleine extraokuläre Talgdrüsenkarzinome, die sicher vollständig reseziert wurden, weisen eine sehr gute Prognose auf. Talgdrüsenkarzinome metastasieren am häufigsten lymphogen in regionäre oder entfernte Lymphknoten, seltener kommt es zur Organmetastasierung. Periokuläre Talgdrüsenkarzinome haben eine höhere Metastasierungsrate (bis zu 15%) als extraokuläre Talgdrüsenkarzinome (bis zu 2%).

Die vollständige mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC) des Primärtumors ist unabhängig von periokulärer oder extraokulärer Lokalisation die Therapie der ersten Wahl. Eine adjuvante oder therapeutische Radiatio kann in Betracht gezogen werden. Für fortgeschrittene, inoperable oder metastasierte Talgdrüsenkarzinome gibt es aktuell keine etablierte Standardtherapie. Es kommen lokale Verfahren sowie Systemtherapien wie Chemotherapie oder Immuntherapie in Betracht. Das Vorgehen sollte in einem interdisziplinären Tumorboard individuell festgelegt werden. Eine engmaschige Nachsorge ist bei diesen potenziell aggressiven Karzinomen empfehlenswert.

### SCHLÜSSELWÖRTER

Krebs, Onkologie, S1 Leitlinie, Talgdrüsenkarzinom, Talgdrüse

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2024 The Authors. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Deutsche Dermatologische Gesellschaft.

**Korrespondenzanschrift**

Prof. Dr. med. Jochen Sven Utikal, Klinische Kooperationsseinheit Dermatooknologie des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) Heidelberg und der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Medizinische Fakultät Mannheim, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Theodor-Kutzer-Ufer 1–3, 68167 Mannheim.  
Email: [jochen.utikal@umm.de](mailto:jochen.utikal@umm.de)

Leitlinie im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

*Leitlinienkoordinator:* Prof. Dr. med. Jochen Utikal, Heidelberg/Mannheim

*Leitlinienbeauftragte der ADO/DKG:* Prof. Dr. med. Selma Ugurel, Essen

[[Date of last update: not applicable, as initial version]]

**Summary**

Sebaceous gland carcinomas are rare malignant cutaneous adnexal tumors with sebocytic differentiation. The typical predilection area is the head and neck region, where sebaceous gland carcinomas are the most common malignant adnexal tumors of the skin. According to their localization a distinction is made between periocular and extraocular sebaceous gland carcinomas. Muir-Torre syndrome (MTS) should always be ruled out if it is suspected.

In terms of prognosis, sebaceous gland carcinomas are potentially aggressive tumors with a clear tendency to recur and metastasize. Only small extraocular sebaceous gland carcinomas that have been completely resected have a very good prognosis. Sebaceous gland carcinomas most frequently metastasize lymphogenously to regional or distant lymph nodes; organ metastasis occurs less frequently. Periocular sebaceous gland carcinomas have a higher metastasis rate (up to 15%) than extraocular sebaceous gland carcinomas (up to 2%).

Complete micrographically controlled surgery (MCS) of the primary tumor is the therapy of first choice, regardless of periocular or extraocular localization. Adjuvant or therapeutic radiotherapy may be considered. There is currently no established standard therapy for advanced, inoperable or metastatic sebaceous gland carcinomas. Local procedures and system therapies such as chemotherapy or immunotherapy can be considered. The procedure should be determined individually in an interdisciplinary tumor board. Close follow-up care is recommended for these potentially aggressive carcinomas.

**KEYWORDS**

cancer, oncology, sebaceous carcinoma, sebaceous gland, S1 guideline

**EINFÜHRUNG****Definition und Geltungsbereich**

Talgdrüsenkarzinome sind maligne Adnextumoren mit sebozytärer Differenzierung. Auch nach vollständiger Exzision können lokoregionäre Rezidive und Metastasen auftreten. Die meisten Talgdrüsenkarzinome sind kutan lokalisiert, es wurden aber auch extrakutane Formen beschrieben. Diese Leitlinie bezieht sich ausschließlich auf die kutanen Formen des Talgdrüsenkarzinoms. Ebenso wird nicht näher auf das Management viszeraler Malignome im Rahmen eines MTS eingegangen.

**Einteilung der kutanen Talgdrüsenkarzinome**

Talgdrüsenkarzinome werden am häufigsten anhand ihrer Lokalisation in periokuläre (75% der Talgdrüsenkarzinome gehen von haarfollikelassoziierten Talgdrüsen oder lokalisationspezifischen Meibom- und Zeis-Drüsen der Augenlider und der Karunkel aus) und extraokuläre Formen unterteilt. Die Unterteilung der Talgdrüsenkarzinome der Haut ist allerdings Gegenstand kontroverser Diskussionen.

Während manche Quellen die kutanen Talgdrüsenkarzinome einer einzigen Klasse zuordnen, deuten Untersuchungen mittels Exom-Sequenzierungen darauf hin, dass anhand von Mutationsmustern drei verschiedene Typen

unterschieden werden können: Pauci-mutierte, mit UV (Ultraviolett)-Strahlung-Schädigungsprofil, und mikrosatelliteninstabile (MSI) Talgdrüsenkarzinome.<sup>1</sup> Pauci-mutierte Talgdrüsenkarzinome zeigen insgesamt weniger Mutationen. Jedoch ist hier gehäuft eine genetische Alteration des *ZNF750* (Zinkfingerprotein 750)-Transkriptionsfaktors zu beobachten. Die mikrosatelliteninstabilen Talgdrüsenkarzinome werden durch Defekte in *Deoxyribonucleic-acid (DNA)-Mismatch-Repair*-Genen (MMR) charakterisiert. Talgdrüsenkarzinome vom UV-Strahlung-Schädigungstyp hingegen sind durch zahlreiche Mutationen einzelner Nukleotide gekennzeichnet und weisen dafür nur selten Defekte in den MMR-Genen auf.<sup>1</sup>

In dieser Leitlinie wird die Unterteilung in periokuläre und extraokuläre Talgdrüsenkarzinome verwendet, da sich aufgrund ihres unterschiedlichen klinischen Verhaltens und der anatomischen Lokalisation teilweise andere Empfehlungen für das Management dieser beiden Gruppen ergeben.

**EPIDEMIOLOGIE**

Talgdrüsenkarzinome sind die häufigsten malignen Adnextumoren der Haut des Kopf-Hals-Bereiches und in Abhängigkeit vom geographischen Standort die zweit- (in asiatischen Ländern) bis vierthäufigsten (zum Beispiel angloamerikanischer Raum) malignen Neoplasien des

Augenlids.<sup>2-5</sup> Sowohl periokuläre als auch extraokuläre Talgdrüsenkarzinome treten vor allem bei Patienten über 60 Jahren auf. In seltenen Fällen können allerdings aber auch bereits Kinder betroffen sein.<sup>6,7</sup>

Die Inzidenz von Talgdrüsenkarzinomen ist in den letzten Jahren signifikant gestiegen.<sup>4,6</sup> Der Anstieg gründet sich vor allem auf eine Zunahme der Inzidenz bei männlichen Patienten und bei der hellhäutigen Bevölkerung.<sup>4</sup> Größere populationsbasierte Untersuchungen aus den Niederlanden und den USA gingen zuletzt von einer Inzidenz von ungefähr 0,1 bis 0,23 Fällen pro 100 000 Personenjahre aus. Dabei scheint allerdings die geschlechterspezifische Inzidenz bei Frauen deutlich geringer zu sein als bei Männern.<sup>4,8</sup> In vorhergehenden größeren Studien konnte kein eindeutiger Geschlechterunterschied festgestellt werden.<sup>6</sup> Insgesamt sind extraokuläre Talgdrüsenkarzinome häufiger als periokuläre. Letztere scheinen allerdings bei Frauen häufiger aufzutreten.<sup>4,7,9</sup>

## ÄTIOPATHOGENESE UND RISIKOFAKTOREN

Bei den meisten Talgdrüsenkarzinomen handelt es sich um sporadisch auftretende Malignome, die in der Regel *de novo* entstehen. Die Entstehung auf dem Boden eines Naevus sebaceus ist sehr selten kasuistisch beschrieben.<sup>7,10</sup> Außerdem können Talgdrüsenkarzinome bei einem MTS auftreten. Die Ätiopathogenese des Talgdrüsenkarzinoms ist nicht vollständig geklärt. Dennoch konnten durch molekularbiologische Untersuchungen bereits bestimmte Mutationsmuster identifiziert werden, die als potenzielle Treiber der Karzinomentstehung in Frage kommen.<sup>1,11</sup>

Als Risikofaktoren für die Entstehung von Talgdrüsenkarzinomen gelten Schädigung durch UV-Strahlen, erhöhtes Lebensalter, genetische Prädisposition (insbesondere bei MTS), sowie Immunsuppression (zum Beispiel durch humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion/ akquiriertes Immundefizienz-Syndrom (AIDS), hämatoproliferative Erkrankung, nach Organtransplantation).<sup>12-14</sup> Außerdem wird der Einfluss onkogener Viren diskutiert.<sup>13</sup> Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die potenziellen Mechanismen und Risikofaktoren der Entstehung von Talgdrüsenkarzinomen.

### Treibermutationen

Das Verständnis der Karzinogenese von Talgdrüsenkarzinomen ist derzeit noch sehr limitiert. Es wurden in den letzten Jahren jedoch zunehmend potenzielle molekulargenetische Treiber identifiziert, die nicht nur für das biologische Verständnis dieser Malignome, sondern auch für mögliche therapeutische Ansätze relevant sind.

Bei einer Untersuchung von Tetzlaff et al. mittels DNA-Sequenzierung konnten sowohl bei extraokulären als auch bei periokulären Talgdrüsenkarzinomen Mutationen im *PI3K* (*Phosphoinositid-3-Kinase*)-Signalweg identifiziert werden, die potenziell wichtige Treiber für die Karzinogenese darstellen könnten.<sup>11</sup> Dafür scheinen *TP53* (*Tumorprotein 53*)- und *RB1* (*Retinoblastom-Protein 1*)-Mutationen nur bei periokulären Talgdrüsenkarzinomen aufzutreten.<sup>11</sup> Bei extraokulären Talgdrüsenkarzinomen lassen sich hingegen eine höhere Mutationsrate sowie mehr sporadische Defekte in den MMR-Genen und somit eine häufigere MSI beobachten.<sup>11</sup> Auch hereditäre Mutationen der MMR-Gene im Rahmen eines MTS sind häufiger mit dem extraokulären Typ assoziiert. Dies deckt sich mit der Beobachtung, dass periokuläre Talgdrüsenkarzinome in der Regel nicht mit einem MTS assoziiert sind.<sup>18</sup>

Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine Untersuchung von North et al.: Anhand verschiedener Mutationsmuster können Talgdrüsenkarzinome hiernach in drei verschiedene Subtypen unterteilt werden.<sup>1</sup> Die erste Gruppe stellen pauci-mutierte Varianten dar, welche zwar eine geringe Mutationsrate, aber dafür gehäuft trunzierende Mutationen des *ZNF750*-Transkriptionsfaktors, der eine Rolle in der epidermalen Differenzierung spielt, aufweisen. Mutationen in diesem Zinkfingerprotein wurden auch mit psoriasisformer seborrhoischer Dermatitis ursächlich in Verbindung gebracht.<sup>19</sup> Periokuläre und weiter gefasst im Gesichtsbereich gelegene Talgdrüsenkarzinome zählen zu den Pauci-Mutations-Typen. Extraokuläre Talgdrüsenkarzinome gehören eher zu der Klasse der UV-Strahlung-Schädigungs- oder mikrosatelliteninstabilen Typen. Die MSI-Typen sind mit Defekten der MMR-Gene assoziiert, so dass auch Talgdrüsenkarzinome im Rahmen eines MTS in diese Kategorie fallen. Talgdrüsenkarzinome mit UV-Strahlung-Signatur hingegen sind durch zahlreiche Mutationen einzelner Nukleotide gekennzeichnet und weisen dafür nur selten Defekte in den MMR-Genen auf. UV-Strahlung-Schädigungs-Typen neigen außerdem zu einer histologisch schlechteren Differenzierung.<sup>1</sup>

Neben Mutationen von *TP53*, *RB1* und *ZNF750* konnten bei einer weiteren Untersuchung periokulärer Talgdrüsenkarzinome von Xu et al. Mutationen in *NOTCH1* (*neurogenic locus notch homolog protein 1*) und *PCDH15* (humanes Protocadherin 15) detektiert werden. *PCDH15* war hierbei signifikant mit einer Metastasierung assoziiert, weshalb eine Mutation dieses Gens gegebenenfalls als prognostischer Faktor genutzt werden könnte.<sup>20</sup>

### Vorangegangene Strahlentherapie

Einige Untersuchungen legen nahe, dass eine vorangegangene Strahlentherapie, zum Beispiel im Rahmen der Behandlung eines Retinoblastoms oder einer Akne, als

**TABELLE 1** Übersicht möglicher pathogenetischer Faktoren der Entstehung von Talgdrüsenkarzinomen, modifiziert nach Wu et al.<sup>5</sup>

Mechanismus/Risikofaktor	Bemerkung
DNA- <i>Mismatch-Repair</i> -Defekte (MMR)	Extraokuläre Talgdrüsenkarzinome sind wahrscheinlich häufiger mit MMR-Mutationen assoziiert als periokuläre Formen. <sup>1,11</sup> Dieser Mechanismus ist besonders relevant für Talgdrüsenkarzinome, die im Rahmen eines MTS auftreten.
UV-Strahlenschäden	Neben populationsbasierten und Tumordaten, die eine Korrelation zwischen einer erhöhten UV-Strahlenexposition und einem erhöhten Talgdrüsenkarzinomrisiko suggerieren, <sup>14</sup> deuten auch genetische Untersuchungen auf UV-Strahlen-induzierte Mutationen als Treiber bei der Tumorentstehung hin. <sup>1</sup>
Pauci-mutiert	Tumoren mit nur wenigen Mutationen. Periokuläre Talgdrüsenkarzinome gehören meist zu dieser Gruppe. <sup>1</sup>
PI3K (Phosphoinositid-3-Kinase)-Signalweg-Defekte	Der PI3K-Signalweg wurde vor allem für periokuläre Talgdrüsenkarzinome als wichtiger Treiber identifiziert. <sup>11</sup>
TP53 (Tumorprotein 53) und RB1 (Retinoblastom-Protein 1)	Mutationen dieser Gene wurden vor allem bei periokulären Talgdrüsenkarzinomen festgestellt. <sup>1,11</sup>
HER2 ( <i>human epidermal growth factor type 2</i> )	In genetischen Untersuchungen konnte in einem Teil der Talgdrüsenkarzinome eine HER2-Expression nachgewiesen werden. <sup>15</sup>
Vorangegangene Radiotherapie	Ein Zusammenhang zwischen Auftreten von Talgdrüsenkarzinomen und vorangegangener Strahlentherapie scheint nur bei periokulären Varianten zu bestehen. <sup>9</sup>
Immunsuppression	Es wurde eine erhöhte Inzidenz von Talgdrüsenkarzinomen bei Patienten mit Zustand nach Organtransplantation, hämatoproliferative Erkrankung, oder HIV-Infektion/AIDS beobachtet. <sup>12,13</sup>
HPV (humanes Papillomavirus)	Ein HPV-induzierter Typ des periokulären Talgdrüsenkarzinoms ist beschrieben. <sup>16</sup> Andere Untersuchungen konnten keinen ätiologischen Zusammenhang zwischen HPV und der Entstehung von Talgdrüsenkarzinomen bestätigen. <sup>17</sup>

Risikofaktor für die Entstehung periokulärer Talgdrüsenkarzinome in Frage kommt.<sup>21–23</sup>

Bei Patienten mit Retinoblastom wird die Entstehung von Talgdrüsenkarzinomen sowohl auf die Strahlentherapie als auch auf die Mutation des Retinoblastom-Gens selbst zurückgeführt.<sup>11,22</sup>

Ein Zusammenhang zwischen einer Radiotherapie und der Entstehung eines extraokulären Talgdrüsenkarzinom scheint hingegen nicht zu bestehen.<sup>9</sup>

## Immunsuppression

Immunsuppression gilt als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von Talgdrüsenkarzinomen.<sup>12,24</sup> Bei Patientengruppen mit unterschiedlich gearteter Immunsuppression konnte ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Talgdrüsenkarzinoms festgestellt werden. So wurde bei einer aktuellen populationsbasierten Untersuchung eine 25-fache Erhöhung der Inzidenz bei organtransplantierten Personen beobachtet.<sup>12</sup> Das Risiko für ein Talgdrüsenkarzinom stieg dabei mit der Dauer der Immunsuppression. Die höchsten Inzidenzen waren bei lungentransplantierten und die niedrigsten bei lebertransplantierten Personen zu finden. Da Lungentransplantierte tendenziell die intensivste und Lebertransplantierte die geringste Immunsuppression erhalten, scheint das Risiko mit der Intensität der immunsuppressiven Therapie zusammenzuhängen.<sup>12</sup>

Auch Untersuchungen von HIV/AIDS-Patienten lassen einen ätiologischen Zusammenhang mit einer Immunsup-

pression vermuten. Bei einer Studie in den USA wurde bei HIV-infizierten Personen ein 8-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Talgdrüsenkarzinoms festgestellt.<sup>25</sup>

Ein häufigeres Auftreten von Talgdrüsenkarzinomen bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie wurde ebenfalls beschrieben.<sup>26</sup> Die mit der hämato-onkologischen Grunderkrankung einhergehende Immunsuppression wird hier als Ursache für das vermehrte Auftreten von Talgdrüsenkarzinomen vermutet.<sup>9</sup>

## Onkogene Viren

Die Rolle onkogener Viren bei der Entstehung von Talgdrüsenkarzinomen bleibt aufgrund der widersprüchlichen Datenlage derzeit noch unklar.<sup>13</sup> Als potenziell beteiligte Viren wurden bisher vor allem humane Papillomaviren (HPV) diskutiert. Tetzlaff et al. grenzten einen HPV-induzierten von einem *TP53*- und/oder *RB1*-mutierten Typ des periokulären Talgdrüsenkarzinoms ab.<sup>16</sup> Die HPV-positiven Varianten wurden eher bei jüngeren Patienten beobachtet und zeigten weniger Lokalrezidive als die Tumoren des HPV-negativen Subtyps. Andere Untersuchungen zeigten keine Assoziation des HPV-Status mit prognostischen Faktoren.<sup>27</sup> Weitere Evidenzen sprechen gänzlich gegen einen Zusammenhang von HPV und der Genese von Talgdrüsenkarzinomen.<sup>17</sup> Neben HPV wurden auch das Merkelzell-Polyomavirus oder das Epstein-Barr-Virus (EBV) als potenzielle ätiologische Faktoren erwogen.<sup>28,29</sup>

## PRÄVENTION UND SCREENING

Da ein ätiopathogenetischer Zusammenhang zwischen Tumorentstehung und UV-Strahlenexposition vermutet wird,<sup>14</sup> können zur Prävention des Talgdrüsenkarzinoms analog zur Prävention anderer kutaner Karzinome eine Reduktion der UV-Strahlenexposition sowie adäquate Lichtschutzmaßnahmen empfohlen werden. Darüber hinaus sollte, wenn möglich, eine etwaige immunsuppressive Therapie angepasst, und eine antivirale Therapie bei HIV-Patienten eingeleitet werden, sofern dies noch nicht erfolgt ist.<sup>13</sup>

Aufgrund der Seltenheit der Entität kann für das Talgdrüsenkarzinom kein allgemeines Screening empfohlen werden. Die differenzialdiagnostische Erwägung eines Talgdrüsenkarzinoms bei regulär empfohlenen Hautkrebsscreening-Untersuchungen steht im Vordergrund, um eine frühzeitige korrekte Diagnosestellung zu ermöglichen. Eine verzögerte Diagnose kann zu einer Verschlechterung der Prognose führen.<sup>5,30</sup> Aus diesem Grund sollte bei entsprechenden Hautveränderungen bei immunsupprimierten Patienten, Patienten mit Zustand nach Strahlentherapie (vor allem im Kopf-Hals-Bereich), sowie bei Patienten mit persistierenden oder rezidivierenden Konjunktivitiden und Blepharitiden an ein Talgdrüsenkarzinom gedacht werden, und im Zweifel eine Biopsie erfolgen. Bei Patienten mit MTS oder Immunsuppression sollte eine engmaschige Durchführung von Hautkrebsscreening-Untersuchungen angestrebt werden, da bei diesen Personengruppen das Risiko für Talgdrüsenkarzinome deutlich erhöht ist.

## DIAGNOSTIK

### Klinische Untersuchung

Talgdrüsenkarzinome können grundsätzlich am ganzen Körper auftreten. Der typische Prädilektionsbereich ist jedoch die Kopf-Hals-Region.<sup>31</sup> Seltener sind Talgdrüsenkarzinome am Stamm oder den Extremitäten zu finden. Periokuläre Talgdrüsenkarzinome finden sich typischerweise am oberen Augenlid mit Ursprung aus den Meibom- und seltener den Zeis-Drüsen oder der pilosebozytären Einheit der periokulären Haarfollikel. In wenigen Fällen wurden Talgdrüsenkarzinome auch am äußeren Genitale oder an extrakutanen Lokalisationen wie der Mundschleimhaut, der Speicheldrüse, Lunge und Mamma beschrieben.<sup>32–36</sup>

Talgdrüsenkarzinome präsentieren sich klinisch in der Regel unspezifisch als rötliche oder gelblich-braune Knoten oder indurierte Plaques. Sie können mit oder ohne Ulzeration auftreten und mehrere Zentimeter groß werden. Differenzialdiagnostisch kommen oft andere nichtmelanozytäre Malignome wie Plattenepithelkarzinome, Basalzellkarzinome, Keratoakanthome, andere kutane Adnexkar-

zinome und Hautmetastasen in Betracht. Des Weiteren können Talgdrüsenkarzinome mit gutartigen sebozytären Tumoren wie etwa Sebazeomen oder Talgdrüsenadenomen verwechselt werden.<sup>7</sup>

Besonders periokuläre Talgdrüsenkarzinome weisen klinisch oft Ähnlichkeiten zu gutartigen Hauterkrankungen auf. Mögliche Fehldiagnosen sind hier unter anderem Chalazion, Blepharitis, Konjunktivitis und Keratokonjunktivitis. Dies kann zu einer deutlichen Verzögerung der Diagnosestellung und infolgedessen zu einer schlechteren Prognose führen.<sup>23,37</sup> Wenn solche klinisch scheinbar benignen Veränderungen rezidivierend oder persistierend auftreten, und nicht auf die übliche Therapie ansprechen, sollte deshalb differenzialdiagnostisch auch ein Talgdrüsenkarzinom bedacht werden.<sup>7,9</sup>

Die Dermatoskopie hat bei der Diagnose des Talgdrüsenkarzinoms einen untergeordneten Stellenwert. Dennoch kann sie für die differenzialdiagnostische Abgrenzung zu anderen nichtmelanozytären Tumoren nützliche Hinweise liefern. Gelbliche Strukturen oder gelbe strukturlose Areale sind die Hauptunterscheidungsmerkmale sebozytärer Tumoren im Vergleich zu Plattenepithelkarzinomen und Basalzellkarzinomen.<sup>38</sup> Hinweise, die für ein Talgdrüsenkarzinom sprechen und eher gegen gutartige sebozytäre Tumoren sind lilafarbene Globuli, weißlich-pinke Areale, sowie glänzende weiße Flecken und Linien.<sup>38</sup> Außerdem zeigen die meisten Talgdrüsenkarzinome ein polymorphes Gefäßmuster.<sup>38,39</sup>

Bei Verdacht auf ein Talgdrüsenkarzinom, spätestens jedoch nach histopathologischer Diagnosesicherung, sollte eine klinische Untersuchung des gesamten Integuments inklusive der Untersuchung der Lymphknotenstationen erfolgen.<sup>9</sup> Bei periokulären Läsionen sollte zusätzlich hinsichtlich einer Bewegungseinschränkung oder Fehlstellung der Bulbi, einer Proptosis sowie Pupillenanomalien gefahndet werden.<sup>9</sup>

### Histologie

Da sich Talgdrüsenkarzinome klinisch eher unspezifisch präsentieren, sind zur Diagnosesicherung eine Probebiopsie und histopathologische Begutachtung unbedingt notwendig. Bei Verdacht auf ein Talgdrüsenkarzinom sollte dafür bei extraokulären Läsionen eine tiefe Biopsie mit Erfassung der Subkutis erfolgen. Für die periokulären Varianten wird ebenfalls eine tiefe Probeentnahme aus dem Augenlid empfohlen, da superfizielle Abtragungen für die Diagnosestellung nicht hinreichend sein können.<sup>5,40</sup> Hier sind jedoch die schwierigen anatomischen, funktionellen und kosmetischen Aspekte unbedingt zu berücksichtigen und gegebenenfalls die augenärztliche Expertise hinzuzuziehen. Zudem ist bei der Beurteilung von Biopsaten zu bedenken, dass vor allem bei gut differenzierten Talgdrüsenkarzinomen zur Diagnosestellung und Abgrenzung von gutartigen Talgdrüsentumoren die Beurteilung der

gesamten Läsion erforderlich ist.<sup>41</sup> Für die Untersuchung sollten Paraffinschnitte Gefrierschnitten vorgezogen werden.<sup>5</sup>

Bei periokulären Talgdrüsenkarzinomen können darüber hinaus *Mapping*-Biopsien aufgrund der häufigen intraepithelialen und pagetoiden Tumorausbreitung, in Anbetracht der anatomisch-funktionell-kosmetischen Herausforderungen gegebenenfalls mit augenärztlicher Expertise, sinnvoll sein.<sup>37</sup> Konjunktivale *Mapping*-Biopsien beschreiben eine Technik der Probensammlung aus Teilen der Konjunktiva, die nicht zu dem klinisch wahrnehmbaren Tumorareal gehören. Ziel ist die Bestimmung der maximalen Tumorausbreitung in makroskopisch unauffälligen Arealen zur Unterstützung der Therapieplanung.<sup>5</sup>

Histomorphologisch zeigen Talgdrüsenkarzinome eine unterschiedlich ausgeprägte sebozytäre Differenzierung und eine variable Anzahl reifer Sebozyten. Typische Merkmale sind intrazytoplasmatische Vakuolen sowie quadratische oder angulierte Zellkerne. Die Tumorzellen können in uniformen Zellnestern oder lobulär angeordnet sein, und präsentieren sich meist schaumig, mit bogenförmigen Nuclei, Atypien und zahlreichen Mitosen.

Talgdrüsenkarzinome unterscheiden sich von gutartigen Talgdrüsenadenomen durch ihre Asymmetrie, schlechte Begrenzung, ein infiltratives Wachstumsmuster, sowie das Vorherrschen von basaloiden Zellen, die durch pleomorphe Zellkerne, Kernatypien und eine hohe Mitoserate charakterisiert sind. Tumornekrosen können vorhanden sein. Ein intraepitheliales Wachstumsmuster mit einer bowenoiden und/oder pagetoiden Ausbreitung wird häufig bei okulären Talgdrüsenkarzinomen gefunden,<sup>42,43</sup> und ist bei extraokulären Varianten deutlich seltener.<sup>41</sup> Multiple Tumorherde mit sogenannten *skipped areas* können ebenfalls vorhanden sein.<sup>7</sup> Es sollte beachtet werden, dass Talgdrüsenkarzinome auch Anteile mit squamöser Differenzierung aufweisen können.<sup>41</sup>

Sollte eine Diagnosestellung nicht anhand der Routinehistologie möglich sein, können immunhistochemische Untersuchungen durchgeführt werden.<sup>5</sup>

## Immunhistochemie

Immunhistochemische Untersuchungen werden häufig zur definitiven Diagnosestellung der Talgdrüsenkarzinome herangezogen. Allerdings sind diese nicht zwingend erforderlich, wenn die histopathologische Untersuchung bereits eindeutig ist.

Zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber dem Basalzellkarzinom und dem Plattenepithelkarzinom werden Färbungen für EMA, Adipophilin, Androgenrezeptor, BerEP4 und CK7 empfohlen (Tabelle 2).<sup>41</sup>

Owen et al. empfehlen bei nicht eindeutiger Präsentation eines fraglichen Talgdrüsenkarzinoms ein ähnliches immunhistochemisches Profil. Dieses beinhaltet die Marker Faktor XIIIa, Androgen-Rezeptor, Adipophilin, Perilipin

**TABELLE 2** Immunhistochemische Differenzialdiagnose von Talgdrüsenkarzinomen, modifiziert nach Wu et al. und Iacobelli et al.<sup>5,41</sup>

IHC (Immunhistochemie)-Marker	Talgdrüsenkarzinom	BCC	SCC
Adipophilin	+	-	-
EMA	+	-	+
Androgen-Rezeptor	+	+/-	-
CK7	+	+/-	+/-
BerEP4	-/+	+	-

und Ber-EP4. Bei einem Talgdrüsenkarzinom sollten sich alle genannten Marker positiv färben, Ber-EP4 kann jedoch auch negativ sein.<sup>9</sup>

Eine deutliche Expression der typischen immunhistochemischen Marker zeigt sich vornehmlich in den gut differenzierten Tumoranteilen, in schlecht differenzierten Tumorregionen kann die Expression verloren gehen.

## Sentinellymphknoten-Biopsie

In retrospektiven Analysen von Patienten mit periokulärem Talgdrüsenkarzinom wurde ab Stadium T2c nach UICC (*Union internationale contre le cancer*)/AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) oder höher, also ab einer Infiltration über die ganze Breite des Augenlides (Tabelle 3), in 15% der Fälle eine Metastasierung festgestellt.<sup>44,45</sup> Das Risiko für eine regionäre Lymphknotenmetastasierung wird durch die Lokalisation an Lippe und Ohr erhöht.<sup>9</sup> In einer größeren populationsbasierten Untersuchung von Patienten mit extraokulären Talgdrüsenkarzinomen zeigte sich jedoch nur in 0,9 % der Fälle eine Lymphknotenmetastasierung.<sup>46</sup>

Aufgrund der erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine regionäre Metastasierung ist deshalb eine Sentinellymphknoten-Biopsie (SLNB) vorrangig bei periokulären Talgdrüsenkarzinomen ab Stadium T2c oder höher zu erwägen.<sup>9</sup> Für Patienten mit extraokulärem Talgdrüsenkarzinom wird eine SLNB nicht als Routinediagnostik empfohlen.<sup>9</sup> Bei Patienten mit Risikofaktoren (Lokalisation an Lippe und Ohr, T-Stadium von T2c oder höher, schlechter Differenzierungsgrad, pagetoide Tumorausbreitung, perineurale Invasion, Immunsuppression) sowie bei klinischem Verdacht auf einen Lymphknotenbefall kann sowohl bei peri- als auch extraokulärem Talgdrüsenkarzinom eine SLNB oder eine selektive Exstirpation des klinisch verdächtigen Lymphknotens erwogen werden.<sup>45</sup>

Bei der Entscheidungsfindung bezüglich einer SLNB muss bedacht werden, dass der Effekt einer positiven SLNB auf das krankheitsspezifische Überleben der Patienten aktuell nicht geklärt ist.<sup>9</sup> Ebenso unklar bleibt der Effekt einer komplettierenden Lymphknotendisektion auf das Patientenüberleben,<sup>9</sup> weshalb sich nicht zwangsläufig aus einer positiven SLNB spezifische therapeutische Konsequenzen ableiten lassen. Aufgrund dieser unklaren

**TABELLE 3** TNM-Klassifikation in Anlehnung an die UICC-Klassifikation der Karzinome des Augenlides.<sup>50</sup>

<b>T – Primärtumor</b>		
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	
Tis	Carcinoma in situ	
T1	Tumor 10 mm oder weniger in größter Ausdehnung	
	T1a	Ohne Infiltration des Tarsus oder des Lidrandes
	T1b	Mit Infiltration des Tarsus oder des Lidrandes
	T1c	Infiltration der ganzen Breite des Augenlides
T2	Tumor > 10 mm, aber max. ≤ 20 mm in größter Ausdehnung	
	T2a	Ohne Infiltration des Tarsus oder des Lidrandes
	T2b	Mit Infiltration des Tarsus oder des Lidrandes
	T2c	Infiltration der ganzen Breite des Augenlides
T3	Tumor > 20 mm, aber max. ≤ 30 mm in größter Ausdehnung	
	T3a	Ohne Infiltration des Tarsus oder des Lidrandes
	T3b	Mit Infiltration des Tarsus oder des Lidrandes
	T3c	Infiltration der ganzen Breite des Augenlides
T4	Mit Infiltration von Strukturen des Auges, der Orbita oder des Gesichts	
	T4a	Tumor mit Infiltration von Strukturen des Auges und der Orbita
	T4b	Tumor infiltriert/durchbricht die knöcherne Wand der Orbita oder breitet sich in die Nasennebenhöhlen aus oder infiltriert den Tränensack/Tränengang oder das Gehirn
<b>N – Regionäre Lymphknoten</b>		
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	
N1	Metastase(n) in einem solitären, ipsilateralen Lymphknoten, ≤ 3 cm in größter Ausdehnung	
N2	Metastase(n) in einem solitären, ipsilateralen Lymphknoten, > 3 cm in größter Ausdehnung oder in bilateralen oder in kontralateralen Lymphknoten	
<b>M – Fernmetastasen</b>		
M0	Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen	

Datenlage sollte die Entscheidung zur SLNB individuell und idealerweise im Rahmen eines multidisziplinären Tumorboards getroffen werden.

## Bildgebende Diagnostik

Eine Metastasierung in regionäre Lymphknoten sowie eine Fernmetastasierung sind insgesamt bei Talgdrüsenkarzinomen selten. Eine Bildgebung bei fehlendem klinischem Verdacht sollte deshalb nur speziellen Risikofällen vorbehalten bleiben.

So sollte eine Bildgebung der regionären Lymphknotenstationen mittels Sonographie oder Schnittbildgebung (CT (Computertomographie)/MRT (Magnetresonanztomographie)) bei rezidivierenden Talgdrüsenkarzinomen, ausgedehnten Tumoren, oder klinischem Verdacht auf eine

Metastasierung erwogen werden.<sup>9</sup> Weiterhin erscheint bei periokulären Talgdrüsenkarzinomen eine Bildgebung der regionären Lymphknotenstationen bei Vorliegen von Risikofaktoren wie einem T-Stadium von T2c oder höher, einer schlechten Differenzierung des Tumors, einer pagetoiden Ausbreitung oder einer perineuralen Invasion sinnvoll.<sup>9</sup> Eine Untersuchung hinsichtlich einer möglichen Fernmetastasierung mittels MRT, CT oder PET-CT (Kombination aus der Positronenemissionstomographie (PET) und der Computertomographie) wird derzeit nur bei nachgewiesener Lymphknotenmetastasierung empfohlen.<sup>9</sup>

## PROGNOSE UND RISIKOFAKTOREN

Das krankheitsspezifische Überleben von Patienten mit Talgdrüsenkarzinomen betrug bei einer aktuellen populationsbasierten Untersuchung von Tripathi et al. nach 5 Jahren

92,72% und nach 10 Jahren 86,98%; das Gesamtüberleben betrug nach 5 Jahren 78,2% und nach 10 Jahren 61,72%.<sup>4</sup> Sowohl das krankheitsspezifische Überleben als auch das Gesamtüberleben ist im Vergleich zu einer früheren Untersuchung der SEER-Datenbank angestiegen,<sup>6</sup> was unter anderem auf eine verbesserte Diagnostik und Therapie zurückgeführt wird.<sup>4</sup>

Talgdrüsenkarzinome neigen zur Ausbildung von Lokalrezidiven. In einer Untersuchung von Owen et al. wurde eine Lokalrezidivrate von 14,2% bei extraokulären Talgdrüsenkarzinomen und 11,8% bei periokulären Talgdrüsenkarzinomen festgestellt.<sup>9</sup> Rezidive der periokulären Varianten wurden in 6,7% der Fälle mit regionärer Lymphknotenmetastasierung und in 5,5% der Fälle mit Fernmetastasierung beobachtet.<sup>9</sup> Die Metastasierungsraten sind über alle Patientenfälle betrachtet für periokuläre Talgdrüsenkarzinome in der Literatur höher als bei ihren extraokulären Pendanten. So stellte Owen et al. bei periokulären Talgdrüsenkarzinomen in 12,5% und bei extraokulären Talgdrüsenkarzinomen in 1,8% der Fälle eine Metastasierung fest.<sup>9</sup> Die krankheitsspezifische Mortalität wurde hier auf 18% für extraokuläre und 26% für periokuläre Talgdrüsenkarzinome nach 3–5 Jahren geschätzt.<sup>9</sup> Dies spräche für eine höhere Aggressivität und schlechtere Prognose von periokulären Talgdrüsenkarzinomen. Andere populationsbasierte Untersuchungen zeigten jedoch keinen prognostischen Unterschied zwischen periokulären und extraokulären Talgdrüsenkarzinomen.<sup>6</sup> In einer Untersuchung von Tripathi et al. war eine extraokuläre Lokalisation dagegen hochsignifikant mit einer schlechteren Prognose assoziiert.<sup>4</sup>

Das Vorliegen eines erhöhten T- und N-Stadiums nach der 8. Edition der AJCC-Klassifikation gilt als ein Prädiktionsfaktor für die Entwicklung eines Lokalrezidivs, einer Lymphknoten- und Fernmetastasierung, sowie ein schlechteres krankheitsspezifisches Überleben.<sup>44,47,48</sup> In einer Analyse von Tripathi et al. waren außerdem eine schwarze Ethnie sowie ein höheres Lebensalter mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.<sup>4</sup> Bei einer populationsbasierten Untersuchung von Patienten mit Talgdrüsenkarzinomen des Augenlids von Lee et al. korrelierte neben einem erhöhten Alter eine höhere Tumorgöße negativ mit dem Gesamtüberleben.<sup>49</sup> Dagegen waren eine chirurgische Therapie oder eine Kombinationstherapie aus Chirurgie und Strahlentherapie mit einem verbesserten Überleben assoziiert.<sup>49</sup> Talgdrüsenkarzinome, die bei MTS-Patienten auftreten, scheinen ebenfalls eine bessere Prognose zu haben.<sup>42</sup>

Als weitere Faktoren, die mit einer schlechteren Prognose assoziiert sein könnten, werden bei periokulären Talgdrüsenkarzinomen eine vaskuläre, lymphatische oder orbitale Invasion, der Befall beider Augenlider, ein multizentrischer Ursprung, eine Symptombdauer > 6 Monate, eine bestehende Immunsuppression, sowie ein infiltratives Wachstumsmuster beschrieben.<sup>7</sup> Außerdem scheint eine pagetoide Ausbreitung mit einem erhöhten Rezidiv- und Metastasierungsrisiko sowie der Notwendigkeit einer the-

rapeutischen Exenteratio des Auges assoziiert zu sein.<sup>21,44</sup> Ein niedriger Differenzierungsgrad gilt ebenfalls als ein Risikofaktor für eine schlechtere Prognose.<sup>7,46</sup>

Insgesamt müssen die genannten Daten aufgrund der Seltenheit der Tumorentität mit Vorsicht betrachtet werden. Dennoch kann als gesichert angesehen werden, dass es sich bei Talgdrüsenkarzinomen um potenziell aggressive Tumoren handelt, die eine deutliche Rezidiv- und Metastasierungsneigung haben. Sie metastasieren am häufigsten lymphogen in regionäre oder entfernte Lymphknoten, seltener wurde eine Metastasierung in Lunge, Leber, Knochen und Gehirn beschrieben.<sup>9</sup>

## TNM-STADIENEINTEILUNG UND GRADING

Derzeit existiert keine eigene Klassifikation für die Entität der Talgdrüsenkarzinome. Zur Stadieneinteilung kann deshalb die aktuelle UICC-Klassifikation für Hauttumoren herangezogen werden.<sup>50</sup> Die UICC-Klassifikation der Hauttumoren unterscheidet sich in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primarius. In Folgendem werden Tumoren des Lids, der Kopf-Hals-Region sowie sonstiger Lokalisationen unterschieden (Tabellen 3–7). Periokuläre Talgdrüsenkarzinome können außerdem nach der 8. Edition der AJCC für Lidkarzinome klassifiziert werden.<sup>44,47,51</sup> Die Klassifikationen für Tumoren, die an Vulva, Penis oder im Perianalbereich lokalisiert sind, werden aufgrund ihrer Seltenheit nicht gesondert aufgeführt, können aber den entsprechenden Klassifikationen der UICC- oder AJCC entnommen werden.

Das *Grading* erfolgt in Anlehnung an das *Grading* kutaner Malignome nach der 8. Edition des *AJCC Cancer Staging Manuals* und kann Tabelle 8 entnommen werden.<sup>51</sup>

## MUIR-TORRE-SYNDROM

Das Muir-Torre-Syndrom (MTS) ist eine meist autosomal-dominant vererbte phänotypische Variante eines HNPCC (hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma)- oder Lynch-Syndroms, wobei ein MTS bei etwa 9,2% der Individuen mit einem Lynch-Syndrom auftritt.<sup>52</sup> Es entsteht meistens aufgrund genetischer Defekte in DNA-Mismatch-Reparaturgenen, was zu einer MSI führt. Am häufigsten betroffen ist *MSH2* (*MutS homolog 2*; > 90%), aber auch *MSH6* (*MutS homolog 6*), *MLH1* (*MutL homolog 1*) und *PMS2* (*Postmeiotic Segregation Increased 1 homolog 2*) sind nicht selten mutiert.<sup>7,53</sup> Bis zu 35% der MTS-Patienten weisen jedoch keine MSI auf.<sup>54,55</sup> Es werden zwei Subtypen des MTS unterschieden: Ein MTS1-Subtyp mit MSI, und ein MTS2 mit Mikrosatelliteninstabilität (MSS).<sup>55</sup> Der MTS2-Subtyp zeigt einen Defekt im Basen-Exzisionsreparatur-Gen *MYH* und wird rezessiv vererbt.<sup>53</sup> Betroffene Personen beider MTS-Subtypen weisen eine Prädisposition für sebozytäre kutane Neoplasien sowie viszerale Malignome auf, wobei das Kolonkarzinom am häufigsten vorkommt.<sup>53</sup> Das

**TABELLE 4** TNM-Klassifikation in Anlehnung an die UICC-Klassifikation der Karzinome der Haut (ausschließlich Augenlid, Perianalbereich, Vulva, Penis).<sup>50</sup>

<b>Karzinome der Haut (ausschließlich Augenlid, Kopf-Hals-Bereich, Perianalbereich, Vulva, Penis)</b>		<b>Karzinome der Haut (Kopf-Hals-Bereich)</b>	
<b>T – Primärtumor</b>			
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		
T0	Kein Anhalt für Primärtumor		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung		
T2	Tumor > 2 cm bis ≤ 4 cm in größter Ausdehnung		
T3	Tumor > 4 cm in größter Ausdehnung oder oberflächliche Knocheninvasion oder perineurale Invasion oder tiefe Invasion		
T4a	Tumor mit makroskopischer Knocheninvasion/Knochenmarksinvasion		
T4b	Tumor mit Invasion des Achsenskeletts eingeschlossen Foramina und/oder Beteiligung des vertebrealen Foramens bis zum Epiduralraum		
<b>N – Regionäre Lymphknoten</b>			
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen		
N1	Metastase(n) in einem regionären Lymphknoten, ≤ 3 cm in größter Ausdehnung	Regionäre Lymphknotenmetastasen	
N2	Metastase(n) in einem regionären Lymphknoten, >3 cm bis ≤ 6 cm in größter Ausdehnung oder multiple Lymphknoten mit keinem > 6 cm in größter Ausdehnung	N2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, >3 m bis ≤ 6 m in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
		N2b	Metastase(n) in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, alle bis max. ≤ 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
		N2c	Metastase(n) in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, alle bis max. ≤ 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3	Metastase(n) in einem regionären Lymphknoten, > 6 cm in größter Ausdehnung	N3a	Metastase(n) in Lymphknoten, >6cm in größter Ausbreitung, ohne extranodale Ausbreitung
		N3b	Metastase(n) in einzelnen oder multiplen Lymphknoten, klinisch mit extranodaler Ausbreitung
<b>M – Fernmetastasen</b>			
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen (auch bilaterale oder kontralaterale Lymphknotenmetastasen)		

krankheitsspezifische 5-Jahres-Überleben der Patienten liegt insgesamt bei 52,5%, bei Patienten mit gastrointestinalen Karzinomen bei 33,2%.<sup>56</sup> Insgesamt wird davon ausgegangen, dass MTS-assoziierte Malignome einen indolenteren Verlauf aufweisen als ihre sporadischen Pendanten.<sup>55</sup>

Die kutanen Neoplasien, über die im Zusammenhang mit einem MTS berichtet wurde, sind sebozytäre Adenome, sebozytäre Epitheliome, Talgdrüsenkarzinome, zystische Talgdrüsentumoren, Basalzellkarzinome mit sebozytärer Differenzierung, und Keratoakanthome. Die häufigsten kutanen Tumoren im Rahmen dieses Syndroms sind

**TABELLE 5** Stadieneinteilung in Anlehnung an die UICC-Stadieneinteilung der Hautkarzinome.<sup>50</sup>

Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3 T1, T2, T3	N0 N1	M0 M0
Stadium IV	T1, T2, T3 T4 Jedes T	N2, N3 Jedes N Jedes N	M0 M0 M1

**TABELLE 6** Stadieneinteilung in Anlehnung an die UICC-Stadieneinteilung der Hautkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches.<sup>50</sup>

Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3 T1, T2, T3	N0 N1	M0 M0
Stadium IVA	T1, T2, T3 T4	N2, N3 Jedes N	M0 M0
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1

**TABELLE 7** Stadieneinteilung in Anlehnung an die UICC-Stadieneinteilung der Karzinome der Haut des Augenlids.<sup>50</sup>

Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T2b, T2c, T3	N0	M0
Stadium IIB	T4	N0	M0
Stadium IIIA	Jedes T	N1	M0
Stadium IIIB	Jedes T	N2	M0
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1

dabei sebozytäre Adenome. Um die Diagnose eines MTS stellen zu können, muss mindestens eine sebozytäre Neoplasie und mindestens ein viszerale Malignom vorliegen.<sup>53</sup> Die Diagnose kann ebenfalls gestellt werden, wenn multiple Keratoakanthome, mindestens ein viszerale Malignom,

**TABELLE 8** Grading von Talgdrüsenkarzinomen in Anlehnung an das Grading kutaner Malignome nach der 8. Edition des *AJCC Cancer Staging Manuals*.<sup>51</sup>

G	Definition des Differenzierungsgrades
GX	Differenzierungsgrad nicht beurteilbar
G1	Gut differenziert
G2	Moderat differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

**TABELLE 9** Modifizierte diagnostische Kriterien für ein Muir-Torre-Syndrom, nach John und Schwartz.<sup>54</sup>

Gruppe	Kriterium <sup>a</sup>
Gruppe A	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Talgdrüsenadenom</li> <li>- Talgdrüsenepitheliom</li> <li>- Talgdrüsenkarzinom</li> <li>- (Sebo)Keratoakanthom</li> <li>- Immunhistochemische Färbung des Tumormaterials, die negativ für MLH1 und MSH6 oder MSH2, MLH1 und MSH6 ist</li> <li>- Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität in Tumorzellen</li> </ul>
Gruppe B	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Viszerale(s) Malignom(e)</li> <li>- Kolorektaler Tumor mit Mikrosatelliteninstabilität</li> </ul>
Gruppe C	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Multiple Keratoakanthome</li> <li>- Multiple Viszerale Malignome</li> <li>- Positive Familienanamnese für ein MTS</li> </ul>

<sup>a</sup>Zur Diagnosestellung eines MTS müssen entweder mindestens je ein Kriterium der Gruppen A und B, oder alle 3 Kriterien der Gruppe C vorliegen.

sowie eine positive Familienanamnese für MTS vorliegen. Die ausführlichen Kriterien für die Diagnosestellung eines MTS sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Die klinische Präsentation des MTS kann aufgrund der variablen Ausprägung der Gendefekte variieren. Es können sowohl solitäre sebozytäre Läsionen als auch hunderte Tumoren bei einem Patienten auftreten. Klinisch und histologisch lassen sich die Läsionen im Rahmen eines MTS nicht von den sporadischen Formen unterscheiden.<sup>53</sup> Eine hohe Anzahl sebozytärer Neoplasien, ein junges Patientenalter, sowie die Lokalisation in nicht Sonnenlicht-exponierten Hautarealen können ein Hinweis auf das Vorliegen eines MTS sein.<sup>7</sup> Auch eine Lokalisation der Tumoren unterhalb des Kopf-Hals-Bereiches ist verdächtig für das Vorhandensein eines MTS. Hingegen besteht nach aktueller Evidenzlage für Patienten mit periokulären Talgdrüsenkarzinomen kein erhöhtes Risiko für das Vorhandensein eines viszeralen Malignoms, und ein MTS ist generell eher unwahrscheinlich.

Bei Patienten mit Verdacht auf ein MTS sollte zunächst eine gründliche Anamnese erhoben, und hinsichtlich möglicher Diagnosekriterien analysiert werden. Neben der Assoziation zum Vorliegen eines Kolonkarzinoms wurde seltener auch eine Assoziation mit zahlreichen weiteren Malignomen beschrieben.<sup>53</sup>

Aufgrund der Assoziation des MTS mit weiteren Malignomen sollte bei allen Patienten mit Talgdrüsenkarzinom und Verdacht auf MTS ein solches ausgeschlossen werden. Für Patienten mit einem extraokulärem Talgdrüsenkarzinom wird generell ein Screening mittels des Mayo-Muir-Torre-Risikoscores empfohlen (Tabelle 10).<sup>9</sup> Mithilfe dieses Scores sollen Patienten identifiziert werden, die eine nachfolgende

**TABELLE 10** Der Mayo-Muir-Torre-Syndrom-Risikoscore-Algorithmus nach Roberts et al.<sup>58</sup>

Score-Variable	Punkte
<i>Alter bei Erstdiagnose einer sebozytären Neoplasie<sup>a</sup> in Jahren</i>	
≥60	0
<60	1
<i>Gesamtzahl an sebozytären Neoplasien<sup>a</sup></i>	
1	0
≥ 2	2
<i>Lynch-Syndrom-assoziierte Malignome<sup>b</sup> in der Eigenanamnese</i>	
Nein	0
Ja	1
<i>Lynch-Syndrom-assoziierte Malignome<sup>b</sup> in der Familienanamnese</i>	
Nein	0
Ja	1

Der Gesamtscore ergibt sich aus der Addition der Punkte, die für die vier Score-Variablen erhoben wurden. Folglich können sich Gesamtscore-Werte zwischen 0–5 ergeben. Ein Score von  $\geq 2$  hat eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 81% für die Prädiktion einer Keimbahnmutation in einem der Lynch-Syndrom-Mismatch-Repair-Gene.

<sup>a</sup>Als sebozytäre Neoplasien werden Talgdrüsenadenome, Talgdrüsenepitheliome, Keratoakanthome sowie Talgdrüsenkarzinome gewertet. Talgdrüsenhyperplasien werden nicht als MTS assoziiert angesehen. Ein Patient nur mit Talgdrüsenhyperplasien erhält hier folglich keinen Punkt.

<sup>b</sup>Zu den Lynch-Syndrom-assoziierten Malignomen werden kolorektale Karzinome, Endometriumkarzinome, Ovarialkarzinome, Magenkarzinome, Dünndarmkarzinome, Urothelkarzinome (Nierenbecken/Ureter) und Gallengangskarzinome gezählt.

genetische Untersuchung erhalten sollten,<sup>9</sup> dies ist ab einem Scorewert  $\geq 2$  indiziert. Für Patienten mit perikulären Talgdrüsenkarzinomen erscheint ein allgemeines Screening mit Hilfe des Mayo-Muir-Torre-Risikoscores nicht sinnvoll.<sup>9</sup>

Sollte bei jüngeren Patienten mit extraokulärem Talgdrüsenkarzinom ein Scorewert  $< 2$  vorliegen, aber dennoch der Verdacht auf ein MTS bestehen, wird empfohlen eine immunhistochemische Untersuchung hinsichtlich eines MMR-Defektes zu erwägen.<sup>57</sup> Da die Immunhistochemie bei kutanen Talgdrüsenkarzinomen nur eine moderate Sensitivität und eine unzureichende Spezifität für die zuverlässige Detektion eines MTS aufweist,<sup>9</sup> sollte bei fortbestehendem Verdacht auf ein MTS auch bei negativer Immunhistochemie und einem Risikoscore von  $< 2$  im Zweifel eine humangenetische Untersuchung erfolgen, vor allem, wenn es sich um junge Patienten mit einem Talgdrüsenkarzinom außerhalb des Gesichtsbereichs handelt.<sup>57</sup>

Talgdrüsenkarzinome mit MMR-Defekten ohne detektierbare Keimbahnmutation sollten außerdem einer Tumor-DNA-Sequenzierung unterzogen werden, um somatische Alterationen zu identifizieren und ein MTS auszuschließen. Somatische MMR-Defekte sind nicht mit einem erhöhten Risiko für viszerale Malignome assoziiert. Die bei einem MTS erforderlichen strengeren Nachsorgeschemata müssen bei diesen Patienten deshalb nicht erfolgen.<sup>11</sup> Auch die psychische Belastung, die sich durch

**TABELLE 11** Screeningempfehlungen für MTS-Patienten, modifiziert nach Cohen et al. und Ponti und Ponz de Leon.<sup>55,59</sup>

Untersuchung	Empfohlenes Intervall
Klinische Untersuchung	Bei Diagnosestellung, danach jährlich
Dermatologische Untersuchung	Bei Diagnosestellung, danach jährlich
Blutbildkontrollen	Bei Diagnosestellung, danach jährlich
Koloskopie	Alle 3–5 Jahre ab dem 18.–30. Lebensjahr
CT-Abdomen und -Becken	Alle 2–5 Jahre
Gynäkologische Untersuchung	Wenn zutreffend; bei Diagnosestellung, danach jährlich
Mammographie	Wenn zutreffend; alle 1–2 Jahre bis zum 50. Lebensjahr, danach jährlich
Untersuchung von Hoden und Prostata	Wenn zutreffend; bei Diagnosestellung, danach jährlich
Endometriumbiopsie	Alle 3–5 Jahre ab dem 50. Lebensjahr
Ösophagogastroduodenoskopie	Bei positiver Familienanamnese für Magenkarzinome
CEA-Konzentration, Röntgen-Thorax, Urinzytologie	Bei Diagnosestellung, dann in regelmäßigen Intervallen

die mutmaßliche Erkrankung an einem Syndrom, welches für verschiedene Karzinome prädisponiert, ergeben kann, sollte in diesem Zusammenhang unbedingt Beachtung finden.

Sofern die Diagnose eines MTS mithilfe einer genetischen Testung bestätigt werden konnte, sollten jährliche Untersuchungen zum Ausschluss von kutanen und viszeralen Malignomen erfolgen. Neben einem Hautscreening wird eine gynäkologische Untersuchung, beziehungsweise eine Untersuchung der Hoden und Prostata, eine Koloskopie bereits ab dem 18. Lebensjahr, Blutbildkontrollen, Urinalysen, sowie eine Bildgebung der Lungen empfohlen.<sup>54</sup> Konkrete Screeningempfehlungen können Tabelle 11 entnommen werden. Außerdem erscheint es sinnvoll, bei verdächtigen Hautläsionen eher eine Probebiopsie zu entnehmen als bei Patienten ohne MTS, da sich Talgdrüsenkarzinome häufig klinisch nicht deutlich von ihren benignen Pendanten unterscheiden und eine Diagnoseverzögerung unbedingt vermieden werden sollte.<sup>53</sup>

Die Therapie der kutanen Läsionen bei MTS-Patienten kann aufgrund deren potenziell großer Anzahl schwierig sein. Sowohl benigne als auch maligne Tumoren sollten in der Regel durch eine chirurgische Therapie behandelt werden.<sup>53</sup> Hier bietet sich wie auch bei sporadischen Talgdrüsenkarzinomen eine MKC an. Bei Talgdrüsenkarzinomen kann auch eine lokale Exzision erfolgen, aufgrund deren

potenziell aggressiven Verhaltens sollte ein Sicherheitsabstand von 5–6 mm erfolgen.<sup>53</sup> Eine Radiotherapie kann ebenso angewendet werden. Sie wird aber nur als adjuvante Behandlung von Talgdrüsenkarzinomrezidiven nach Exzision oder bei regionärer Metastasierung empfohlen.<sup>53</sup> Die Therapie der viszeralen Malignome sollte durch die jeweilige Fachdisziplin erfolgen. Aufgrund der Seltenheit des Syndroms und der zahlreichen potenziellen Malignome setzt eine optimale Versorgung dieser Patienten ein interprofessionelles Team voraus.

## THERAPIE

### Chirurgische Therapie

#### Exzision

Als Therapie der ersten Wahl für die Behandlung von Talgdrüsenkarzinomen wird unabhängig von der Lokalisation (periokulär oder extraokulär) sowohl für Primären als auch bei Rezidiven eine MKC empfohlen. In der Arbeit von Owen et al. 2019 wird sowohl ein sogenanntes „*Complete circumferential peripheral and deep margin assessment (CCPDMA)*“ als auch die Mohs Chirurgie genannt. Trotz relativ kleiner Fallzahlen deuten Untersuchungen darauf hin, dass eine MKC der weiten lokalen Exzision (WLE) hinsichtlich der Rezidivwahrscheinlichkeit überlegen sind.<sup>9,60–62</sup> Dies gilt auch für die chirurgische Therapie von Lokalrezidiven.<sup>9</sup> Folglich wird derzeit die WLE nur als Alternative empfohlen, wenn eine MKC nicht verfügbar sein sollte.

Bei extraokulären Talgdrüsenkarzinomen außerhalb des Gesichts kann eine WLE mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm bis zur Faszienebene erfolgen.<sup>9</sup> Für die WLE periokulärer Talgdrüsenkarzinome wurden Sicherheitsabstände von 3–5 mm beschrieben.<sup>5</sup> Die WLE zeigte in einer Metaanalyse von Desiato et al. keinen signifikanten Unterschied bezüglich Rezidiv- und Mortalitätsraten verglichen mit einer MKC.<sup>63</sup> Aufgrund des kosmetisch und funktionell sensiblen Areals wird eine konventionelle Chirurgie mit Entnahme von Sicherheitsabständen jedoch nicht empfohlen.<sup>9</sup> Bei periokulären Talgdrüsenkarzinomen sollte deshalb grundsätzlich eine MKC erfolgen.<sup>9</sup> Bei lokalisierten Talgdrüsenkarzinomen des Augenlides (T1 bis T3; vergleiche Tabelle 3) wird eine Augenlidresektion mit posteriorer lamelläre Resektion empfohlen, da sich diese gegenüber anderen Techniken hinsichtlich des Erhalts der Sehschärfe sowie der Wahrscheinlichkeit einer Lymphknoten- und Fernmetastasierung als überlegen gezeigt hat.<sup>64</sup> Außerdem können bei pagetoider Ausbreitung Mappingbiopsien zur besseren Schnitttrandkontrolle hilfreich sein.<sup>9</sup> Bei extensiver Beteiligung der Orbita oder angrenzender Strukturen sowie beim Versagen anderer Therapieoptionen kann allerdings eine Exenteration des Auges erforderlich werden.<sup>9,65</sup> In retrospektiven Studien wurde ein verlängertes krankheitsfreies Überleben durch eine Exenteration in einigen Fällen nachgewiesen.<sup>66</sup> Die Exenteration sollte dennoch

**TABELLE 12** Sicherheitsabstand bei Primärexzision/Rezidiv.

Sicherheitsabstand	
Peri/extra-okuläres Talgdrüsenkarzinom	Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC) (alternativ weite lokale Exzision mit Sicherheitsabstand von mindestens 1 cm)
Peri/extra-okuläres Talgdrüsenkarzinom mit pagetoider/flächenhafter Ausbreitung	Multidisziplinäre Empfehlung der operativen Vorgehensweise in einer Hauttumorkonferenz (gegebenenfalls Ausbreitungsdiagnostik mit Mappingbiopsien)

nur solchen Fällen vorbehalten sein, bei denen andere Therapieverfahren nicht zum Erfolg geführt haben und eine extensive Beteiligung der Orbita oder periorbitaler Strukturen vorliegt.<sup>9</sup> Tabelle 12 zeigt Sicherheitsabstände bei Primärexzision und Rezidiv.

#### Lymphknotendisektion

Die Evidenzen bezüglich des Nutzens einer Lymphknotendisektion bei Talgdrüsenkarzinomen sind derzeit sehr limitiert. Bei Mikrometastasen wird die Lymphknotendisektion bisher nur für Patienten mit periokulären Talgdrüsenkarzinomen empfohlen.<sup>9</sup> Für die Therapie extraokulärer Talgdrüsenkarzinome besteht hingegen keine Empfehlung für eine Lymphknotendisektion,<sup>9</sup> da der Nutzen für das Gesamtüberleben der Patienten unklar ist. Bei Patienten mit positiven Sentinellymphknoten oder klinischem Verdacht auf eine Lymphknotenmetastasierung kann dennoch eine Lymphknotendisektion erwogen werden.<sup>9</sup> Die Entscheidung für oder gegen eine Lymphknotendisektion sollte individuell und im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz getroffen werden.

#### Strahlentherapie

Die Datenlage bezüglich des Nutzens einer primären oder adjuvanten Radiotherapie bei Talgdrüsenkarzinomen ist sehr limitiert. Eine Therapieentscheidung sollte deshalb immer unter Berücksichtigung der vorliegenden Klinik, patientenspezifischer Faktoren und möglicher Nebenwirkungen sowie Kontraindikationen individuell abgewogen werden.

#### Extraokuläre Talgdrüsenkarzinome

Derzeit wird eine Radiotherapie als Monotherapie bei Patienten mit extraokulärem Talgdrüsenkarzinom aufgrund der begrenzten Evidenzen nicht als gleichwertige Alternative zur chirurgischen Therapie empfohlen.<sup>9</sup> Eine Bestrahlung als Monotherapie kann dennoch insbesondere bei Patienten, die nicht operativ behandelt werden können oder

eine operative Behandlung ablehnen und/oder sich in einer palliativen Situation befinden, in Betracht gezogen werden.<sup>9</sup>

Der Nutzen einer adjuvanten Radiotherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens sowie lokaler und regionärer Tumorkontrolle ist aufgrund der limitierten Datenlage unklar. Es wird deshalb empfohlen, in individuellen Fällen abzuwägen, ob eine Radiotherapie durchgeführt werden sollte.<sup>9</sup> Es kommen hier vor allem Patienten mit lokal fortgeschrittenen Primären, unvollständig resezierten Tumoren, knappem Sicherheitsabstand (<5 mm) oder einer Perineuralinvasion in Betracht. Außerdem kann eine Bestrahlung bei einem Lokalrezidiv im Anschluss an die Rezidivexzision sowie bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen erwogen werden.

In Abhängigkeit von der Lokalisation werden derzeit therapeutische Dosen von 50–70 Gy, für die adjuvante Therapie 45–60 Gy, in 2 Gy-Fraktionen und mit einem 2 cm Randsaum empfohlen.<sup>9</sup>

## Periokuläre Talgdrüsenkarzinome

Eine Radiotherapie als Monotherapie kann vor allem bei Patienten, für die eine Operation nicht in Frage kommt, oder bei vorliegenden Rezidiven erwogen werden. Bei Primären oder Rezidiven mit extensiver orbitaler Beteiligung ist eine Radiotherapie ebenfalls eine Option. Allerdings ist die Radiotherapie als Monotherapie bei einem Primärtumor wahrscheinlich der Exenteration unterlegen.<sup>9</sup> Eine Radiotherapie scheint vor allem bei periokulären Talgdrüsenkarzinomen, die <10 mm sind, eine sinnvolle Alternative darzustellen.<sup>67</sup> Wenn eine Monotherapie erfolgen soll, werden hierfür Dosen von 56–70 Gy in 2 Gy-Fraktionen vorgeschlagen.<sup>9,68</sup>

Die adjuvante Radiotherapie wurde in der Literatur vor allem bei positiven Schnitträndern, Rezidiven oder bei Vorliegen von Risikofaktoren wie geringem Differenzierungsgrad oder perineuraler Invasion durchgeführt.<sup>9,67</sup> Ihr Nutzen ist noch nicht abschließend geklärt; Fallserien konnten jedoch eine verringerte Rezidivrate demonstrieren.<sup>69</sup>

Für eine adjuvante Strahlentherapie wird eine Bestrahlungsdosis von 45–60 Gy in 2 Gy-Fraktionen empfohlen.<sup>9</sup> Die Sicherheitsabstände bei der Bestrahlung sollten bei periokulären Talgdrüsenkarzinomen immer an die anatomische Lokalisation adaptiert werden.<sup>9</sup>

Zu beachten ist, dass besonders bei Oberlidbestrahlung und hohen Dosen eine beträchtliche okuläre Toxizität erreicht wird. Typischerweise wird die Toleranzdosis von kritischen okulären Strukturen bei einer externen Strahlentherapie (External-Beam-Radiation-Therapy [ERBT]-Techniken) überschritten. Aufgrund dieser Problematik wird eine Hochdosis-Brachytherapie als eine Dosisaufsättigung (*Boost*) in Kombination mit einer ERBT diskutiert.<sup>70</sup> Eine entsprechende interstitielle Brachytherapie ermöglicht eine Dosisescalation im Tumorbett mit verbesserter Dosisverteilung, während die Strahlendo-

sis bei relevanten okulären Strukturen minimiert wird. Diese Technik ist deshalb besonders für große Tumoren interessant.

Der erfolgreiche Einsatz einer primären oder adjuvanten Brachytherapie wurde in wenigen Fallberichten beschrieben.<sup>70–72</sup> Eine Kombination von einem Brachytherapie-Boost mit folgender ERBT scheint dabei die besten Ergebnisse hinsichtlich lokaler Tumorkontrolle sowie funktionellen und kosmetischen Aspekten zu erzielen.<sup>70,72</sup>

## Regionäre Lymphknotenstationen

Die Datenlage bezüglich der Bestrahlung regionärer Lymphknotenstationen ist derzeit sehr limitiert. Eine Bestrahlung der regionären Lymphknotenstationen kann insbesondere bei periokulären Talgdrüsenkarzinomen und bei Patienten mit positivem Sentinellymphknoten erwogen werden. Bei Patienten mit einem positiven Sentinellymphknoten sehen einige Autoren eine Bestrahlung der regionären Lymphknotenstationen auch als Alternative zu einer Lymphknotendisektion.<sup>9</sup> Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine regionäre Lymphknotenmetastasierung kann außerdem im Anschluss an eine Lymphadenektomie eine Bestrahlung des betroffenen Gebietes erfolgen.<sup>9</sup>

## Palliative Strahlentherapie

Bei Metastasen kann eine palliative Strahlentherapie erwogen werden.<sup>5,9,73</sup>

## Lokale Therapie

In der Literatur wird zur Therapie von Talgdrüsenkarzinomen nur selten, und nur für periokuläre Tumoren, die Anwendung von lokaltherapeutischen Maßnahmen beschrieben.

Derzeitig existieren wenige Einzelfallberichte und Fallserien für den Einsatz von topischem Mitomycin, seltener noch für eine Kryotherapie. Der Einsatz dieser Verfahren ist vor allem für periokuläre Talgdrüsenkarzinome mit pagetoider beziehungsweise intraepithelialer Ausbreitung beschrieben.

Die Anwendung einer Kryotherapie wurde vor allem bei Talgdrüsenkarzinomen mit pagetoider Ausbreitung sowie positiven Schnitträndern in Kombination mit chirurgischen Maßnahmen angewandt.<sup>21,74</sup> Bei den von Lisman et al. untersuchten Patienten zeigte sich bei keinem der Patienten ein Rezidiv innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraumes von 12 bis 50 Monaten.<sup>74</sup> Auch eine Kombination von Kryotherapie mit topischem Mitomycin C wurde beschrieben. In einem Fallbericht von Monai et al. wurde bei einem rezidivierenden Talgdrüsenkarzinom intraoperativ topisches Mitomycin C und eine anschließende Kryotherapie

angewendet, nachdem es nach einer Exzision zuerst ohne und später mit Anwendung von topischem Mitomycin allein zu einem Rezidiv gekommen war.<sup>75</sup> Bei einer weiteren Untersuchung an drei Patienten wurde eine adjuvante Therapie mit Mitomycin C nach einer Tumorexzision und Kryotherapie durchgeführt.<sup>76</sup> Auch hier zeigten die Patienten im Zeitraum der Nachbeobachtung kein Lokalrezidiv oder Zeichen einer Metastasierung. Bei einer dritten Untersuchung zeigten 57% (4/7) der Patienten ein Rezidiv.<sup>77</sup>

Zur Lokalthherapie mit Mitomycin wurde in der Literatur über den Einsatz von 0,04%igem Mitomycin C berichtet. Mitomycin kam sowohl als Monotherapie bei inoperablen Tumoren als auch neoadjuvant oder adjuvant zum Einsatz, wobei eine adjuvante Anwendung teilweise bereits intraoperativ erfolgte.<sup>77</sup> Bei Patienten, die sich zuvor einer chirurgischen Therapie unterzogen hatten, wurde vor Anwendung von Mitomycin eine Heilungsphase von etwa 4 Wochen abgewartet. Mitomycin wurde zunächst viermal täglich für 1–3 Wochen angewendet. Danach folgte eine Behandlungspause von 1–3 Wochen. Die Therapie wurde anschließend für 1–3 weitere Zyklen fortgeführt.<sup>76–78</sup>

Mögliche Nebenwirkungen einer topischen Mitomycin-C-Therapie sind transiente Symptome wie lokale Irritation, Hyperämie, Epiphora, allergische Reaktion und Keratokonjunktivitis.<sup>77</sup> Zu den Langzeitfolgen gehören persistierende Keratokonjunktividen, eine limbale Stammzelldefizienz, eine rezidivierende Korneaabrasion und ein Korneapannus.<sup>76–78</sup> Als Nebenwirkungen einer Kryotherapie wurden permanenter Verlust der Sehschärfe, korneale Ulzeration, sowie chronische Augentrockenheit beschrieben.<sup>79</sup>

Der definitive Nutzen einer Kryotherapie oder Mitomycin-C-Behandlung als Monotherapie oder in Kombination mit einer Tumorexzision bleibt aufgrund der limitierten Datenlage letztlich unklar.<sup>5</sup> Dennoch kann bei periokulären Talgdrüsenkarzinomen topisches Mitomycin und/oder Kryotherapie eine sinnvolle therapeutische Ergänzung darstellen. Der Einsatz dieser lokalen Verfahren kann bei fokal positiven konjunktivalen Schnitträndern, Lokalrezidiven nach mikroskopisch kontrollierter Chirurgie oder diffuser pagetoider Ausbreitung auf der bulbären Konjunktiva erwogen werden.<sup>9</sup> Als Monotherapie kann Mitomycin C bei superfiziell gelegenen Talgdrüsenkarzinomen erwogen werden,<sup>78</sup> insbesondere bei Patienten, für die eine Operation nicht in Frage kommt. Bei nodulären Karzinomen wird der monotherapeutische Einsatz von Mitomycin nicht empfohlen.<sup>78</sup> Auch der Einsatz einer Kryotherapie erscheint hier weniger sinnvoll.

Als weitere lokale Therapeutika zeigte sich bei periokulären Plattenepithelkarzinomen der Einsatz von 5-Fluorouracil und Interferon-alpha-2b als primäre oder adjuvante Therapie erfolgreich.<sup>80–82</sup> Da bislang keine publizierten Daten bezüglich des lokalen Einsatzes dieser Chemotherapeutika bei Talgdrüsenkarzinomen vorliegen, können diesbezüglich keine Empfehlungen ausgespro-

**TABELLE 13** Nachsorgeschema für Talgdrüsenkarzinome in Anlehnung an das Mannheimer Nachsorgeschema für maligne Adnextumoren der Haut, modifiziert nach dem Nachsorgeschema für Hochrisikoplattenepithelkarzinome der Haut der aktuellen S3-Leitlinie.<sup>57,103</sup>

Jahr	Intervall	Maßnahmen
1–2	3-monatlich	Anamnese Untersuchung des kompletten Integuments Inspektion und Palpation der Lymphknotenstationen und Lymphabflusswege Lymphknotenultraschall (Jahr 1–2 alle 6 Monate), weitere bildgebende Maßnahmen (risikoadaptiert)
3–5	6-monatlich	
5–10	Jährlich	

chen werden. Ebenso ungeklärt ist bislang der Nutzen der beschriebenen topischen Chemotherapeutika bei extraokulären Talgdrüsenkarzinomen, weshalb hierfür ebenfalls keine Handlungsempfehlungen ausgesprochen werden können.

Der Erfahrungsschatz hinsichtlich des Einsatzes einer Elektrochemotherapie mit Bleomycin bei Talgdrüsenkarzinomen beschränkt sich derzeit auf wenige Fallberichte.<sup>83,84</sup> Diese zeigten zwar Erfolge, dennoch können aufgrund der unzureichenden Datenlage keine Empfehlungen zu dieser Therapieform abgegeben werden.

## Systemische Therapie

Die systemische medikamentöse Therapie von Talgdrüsenkarzinomen ist bisher in der Literatur schlecht beschrieben. Systemische Therapien bleiben bisher vor allem fortgeschrittenen regionär oder fernmetastasierten Patienten vorbehalten. Grundsätzlich kommt der Einsatz einer konventionellen Chemotherapie, einer zielgerichteten Therapie oder einer Immuntherapie in Betracht. Aufgrund der limitierten Datenlage können aktuell keine Empfehlungen für eine spezifische systemische Therapie ausgesprochen werden.

Die Evidenzen bezüglich des Einsatzes einer Chemotherapie beschränken sich auf wenige Fallberichte und -serien und sind deshalb kritisch zu werten. Langzeitdaten existieren nicht. Am häufigsten ist der Einsatz von platinbasierten Chemotherapeutika in Kombination mit 5-FU erfolgt, aber auch Therapieregime mit Anthrazyklinen, Vincaalkaloiden und Taxanen sind beschrieben worden. Die Behandlungen wurden entweder neoadjuvant, adjuvant oder als nicht-adjuvante Monotherapie durchgeführt und zeigten unterschiedliche Ansprechraten bis hin zu einer vollständigen Remission in den berichteten Nachbeobachtungszeiträumen.<sup>85–96</sup>

**TABELLE 14** Übersicht über die wichtigsten Aussagen und Empfehlungen der S1-Leitlinie Talgdrüsenkarzinom.

Thematik	Aussage/Empfehlung nach S1-Leitlinie
Entität	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Talgdrüsenkarzinome sind maligne Adnextumoren mit sebozytärer Differenzierung</li> <li>- Unterteilung anhand der Lokalisation in periokuläre und extraokuläre Formen</li> <li>- Unterteilung aufgrund von Mutationsmustern in drei Typen: pauci-mutierte, UV-Strahlen-geschädigte und Mikrosatelliten-instabile (MSI) Talgdrüsenkarzinome</li> </ul>
Epidemiologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Talgdrüsenkarzinome sind die häufigsten malignen Adnextumoren der Haut des Kopf-Hals-Bereichs</li> <li>- Die Inzidenz von Talgdrüsenkarzinomen ist in den letzten Jahren signifikant gestiegen, und beträgt 0,1 bis 0,23 Fälle pro 100 000 Personenjahre</li> <li>- Risikofaktoren für die Entstehung von Talgdrüsenkarzinomen sind Schädigung durch UV-Strahlen, erhöhtes Lebensalter, genetische Prädisposition (insbesondere bei MTS), sowie Immunsuppression (HIV-Infektion/AIDS, hämatookologische Erkrankung, Zustand nach Organtransplantation)</li> </ul>
Klinik	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Talgdrüsenkarzinome können grundsätzlich am ganzen Körper auftreten. Der typische Prädilektionsbereich ist die Kopf-Hals-Region.</li> </ul>
Diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bei Verdacht auf ein Talgdrüsenkarzinom sollte eine tiefe Biopsie erfolgen</li> <li>- Bei periokulären Talgdrüsenkarzinomen sind Mapping-Biopsien aufgrund der häufigen intraepithelialen und pagetoiden Tumorausbreitung sinnvoll</li> </ul>
Prognostische Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Periokuläre Talgdrüsenkarzinome ab Stadium T2c nach UICC/AJCC haben eine Metastasierungsrate von 15%; extraokuläre Talgdrüsenkarzinome nur von 2%</li> <li>- Risikofaktoren für eine Metastasierung sind <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lokalisation an Lippe und Ohr</li> <li>- T-Stadium von T2c oder höher</li> <li>- Schlechter Differenzierungsgrad</li> <li>- Pagetoide Tumorausbreitung</li> <li>- Perineurale Invasion</li> <li>- Immunsuppression</li> </ul> </li> </ul>
Chirurgische Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Therapie der ersten Wahl ist unabhängig von der Lokalisation (periokulär oder extraokulär) sowohl für Primären als auch für Lokalrezidive eine Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC) (alternativ weite lokale Exzision mit Sicherheitsabstand von mind. 1 cm)</li> <li>- Eine Sentinellymphknoten-Biopsie ist nur beim periokulären Talgdrüsenkarzinom ab Stadium T2c zu erwägen</li> </ul>
Strahlentherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eine therapeutische Bestrahlung als Monotherapie kann bei Patienten, die nicht operativ behandelt werden können, oder eine operative Behandlung ablehnen, und/oder sich in einer palliativen Situation befinden, in Betracht gezogen werden</li> <li>- Eine adjuvante Bestrahlung kommt bei lokal fortgeschrittenen Primären, unvollständig resezierten Tumoren, knappem Sicherheitsabstand (&lt;5 mm), Perineuralinvasion oder Lymphknotenbefall in Betracht</li> </ul>
Lokaltherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eine Lokaltherapie mit topischen Mitomycin und/oder einer Kryotherapie kann bei periokulären Talgdrüsenkarzinomen erwogen werden</li> </ul>
Medikamentöse Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Systemische Therapien bleiben fortgeschrittenen regionär oder fernmetastasierten Patienten vorbehalten</li> <li>- Evidenzen bezüglich des Einsatzes einer konventionellen Chemotherapie beschränken sich auf Fallberichte und Fallserien und sind deshalb kritisch zu werten</li> <li>- Als vielversprechende Therapiemöglichkeit wird eine Immuntherapie mit PD-1-Inhibitoren angesehen</li> <li>- Potenzielle Ansatzpunkte für eine zielgerichtete Therapie sind RAR-<math>\beta</math>, Androgen-Rezeptor, mTOR, EGFR und HER2</li> </ul>
Nachsorge	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Für die ersten fünf Jahre nach Erstdiagnose werden Nachsorgeintervalle zwischen 3 und 6 Monaten empfohlen. Anschließend werden jährliche Kontrollen angestrebt.</li> </ul>

In einer Fallserie von zehn Patienten mit periokulären Talgdrüsenkarzinomen wurden drei bis vier Zyklen von Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil appliziert.<sup>89</sup> Bei den Patienten lag initial ein ausgedehnter Tumorbefall vor, sodass eine Exenteration oder die Entfernung von mehr als 75% des Augenlides notwendig gewesen wäre. Die Therapie zeigte bei allen Patienten ein moderates bis gutes Ansprechen und führte zu einer medianen Tumorreduktion von 80%, während keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet wurden.<sup>89</sup> Bei den Patienten, die anschließend eine chirurgische Therapie mit oder ohne zusätzliche adjuvante Strahlentherapie erhielten, konnten in dem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 14 Monaten keine Lokalrezidive festgestellt werden.<sup>89</sup> Eine neoadjuvante Chemotherapie kann folglich bei periokulären Talgdrüsenkarzinomen eingesetzt werden, um das Tumolvolumen zu reduzieren und eine potenzielle Exenteration zu vermeiden oder eine augenlidschonende Exenteration zu ermöglichen.<sup>5</sup>

Auch für die Behandlung von metastasierten Talgdrüsenkarzinomen stellt eine konventionelle Chemotherapie eine potenzielle Behandlungsoption dar. Viele der publizierten Fälle zeigten zumindest ein partielles Ansprechen, und auch vollständige Tumorremissionen wurden berichtet.<sup>86,87,90</sup> Allerdings existieren auch Berichte, bei denen es zu keinem Ansprechen unter Chemotherapie kam.<sup>97</sup> Aufgrund der limitierten Evidenzlage und in Ermangelung von Langzeitdaten bleibt der Nutzen der bisher angewandten Therapieregime für das progressionsfreie Überleben der Patienten mit und ohne Metastasierung letztlich unklar.<sup>9</sup>

Als vielversprechende Therapiemöglichkeit wird weiterhin eine Immuntherapie angesehen.<sup>45</sup> In einer immunhistochemischen Untersuchung von periokulären Talgdrüsenkarzinomen von Kandl et al. bestand bei 50% der Fälle eine Expression von PD-L1 (Programmed cell death-ligand 1).<sup>98</sup> Außerdem wurde bereits in Fallberichten der erfolgreiche Einsatz von Programmed-Cell-Death-Protein-1 (PD1)-Inhibitoren mit und ohne Kombination mit Cisplatin beschrieben.<sup>99,100</sup> North et al. stellten bei ihrer Studie bei allen untersuchten Tumorproben eine hohe Mutationslast und eine damit verbundene hohe Dichte an Neoantigenen fest, wobei die Mutationslast bei den UV-geschädigten Varianten am höchsten war.<sup>1</sup> Typen mit UV-Schädigungsprofil wiesen dabei eine extraokuläre Lokalisation auf. Da die Effektivität einer Immuntherapie mit einer hohen Neoantigenlast korreliert, könnte folglich auch bei extraokulären Talgdrüsenkarzinomen eine Immuntherapie eine wirksame Behandlungsform darstellen.<sup>1,11,101</sup> Auch immunhistochemische Untersuchungen an 173 Talgdrüsenkarzinomen durch Saliba et al. stützen diese Hypothese.<sup>102</sup> Darüber hinaus könnte bei Tumoren mit Mikrosatelliteninstabilität eine Immuntherapie erfolversprechend sein.<sup>9</sup>

Auch das Potenzial zielgerichteter Therapeutika muss in Zukunft genauer evaluiert werden. Als potenzielle Ansatzpunkte wären RAR- $\beta$  (*retinoic acid receptor beta*), Androgen-

Rezeptor, der Serin/Threonin-Kinase mTOR (*mammalian target of rapamycin*) und EGFR (*epidermal growth factor receptor*) denkbar.<sup>45</sup> Genom-Sequenzierungen von Talgdrüsenkarzinomen weisen bisher darauf hin, dass die Aktivierung des PI3K-Signalweges eine relevante Rolle bei der Karzinogenese von Talgdrüsenkarzinomen spielt, was zum Beispiel mTOR-Inhibitoren besonders interessant für eine systemische Therapie macht.<sup>11</sup> In weiteren Untersuchungen konnte außerdem in einem Teil der Talgdrüsenkarzinome eine *HER2* (*human epidermal growth factor type 2*)-Expression nachgewiesen werden.<sup>15</sup> Die Anwendung von Trastuzumab wird deshalb ebenfalls als potenziell effektive Therapieoption diskutiert.

Generell sollte eine interdisziplinäre Betreuung der Patienten mit fortgeschrittenem Talgdrüsenkarzinom und eine individuelle Evaluation der Therapiemöglichkeiten erfolgen. Zur Unterstützung der Auswahl der geeignetsten Therapie wird die Erstellung eines Tumorprofils mittels *Next-Generation Sequencing* empfohlen.<sup>9</sup>

## NACHSORGE

Bisher gibt es in der Literatur nur wenige Untersuchungen zur Nachsorge von extra- und periokulären Talgdrüsenkarzinomen. Für die ersten 3 Jahre nach Erstdiagnose werden Nachsorgeintervalle zwischen 3 und 6 Monaten empfohlen.<sup>9,57</sup> Anschließend werden 6-monatliche oder jährliche Kontrollen angestrebt.

Die Nachsorge sollte eine Untersuchung des gesamten Integuments inklusive Palpation der Lymphknotenstationen und -abflusswege enthalten. Eine Anleitung zur Selbstuntersuchung ist ebenfalls empfehlenswert. Regelmäßige Ultraschalluntersuchungen werden vor allem für die Nachsorge bei periokulären Talgdrüsenkarzinomen aufgrund deren Neigung zur lymphogenen Metastasierung oder für Patienten mit anderweitig erhöhtem Metastasierungsrisiko empfohlen.<sup>9</sup> Eine Schnittbildgebung mittels CT, PET-CT oder MRT kann nach klinischer Indikation und in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums erfolgen. Aufgrund der Seltenheit dieser Tumoren und der potenziell aggressiven und letalen Verläufe erscheint eine Anbindung an ein Hauttumorzentrum erstrebenswert.

Tabelle 13 stellt einen Vorschlag für die Nachsorge des Talgdrüsenkarzinoms dar. Bei Bedarf kann dieses Nachsorgeschema individuell und risikoadaptiert angepasst werden.

## METHODIK

### Literaturrecherche

Entsprechend der vorliegenden Entwicklungsstufe wurde eine nichtsystematische Literaturrecherche durch die Expertengruppe durchgeführt.

## Auswahl und Bewertung der Evidenz

Entsprechend der vorliegenden Entwicklungsstufe erfolgte keine systematische Bewertung der Qualität der zur Verfügung stehenden Evidenzen.

## Verfahren der Konsensbildung

Die Leitlinie wurde erstellt im Auftrag der *Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie* der *Deutschen Krebsgesellschaft* und der *Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. Die Erarbeitung und Konsentierung erfolgte im Rahmen des ADO-Komitees „Kutane Sarkome und andere seltene Tumorentitäten“.

## Aktualisierung der Leitlinie

Die vorliegende Leitlinie ist bis zum 01. Februar 2029 gültig.

Bis zum Ende der Gültigkeit dieser Leitlinie wird unter Berücksichtigung neu erschienener Literatur im Vorfeld eine Aktualisierung vorbereitet. Die Notwendigkeit der Überarbeitung der Leitlinie und einzelner Kapitel wird durch die Expertengruppe evaluiert und beschlossen. Wichtige Kriterien für eine Aktualisierung sind: Neue wissenschaftliche Erkenntnisse oder neue gesetzliche Vorschriften, welche eine Revision der Leitlinie erforderlich machen.

## ÜBERSICHT DER WICHTIGSTEN EMPFEHLUNGEN DIESER LEITLINIE

Die wichtigsten Empfehlungen dieser Leitlinie werden in Tabelle 14 zusammengefasst.

### DANKSAGUNG

Open access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

### INTERESSENKONFLIKT

Jochen Utikal hat im Rahmen von Advisory Board-Tätigkeiten beziehungsweise von Vortragstätigkeiten von folgenden Firmen Honorare oder Reisekosten erhalten: Amgen, BMS, GSK, Immunocore, Leo Pharma, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Sanofi, Roche außerhalb der eingereichten Arbeit.

Verena Müller hat im Rahmen von Advisory Board-Tätigkeiten beziehungsweise von Vortragstätigkeiten von folgenden Firmen Honorare oder Reisekosten erhalten: BMS, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Sanofi, Roche (alle außerhalb der eingereichten Arbeit).

Jürgen C. Becker erhielt Honorare als Referent von Amgen, Pfizer, Recordati und Sanofi und als Berater/Beiratsmitglied/DSMB-Mitglied für Almirall, Boeh-

ringer Ingelheim, InProTher, ICON, MerckSerono, Pfizer, 4SC und Sanofi/Regeneron. Seine Gruppe erhält Forschungszuschüsse von Bristol-Myers Squibb, Merck Serono, HTG, IQVIA und Alcedis.

Doris Helbig hat Beratertätigkeitshonorare beziehungsweise Reisekostenunterstützung von Pierre Fabre, Novartis und Sanofi-Aventis erhalten (alle außerhalb der eingereichten Arbeit).

Ulrike Leiter hat im Rahmen von Advisory Board-Tätigkeiten beziehungsweise von Vortragstätigkeiten von folgenden Firmen Honorare oder Reisekosten erhalten: BMS, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Sanofi, Roche, Almirall Hermal, Sun Pharma (alle außerhalb der eingereichten Arbeit).

Claudia Pföhler hat im Rahmen von Advisory-Board-Tätigkeiten beziehungsweise von Vortragstätigkeiten von folgenden Firmen Honorare oder Reisekostenunterstützung erhalten: BMS, Novartis, Pierre Fabre, AbbVie, Roche, MSD, Merck Serono, Sunpharma, UCB und Leo Pharma.

Lisa Krönig hat im Rahmen von Vortragstätigkeiten Honorare von Sanofi und BMS, im Rahmen von Fortbildungen (Reise-)Kostenunterstützung von Sunpharma und Sanofi erhalten (alle außerhalb der eingereichten Arbeit).

Mirjana Ziemer erhielt Forschungsunterstützung von Novartis; Referenten- und Beratertätigkeitshonorare von Bristol Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pierre-Fabre, Sunpharma und Sanofi Roche, und Reisekostenerstattung von Sunpharma und Sanofi Roche (alle außerhalb der eingereichten Arbeit).

Selma Ugurel erhielt Forschungsunterstützung von Bristol Myers Squibb and Merck Serono; Referenten- und Beratertätigkeitshonorare von Bristol Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Merck Serono, Novartis and Roche, und Reisekostenerstattung von Bristol Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, and Pierre Fabre (alle außerhalb der eingereichten Arbeit).

Pia Nagel, Uwe Hillen, Edgar Dippel, Alexander Frisman, Klaus Griewank, Eva Hadaschik erklären, dass gegenwärtig keine Interessenkonflikte bestehen.

### LITERATUR

1. North JP, Golovato J, Vaske CJ, et al. Cell of origin and mutation pattern define three clinically distinct classes of sebaceous carcinoma. *Nat Commun.* 2018;9:1894.
2. Jandali DB, Ganti A, Al-Khudari S, et al. Prognostic factors and survival outcomes for head and neck cutaneous adnexal cancers. *Am J Otolaryngol.* 2019;40:110-114.
3. Lim VS, Amrith S. Declining incidence of eyelid cancers in Singapore over 13 years: population-based data from 1996 to 2008. *Br J Ophthalmol.* 2012;96:1462-1465.
4. Tripathi R, Chen Z, Li L, Bordeaux JS. Incidence and survival of sebaceous carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:1210-1215.
5. Wu A, Rajak SN, Huilgol SC, James C, Selva D. Cutaneous sebaceous carcinoma. *Australas J Dermatol.* 2020;61:e283-e292.
6. Dasgupta T, Wilson LD, Yu JB. A retrospective review of 1349 cases of sebaceous carcinoma. *Cancer.* 2009;115:158-165.
7. Kazakov DV. *Cutaneous adnexal tumors.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa, London, 2012.

8. Holterhues C, Vries E, Louwman MW, et al. Incidence and trends of cutaneous malignancies in the Netherlands, 1989-2005. *J Invest Dermatol.* 2010;130:1807-1812.
9. Owen JL, Kibbi N, Worley B, et al. Sebaceous carcinoma: evidence-based clinical practice guidelines. *Lancet Oncol.* 2019;20:e699-e714.
10. Kazakov DV, Calonje E, Zelger B, et al. Sebaceous carcinoma arising in nevus sebaceus of Jadassohn: a clinicopathological study of five cases. *Am J Dermatopathol.* 2007;29:242-248.
11. Tetzlaff MT, Singh RR, Seviour EG, et al. Next-generation sequencing identifies high frequency of mutations in potentially clinically actionable genes in sebaceous carcinoma. *J Pathol.* 2016;240:84-95.
12. Sargen MR, Cahoon EK, Lynch CF, et al. Sebaceous Carcinoma Incidence and Survival Among Solid Organ Transplant Recipients in the United States, 1987-2017. *JAMA Dermatol.* 2020;156:1307-1314.
13. Sargen MR, Starrett GJ, Engels EA, et al. Sebaceous carcinoma epidemiology and genetics: Emerging concepts and clinical implications for screening, prevention, and treatment. *Clin Cancer Res.* 2020;27:389-393.
14. Sargen MR, Mai ZM, Engels EA, et al. Ambient Ultraviolet Radiation and Sebaceous Carcinoma Incidence in the United States, 2000-2016. *JNCI Cancer Spectr.* 2020;4:20.pkaa020. [Last accessed on February 3, 2024]
15. Na HY, Choe JY, Shin SA, et al. Proposal of a Provisional Classification of Sebaceous Carcinoma Based on Hormone Receptor Expression and HER2 Status. *Am J Surg Pathol.* 2016;40:1622-1630.
16. Tetzlaff MT, Curry JL, Ning J, et al. Distinct Biological Types of Ocular Adnexal Sebaceous Carcinoma: HPV-Driven and Virus-Negative Tumors Arise through Nonoverlapping Molecular-Genetic Alterations. *Clin Cancer Res.* 2019;25:1280-1290.
17. Stagner AM, Afrogheh AH, Jakobiec FA, et al. p16 Expression Is Not a Surrogate Marker for High-Risk Human Papillomavirus Infection in Periocular Sebaceous Carcinoma. *Am J Ophthalmol.* 2016;170:168-175.
18. Cerroni L, Garbe C, Metzger D, et al. *Histopathologie der Haut. 2. Auflage Edition.* Springer, Berlin; Heidelberg, 2016.
19. Birnbaum RY, Zvulunov A, Hallel-Halevy D, et al. Seborrhea-like dermatitis with psoriasiform elements caused by a mutation in ZNF750, encoding a putative C2H2 zinc finger protein. *Nat Genet.* 2006;38:749-751.
20. Xu S, Moss TJ, Laura Rubin M, et al. Whole-exome sequencing for ocular adnexal sebaceous carcinoma suggests PCDH15 as a novel mutation associated with metastasis. *Mod Pathol.* 2020;33:1256-1263.
21. Chao AN, Shields CL, Krema H, Shields JA. Outcome of patients with periocular sebaceous gland carcinoma with and without conjunctival intraepithelial invasion. *Ophthalmology.* 2001;108:1877-1883.
22. Kivelä T, Asko-Seljavaara S, Pihkala U, et al. Sebaceous carcinoma of the eyelid associated with retinoblastoma. *Ophthalmology.* 2001;108:1124-1128.
23. Song A, Carter KD, Syed NA, et al. Sebaceous cell carcinoma of the ocular adnexa: clinical presentations, histopathology, and outcomes. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2008; 24: 194-200.
24. Imko-Walczuk B, Kryś A, Lizakowski S, et al. Sebaceous carcinoma in patients receiving long-term immunosuppressive treatment: case report and literature review. *Transplant Proc.* 2014;46:2903-2907.
25. Lanoy E, Dores GM, Madeleine MM, et al. Epidemiology of nonkeratinocytic skin cancers among persons with AIDS in the United States. *Aids.* 2009;23:385-393.
26. Brewer JD, Shanafelt TD, Call TG, et al. Increased incidence of malignant melanoma and other rare cutaneous cancers in the setting of chronic lymphocytic leukemia. *Int J Dermatol.* 2015;54:e287-293.
27. Moore RF, Zhang XR, Allison DB, et al. High-risk human papillomavirus and ZEB1 in ocular adnexal sebaceous carcinoma. *J Cutan Pathol.* 2021;48:1027-1033.
28. Gao H, Tang L, Lin J, et al. Detection of Epstein-Barr Virus in 130 Cases of Eyelid Sebaceous Gland Carcinoma Using In Situ Hybridization. *J Ophthalmol.* 2020;2020:7354275.
29. Tanahashi J, Kashima K, Daa T, et al. Merkel cell carcinoma co-existent with sebaceous carcinoma of the eyelid. *J Cutan Pathol.* 2009;36:983-986.
30. Rao NA, Hidayat AA, McLean IW, Zimmerman LE. Sebaceous carcinomas of the ocular adnexa: A clinicopathologic study of 104 cases, with five-year follow-up data. *Hum Pathol.* 1982;13:113-122.
31. Weltgesundheitsorganisation. *WHO classification of skin tumours.* 4th edition Edition. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2018. [Last accessed on January 15, 2024]
32. Boaz RJ, Phukan C, Mandeep S, Devasia A. Sebaceous carcinoma of the penis: As aggressive as it is rare. *Urol Ann.* 2019;11:226-228.
33. Hanaka T, Makihara K, Hachiya Y, Mukae H. Primary lung sebaceous carcinoma. *Intern Med.* 2015;54:351-352.
34. Oshiro H, Iwai T, Hirota M, et al. Primary sebaceous carcinoma of the tongue. *Med Mol Morphol.* 2010;43:246-252.
35. Pusiol T, Morichetti D, Zorzi MG. Sebaceous carcinoma of the vulva: critical approach to grading and review of the literature. *Pathologica.* 2011;103:64-67.
36. Švajdler M, Baník P, Poliaková K, et al. Sebaceous carcinoma of the breast: report of four cases and review of the literature. *Pol J Pathol.* 2015;66:142-148.
37. Muqit MM, Foot B, Walters SJ, et al. Observational prospective cohort study of patients with newly-diagnosed ocular sebaceous carcinoma. *Br J Ophthalmol.* 2013;97:47-51.
38. Cheng CY, Chuang YH. Pigmented sebaceous carcinoma: dermatoscopic features of a new case. *Eur J Dermatol.* 2020;30:58-60.
39. Satomura H, Ogata D, Arai E, Tsuchida T. Dermoscopic features of ocular and extraocular sebaceous carcinomas. *J Dermatol.* 2017;44:1313-1316.
40. While B, Salvi S, Currie Z, et al. Excision and delayed reconstruction with paraffin section histopathological analysis for periocular sebaceous carcinoma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2014;30:105-109.
41. Iacobelli J, Harvey NT, Wood BA. Sebaceous lesions of the skin. *Pathology.* 2017;49:688-697.
42. Alsaad KO, Obaidat NA, Ghazarian D. Skin adnexal neoplasms—part 1: an approach to tumours of the pilosebaceous unit. *J Clin Pathol.* 2007;60:129-144.
43. Pereira PR, Odashiro AN, Rodrigues-Reyes AA, et al. Histopathological review of sebaceous carcinoma of the eyelid. *J Cutan Pathol.* 2005;32:496-501.
44. Sa HS, Rubin ML, Xu S, et al. Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival for sebaceous carcinoma of the eyelid: observations in 100 patients. *Br J Ophthalmol.* 2019;103:980-984.
45. Kibbi N, Worley B, Owen JL, et al. Sebaceous carcinoma: controversies and their evidence for clinical practice. *Arch Dermatol Res.* 2020;312:25-31.
46. Tryggvason G, Bayon R, Pagedar NA. Epidemiology of sebaceous carcinoma of the head and neck: implications for lymph node management. *Head Neck.* 2012;34:1765-1768.
47. Hsia Y, Yeh CY, Wei YH, et al. Eyelid sebaceous carcinoma: Validation of the 8th edition of the American Joint Committee on cancer T staging system and the prognostic factors for local recurrence, nodal metastasis, and survival. *Eye (Lond).* 2019;33:887-895.
48. Kaliki S, Gupta A, Ali MH, et al. Prognosis of eyelid sebaceous gland carcinoma based on the tumor (T) category of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) classification. *Int Ophthalmol.* 2016;36:681-690.
49. Lee IJ, Koh JY. Impact of clinicopathologic factors on survival in patients with sebaceous carcinoma of the eyelid - a population-based analysis. *Orbit.* 2019;38:261-268.
50. Wittekind C. *TNM - Klassifikation maligner Tumoren Achte Auflage, korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 bis 2019 Edition.* Wiley-VCH, Weinheim, 2020.

51. American Joint Committee on C. *AJCC cancer staging manual. Eighth edition, corrected at 3rd printing Edition.* AJCC, American Joint Committee on Cancer, Chicago, IL, 2017.
52. South CD, Hampel H, Comeras I, et al. The frequency of Muir-Torre syndrome among Lynch syndrome families. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:277-281.
53. Gay JT, Troxell T, Gross GP. Muir-Torre Syndrome. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls. 2020. [Last accessed on February 10, 2022]
54. John AM, Schwartz RA. Muir-Torre syndrome (MTS): An update and approach to diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:558-566.
55. Ponti G, Ponz de Leon M. Muir-Torre syndrome. *Lancet Oncol.* 2005;6:980-987.
56. Tripathi R, Bordeaux JS. Impact of Muir-Torre Syndrome on Survival in Patients With Sebaceous Carcinoma: A SEER Population-Based Study. *Dermatol Surg.* 2019;45:148-149.
57. Nagel P, Muller V, Utikal J. Management von malignen Adnextumoren der Haut. *Hautarzt.* 2021;72:619-632.
58. Roberts ME, Riegert-Johnson DL, Thomas BC, et al. A clinical scoring system to identify patients with sebaceous neoplasms at risk for the Muir-Torre variant of Lynch syndrome. *Genet Med.* 2014;16:711-716.
59. Cohen PR, Kohn SR, Kurzrock R. Association of sebaceous gland tumors and internal malignancy: the Muir-Torre syndrome. *Am J Med.* 1991;90:606-613.
60. Knackstedt T, Samie FH. Sebaceous Carcinoma: A Review of the Scientific Literature. *Curr Treat Options Oncol.* 2017;18:47.
61. Kylo RL, Brady KL, Hurst EA. Sebaceous carcinoma: review of the literature. *Dermatol Surg.* 2015;41:1-15.
62. Zhou C, Wu F, Chai P, et al. Mohs micrographic surgery for eyelid sebaceous carcinoma: A multicenter cohort of 360 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:1608-1617.e1.
63. Desiato VM, Byun YJ, Nguyen SA, Thiers BH, Day TA. Sebaceous Carcinoma of the Eyelid: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatol Surg.* 2021;47:104-110.
64. Lally SE, Rao R, Shields JA, Shields CL. Comparison of posterior lamellar resection versus lumpectomy for initial management of localized tarsal conjunctival sebaceous carcinoma in 54 cases. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66:1295-1300.
65. Leivo T, Sarmela J, Enckell-Aaltonen M, Dafgård Kopp E, Schmitt C, Toft PB, Sigurdsson H, Uusitalo M. Nordic treatment practices survey and consensus for treatment of eyelid sebaceous carcinoma. *BMC Ophthalmol.* 2020;20:103.
66. Gerring RC, Ott CT, Curry JM, et al. Orbital exenteration for advanced periorbital non-melanoma skin cancer: prognostic factors and survival. *Eye (Lond).* 2017;31:379-388.
67. Takagawa Y, Tamaki W, Suzuki S, et al. Radiotherapy for localized sebaceous carcinoma of the eyelid: a retrospective analysis of 83 patients. *J Radiat Res.* 2019;60:622-629.
68. Yen MT, Tse DT, Wu X, Wolfson AH. Radiation therapy for local control of eyelid sebaceous cell carcinoma: report of two cases and review of the literature. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2000;16:211-215.
69. Hata M, Koike I, Omura M, et al. Noninvasive and curative radiation therapy for sebaceous carcinoma of the eyelid. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:605-611.
70. Li F, Stewart RD, Finger PT. Interstitial Brachytherapy for Orbital Sebaceous Carcinoma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2021;37:e215-e217.
71. Azad S, Choudhary V. Treatment results of high dose rate interstitial brachytherapy in carcinoma of eye lid. *J Cancer Res Ther.* 2011;7:157-161.
72. Takagawa Y, Murakami N, Suzuki S, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy for a bulky sebaceous carcinoma of the eyelid: A case report. *Clin Case Rep.* 2019;7:1844-1848.
73. Chang AY, Miller CJ, Elenitsas R, et al. Management Considerations in Extraocular Sebaceous Carcinoma. *Dermatol Surg.* 2016;42:1:57-65.
74. Lisman RD, Jakobiec FA, Small P. Sebaceous carcinoma of the eyelids. The role of adjunctive cryotherapy in the management of conjunctival pagetoid spread. *Ophthalmology.* 1989;96:1021-1026.
75. Monai N, Tanabu R, Gonome T, et al. Intraoperative Adjunctive Mitomycin C and Cryotherapy for Recurrent Conjunctival Papillary Sebaceous Carcinoma. *Case Rep Ophthalmol.* 2018;9:221-226.
76. Rudkin AK, Muecke JS. Mitomycin-C as adjuvant therapy in the treatment of sebaceous gland carcinoma in high-risk locations. *Clin Exp Ophthalmol.* 2009;37:352-356.
77. Russell HC, Chadha V, Lockington D, Kemp EG. Topical mitomycin C chemotherapy in the management of ocular surface neoplasia: a 10-year review of treatment outcomes and complications. *Br J Ophthalmol.* 2010;94:1316-1321.
78. Shields CL, Naseripour M, Shields JA, Eagle RC, Jr. Topical mitomycin-C for pagetoid invasion of the conjunctiva by eyelid sebaceous gland carcinoma. *Ophthalmology.* 2002;109:2129-2133.
79. Xu Y, Li F, Jia R, Fan X. Updates on the clinical diagnosis and management of ocular sebaceous carcinoma: a brief review of the literature. *Onco Targets Ther.* 2018;11:3713-3720.
80. Karp CL, Galor A, Chhabra S, et al. Subconjunctival/perilesional recombinant interferon  $\alpha 2b$  for ocular surface squamous neoplasia: a 10-year review. *Ophthalmology.* 2010;117:2241-2246.
81. Karp CL, Moore JK, Rosa RH, Jr. Treatment of conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia with topical interferon alpha-2b. *Ophthalmology.* 2001;108:1093-1098.
82. Midena E, Angeli CD, Valenti M, et al. Treatment of conjunctival squamous cell carcinoma with topical 5-fluorouracil. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:268-272.
83. Borgognoni L, Pescitelli L, Gerlini G, et al. Efficacy of Electrochemotherapy in the Treatment of Cutaneous Melanoma Metastases and Rare Non-melanoma Skin Cancer. *Anticancer Res.* 2020;40:6485-6492.
84. Ribero S, Baduel ES, Brizio M, et al. Metastatic sebaceous cell carcinoma, review of the literature and use of electrochemotherapy as possible new treatment modality. *Radiol Oncol.* 2016;50:308-312.
85. Gogia A, Pushker N, Sen S, Bakhshi S. Avoidance of exenteration in orbital sebaceous gland carcinoma with neoadjuvant chemotherapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251:2479-2480.
86. Husain A, Blumenschein G, Esmaeli B. Treatment and outcomes for metastatic sebaceous cell carcinoma of the eyelid. *Int J Dermatol.* 2008;47:276-279.
87. Joshi P, Joshi A, Noronha V, et al. Sebaceous carcinoma and systemic chemotherapy. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2012;33:239-241.
88. Jung YH, Woo IS, Kim MY, et al. Palliative 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy in recurrent metastatic sebaceous carcinoma: Case report and literature review. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2016;12:e189-193.
89. Kaliki S, Ayyar A, Nair AG, et al. Neoadjuvant Systemic Chemotherapy in the Management of Extensive Eyelid Sebaceous Gland Carcinoma: A study of 10 Cases. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2016;32:35-39.
90. Koyama S, Honda T, Hayano T, et al. [A case of lung metastasis from Meibomian gland carcinoma of eyelid with effective chemotherapy]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 1994;21:2809-2812.
91. Kumar V, Xu Y. Unusual presentation of metastatic sebaceous carcinoma and its response to chemotherapy: is genotyping a right answer for guiding chemotherapy in rare tumours? *Curr Oncol.* 2015;22:e316-319.
92. Murthy R, Honavar SG, Burman S, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the management of sebaceous gland carcinoma of the eyelid with regional lymph node metastasis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2005;21:307-309.
93. Orcurto A, Gay BE, Sozzi WJ, et al. Long-Term Remission of an Aggressive Sebaceous Carcinoma following Chemotherapy. *Case Rep Dermatol.* 2014;6:80-84.
94. Osada S, Ueno T, Inai S, et al. Sebaceous carcinoma of the nose with a regional metastasis following false-negative sentinel lymph node biopsy. *Acta Derm Venereol.* 2011;91:367-368.

95. Paschal BR, Bagley CS. Sebaceous gland carcinoma of the eyelid: complete response to sequential combination chemotherapy. *N C Med J*. 1985;46:473-474.
96. Priyadarshini O, Biswas G, Biswas S, et al. Neoadjuvant chemotherapy in recurrent sebaceous carcinoma of eyelid with orbital invasion and regional lymphadenopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2010;26:366-368.
97. De Leo A, Innocenzi D, Onesti MG, et al. Extraocular sebaceous carcinoma in Muir-Torre Syndrome with unfavorable prognosis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006;58:842-844.
98. Kandl TJ, Sagiv O, Curry JL, et al. High expression of PD-1 and PD-L1 in ocular adnexal sebaceous carcinoma. *Oncoimmunology*. 2018;7:e1475874.
99. Domingo-Musibay E, Murugan P, Giubellino A, et al. Near complete response to Pembrolizumab in microsatellite-stable metastatic sebaceous carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2018;6:58.
100. Kodali S, Tipirneni E, Gibson PC, et al. Carboplatin and Pembrolizumab Chemoimmunotherapy Achieves Remission in Recurrent, Metastatic Sebaceous Carcinoma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2018;34:e149-e151.
101. Van Allen EM, Miao D, Schilling B, et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science*. 2015;350:207-211.
102. Saliba M, Shaheen M, Hajj RE, et al. PD-L1 expression in sebaceous carcinomas. *Cancer Immunol Immunother*. 2021;70:1907-1915.
103. Leiter U, Heppt MV, Steeb T, et al. S3-Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ - Kurzfassung, Teil 2: Epidemiologie, chirurgische und systemische Therapie des Plattenepithelkarzinoms, Nachsorge, Prävention und Berufskrankheit. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18:400-413.

**How to cite this article:** Utikal J, Nagel P, Müller V, et al. S1-Leitlinie Talgdrüsenkarzinom. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2024;22:730–749.  
[https://doi.org/10.1111/ddg.15405\\_g](https://doi.org/10.1111/ddg.15405_g)