



Sarcomen in de huid

A.M.R. Schrader¹, J.V.M.G. Bovee¹

Sarcomen zijn een heterogene groep van maligne mesenchymale tumoren met een jaarlijkse incidentie van ongeveer 50 casus per 1 miljoen mensen. In sommige van deze gevallen betreft het een sarcoom van de huid. De etiologie van sarcomen is grotendeels onbekend, maar in de huid wordt er een associatie gezien met bijvoorbeeld chronische zonexpositie, doorgemaakte radiotherapie of virale infecties en immuundeficiënties. De meest voorkomende sarcomen van de huid zullen we hier bespreken.

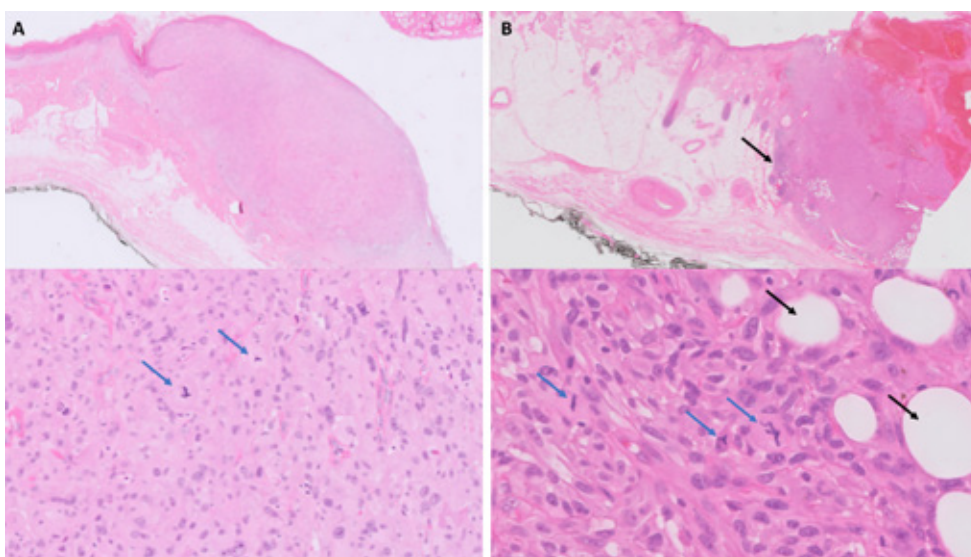
ATYPISCH FIBROXANTHOOM EN PLEIOMORF DERMAAL SARCOOM

Atypisch fibroxanthoom (AFX) en pleiomorf dermaal sarcoom (PDS) zijn voorbeelden van mesenchymale proliferaties die ontstaan door chronische zonenschade. Deze presenteren zich als een snelgroeïende, vaak ulcererende tumor in het hoofd-halsgebied van oudere personen. AFX/PDS betreft een clinicopathologisch spectrum waarbij het verschil wordt bepaald door het wel (PDS) of niet (AFX) infiltreren van de tumorcellen in de subcutis, een belangrijk onderscheid vanwege het klinisch agressievere beloop met hogere kans op lokale recidieven, metastasering en overlijden bij PDS dan bij AFX. Er bestaat enige controverse rondom AFX/PDS waarbij overwegend gedacht wordt dat deze van fibrohistiocytair origine is, terwijl anderen van mening zijn dat het eigenlijk om een ongedifferentieerd carcinoom gaat. Voor de patholoog is AFX/PDS een 'diagnosis per exclusionem' waarbij er histologisch veelal een gemengde populatie van spoelvormige, histiocytair, xanthomateuze en meerkernige cellen wordt gezien met forse pleiomorfie en een hoge delingsactiviteit. Immuunhistochemisch onderzoek is niet specifiek met vaak

sterke CD10 expressie en een mutant p53-aankleuringspatroon, maar geen verdere lijndifferentiatie. Het genetisch profiel wordt gekenmerkt door UV-geïnduceerde schade (C-T en C-G mutaties) waarbij onder andere vaak TP53 en de TERT-promotor zijn aangedaan.

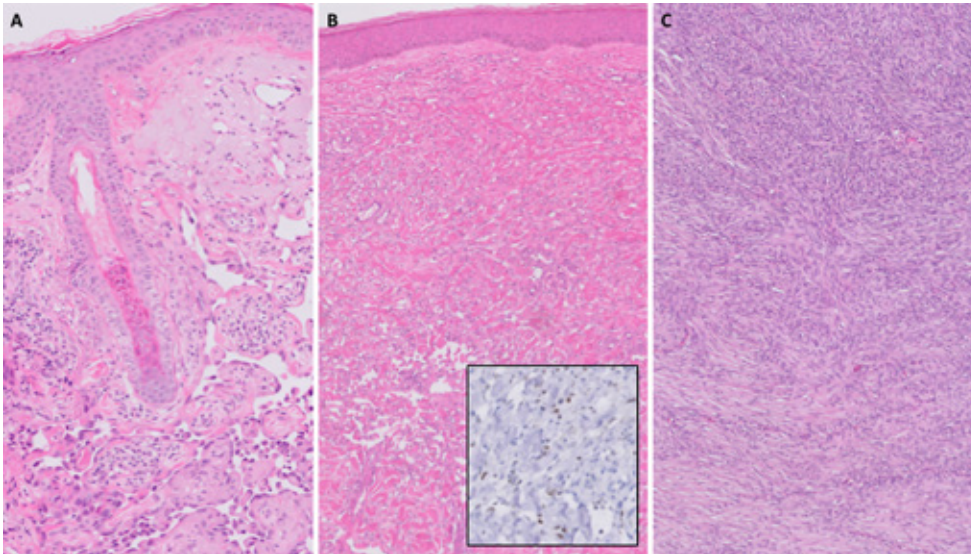
CUTAAN ANGIOSARCOOM

Een ander sarcoom dat kan optreden in de actinisch beschadigde huid van het hoofd-halsgebied bij ouderen is het cutaan angiosarcoom, een agressieve vaattumor met een slechte overleving. Een cutaan angiosarcoom presenteert zich klinisch met solitaire of multifocale erythemateuze of paarse papels, plaques of nodi die snel kunnen bloeden of ulcereren. Histologisch wordt een atypische vaatproliferatie gezien met een slechte begrenzing en infiltrerend groeipatroon. De neoplastische vaatstructuren kunnen daarbij anastomoserend en splijtend tussen de collageenbundels gelegen zijn. Soms kunnen deze veranderingen zeer subtiel zijn en slecht herkenbaar. Zonenschade is niet de enige oorzaak van een cutaan angiosarcoom; deze kan ook ontstaan in een gebied waar meerdere jaren daarvoor radiotherapie is gegeven, bijvoor-



Figuur 1. Histologie van atypisch fibroxanthoom (A) en pleiomorf dermaal sarcoom (B). In beide gevallen betreft het een cellulaire proliferatie van spoelvormige en epithelioïde cellen met pleiomorfe celkernen en hoge delingsactiviteit (blauwe pijlen). Bij het atypisch fibroxanthoom beperkt de tumor zich tot de dermis, terwijl het pleiomorf dermaal sarcoom infiltrereert in de subcutis (zwarte pijlen).

¹ Patholoog, afdeling Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden



Figuur 2. Histologie van cutaan angiosarcoom (A), Kaposi sarcoom (B) en dermatofibrosarcoma protuberans (C). Cutaan angiosarcoom en Kaposi sarcoom tonen een vergelijkbaar beeld bestaande uit een dermale toename van onregelmatige, anastomoserende vaatstructuren met atypie van het endotheel, met in de inzet in B positieve aankleuring van de endotheelcellen voor HHV8. Dermatofibrosarcoma protuberans toont een celrijke proliferatie van monomorfe spoelcellen met aan de onderzijde klassieke storiforme groeiwijze en aan de bovenzijde fibrosarcomateuze progressie met ter plaatse een hogere celrijke proliferatie en visgraatpatroon.

beeld op de borst na behandeling van een mammacarcinoom, of in een extremitet die is aangedaan door chronisch lymfoedeem, eveneens vaak na behandeling (okselsklierdissectie) van een mammacarcinoom. In tegenstelling tot het cutaan angiosarcoom van het hoofd-halsgebied worden deze gevallen gekenmerkt door amplificatie van het c-MYC oncogen; iets dat voor de patholoog gemakkelijk kan worden aangetoond via immunohistochemie.

KAPOSI SARCOOM

Het Kaposi sarcoom is een lokaal aggressieve vaattumor in de huid. Deze ontstaat door infectie met het humaan herpesvirus 8 (HHV8) en komt in Nederland voornamelijk voor bij immuungecompromitteerde patiënten, met name door HIV-AIDS of na orgaantransplantatie. De klinische presentatie bestaat uit een eruptie van solitaire of multipale rode tot paarse patches in de vroege fase en plaques tot uiteindelijk nodi in de latere fase, waarbij de voorkeurslokalisatie voornamelijk de onderste extremiteten betreft. Histologie van de vroege fase toont een, soms subtiele, vaatproliferatie met beperkte cytonucleaire atypie en een vaak splijtende groeiwijze tussen de collageenvezels. Kenmerkend voor het Kaposi sarcoom is het zogenaamde *promontory sign* waarbij kleinere vaatstructuren uitstulpen in grotere vaatstructuren. In de latere, nodulaire fase wordt juist een celrijke spoelcelproliferatie gezien met delingsactiviteit en tussengelegen spleetvormige ruimtes met extravasatie van erythrocyten. Aanwezigheid van HHV8 in de laesionele cellen kan door de patholoog worden aangetoond via immunohistochemie, hetgeen bevestigend is voor de diagnose.

DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS

Misschien het meest bekend maar zonder associatie met een van de reeds genoemde factoren is het dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP). Waar de meeste huidsarcomen voorkomen op hogere leeftijd, wordt DFSP juist aangetroffen op jongere of middelbare leeftijd. DFSP gedraagt zich met name lokaal aggressief, vaak met sprieterige groeiwijze. Klinisch betreft het karakteristiek een langzaam groeiende, pijnlo-

ze plaque of multinodulaire tumor op de romp of bovenste extremiteten. Histologie toont een monomorfe proliferatie van spoelvormige cellen van fibroblastaire origine in een storiform patroon in de dermis met infiltratie van de subcutis, met invangen van de vetcellen in een zogenaamd *honingraatpatroon*. De epidermis blijft gespaard. De laesionele cellen tonen weinig cytonucleaire atypie en delingsfiguren zijn zeldzaam. De laesie is diffuus sterk positief voor CD34 en wordt genetisch gekenmerkt door een COL1A1-PDGFB fusie. In circa 10% van de DFSP treedt fibrosarcomateuze progressie op, resulterend in een klinisch snellere groei en agressiever beloop met kans op metastasering, met histologisch een abrupte overgang naar een gebied met een meer bundelige architectuur in een visgraatpatroon met aldaar toegenomen celrijke proliferatie, hogere mitotische activiteit en een afgenomen CD34 expressie. Vanwege de sprieterige groeiwijze en hoge recidiefkans dient een ruime excisie plaats te vinden in een gespecialiseerd sarcomencentrum.

OVERIGE ENTITEITEN EN DIFFERENTIALDIAGNOSE

Naast de hierboven beschreven entiteiten zijn er nog diverse andere sarcomen die zich in de huid kunnen presenteren, zoals het myxofibrosarcoom. Daarnaast kunnen spoelcellige, desmoplastische of gedifferentieerde varianten van carcinen en melanomen histologisch sterk lijken op een sarcoom en deze vormen een belangrijke differentiaaldiagnose. Veelal kan het onderscheid worden gemaakt met immunohistochemie, maar zeker in gedifferentieerde tumoren kunnen ook de specifieke markers verloren gaan. In deze gevallen helpt het om een eventuele in situ component (bijvoorbeeld actinische keratose of lentigo maligna) aan te tonen of er kan met moleculair onderzoek naar de genetische signatuur van de laesie worden gekeken.

CONCLUSIE

Al met al zijn sarcomen een heterogene groep van zeldzame tumoren met verschillende ontstaanswijze, histologie, genetische opmaak en klinisch beloop. Kennis van de verschillende entiteiten en de differentiaaldiagnose is essentieel voor een

tijdige herkenning en adequate behandeling van de patiënten. Juist vanwege het zeldzame karakter van sarcomen ver-

dient doorverwijzing naar een sarcomenexpertisecentrum de aanbeveling.

SAMENVATTING

Sarcomen zijn een heterogene groep van zeldzame tumoren met verschillende ontstaanswijze, histologie, genetische opmaak en klinisch beloop die primair kunnen optreden in de huid. Sommige van deze huidsarcomen zijn geassocieerd met chronische zonexpositie en komen karakteristiek voor in het hoofd-halsgebied van ouderen, zoals het atypisch fibroxanthoom, pleiomorf dermaal sarcoom en cutaan angiosarcoom. Een cutaan angiosarcoom kan echter ook jaren na radiotherapie of bij chronisch lymfoedeem optreden, meestal ten gevolge van de behandeling van mammacarcinoom. Andere sarcomen in de huid ontstaan juist door virale infecties, zoals het Kaposi sarcoom door HHV8 bij immuungecompromitteerde patiënten, of hebben een onbekende etiologie maar tonen specifieke genafwijkingen, zoals het dermatofibrosarcoma protuberans met COL1A1-PDGFB fusies. Kennis van de verschillende entiteiten en de differentiaaldiagnose, onder andere bestaande uit spoelcellige/ongedifferentieerde carcinomen en melanomen, is essentieel voor een tijdige herkenning en adequate behandeling van de patiënten. Juist vanwege het zeldzame karakter van sarcomen verdient doorverwijzing naar een sarcomenexpertisecentrum de aanbeveling.

TREFWOORDEN

atypisch fibroxanthoom – pleiomorf dermaal sarcoom – cutaan angiosarcoom – Kaposi sarcoom – dermatofibrosarcoma protuberans

SUMMARY

Sarcomas are a heterogeneous group of rare tumors with different etiology, histology, molecular alterations, and clinical presentation that may primarily present in the skin. Some of these cutaneous sarcomas are associated with chronic sun damage and present in the head-and-neck region of elderly patients, such as atypical fibroxanthoma, pleomorphic dermal sarcoma, and cutaneous angiosarcoma. Cutaneous angiosarcomas may also develop after radiotherapy or in the context of chronic lymphedema, usually after the treatment of breast cancer years before. Other cutaneous sarcomas are driven by infections, such as Kaposi sarcoma by HHV8 in immunocompromised patients, or the etiology is unknown but specific genetic alterations are present, including dermatofibrosarcoma protuberans with COL1A1-PDGFB fusions. Knowledge of the different entities and their differential diagnosis, mainly spindle-shaped/undifferentiated carcinomas and melanomas, is crucial for timely diagnosis and adequate treatment of these patients. Because of the rarity of sarcomas, referral to an expert center for sarcomas is recommended.

KEYWORDS

atypical fibroxanthoma – pleomorphic dermal sarcoma – cutaneous angiosarcoma – Kaposi sarcoma – dermatofibrosarcoma protuberans

LITERATUUR

1. *McKee's Pathology of the skin with clinical correlations, 5th edition.* Calonje E, Brenn T, Lazar AJ, and Billings SD. Elsevier, 2020. ISBN 9780702069832.
2. *WHO classification of Soft Tissue and Bone Tumours, 5th edition.* Edited by the WHO Classification of Tumours Editorial Board. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020. ISBN 9789283245025.
3. *WHO classification of Skin Tumours, 4th edition.* Edited by Elder DE, Massi D, Scoyler RA, Willemze R. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2018. ISBN 9789283224402.

CORRESPONDENTIEADRES

Judith Bovee

E-mail: j.v.m.g.bovee@lumc.nl